

УДК 616.61-036.12:616.155.194-08

К.А. Айтбаев

д-р мед. наук, профессор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (Кыргызская Республика)

И.Т. Муркмилов

канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, врач-нефролог Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (Кыргызская Республика)

В.В. Фокин

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

K.A. Aitbaev

MD, PhD, DSci, Prof., Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov (The Kyrgyz Republic)

I.T. Murkamilov

MD, PhD, Assistant, Department of Faculty Therapy I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Nephrologist, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov (The Kyrgyz Republic)

V.V. Fomin

MD, PhD, DSci, Prof., Associate Fellow, Russian Academy of Sciences; Chair of Faculty Therapy No 1, Director of the V.N. Vinogradov Clinic of Faculty Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ: ОТ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ И ЭКЗОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ЭРИТРОПОЭЗА — К НОВЫМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПОДХОДАМ

TREATMENT OF RENAL ANEMIA: FROM BLOOD TRANSFUSIONS AND EXOGENOUS STIMULANTS OF ERYTHROPOIESIS TO NEW PHYSIOLOGICAL APPROACHES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Муркмилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, врач-нефролог Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (Кыргызская Республика)
Адрес: 720040, Киргизия, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3
Тел.: +996 (557) 22-19-83
E-mail: murkamilov.i@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.08.2017
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Murkamilov Ilhom, MD, PhD, Assistant, Department of Faculty Therapy I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Nephrologist, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov (The Kyrgyz Republic)
Address: 3, T. Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyzstan
Tel.: +996 (557) 22-19-83
E-mail: murkamilov.i@mail.ru
Article received: August 23, 2017
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

В обзоре представлены новые лекарственные препараты для лечения анемии при хронической болезни почек, которые разработаны в последние годы и находятся в настоящее время на стадии клинических испытаний. Рассмотрены механизмы их действия, а также потенциально возможные побочные эффекты при использовании. На основании анализа данных предварительных клинических исследований делается вывод, что новые лекарственные препараты обладают высокой эффективностью, хорошо переносятся больными и в ближайшие годы могут быть включены в арсенал терапевтических средств для лечения нефрогенной анемии.

Abstract

The review presents new pharmaceuticals for the treatment of anemia in chronic kidney disease which have been developed in recent years and are currently in the clinical testing phase. Mechanisms of their action, as well as potential side effects are examined. Based on the analysis of data from preliminary clinical trials, it is concluded that the new pharmaceuticals are highly effective and well tolerated by patients, and in the coming years, could be included in the therapeutic arsenal for treatment of nephrogenic anemia.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, ингибиторы пролил-гидроксилазы, гепсидин, активин.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, inhibitors of prolyl hydroxylase, hepcidin, activin.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП), и ее тяжесть увеличивается по мере прогрессирования ренальной дисфункции. В доэритропоэтиновую эпоху адекватная коррекция анемии у больных на диализе была трудноразрешимой задачей и осуществлялась, главным образом, путем гемотрансфузий. Однако разработка и внедрение в клиническую практику три десятилетия назад рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом повлияло на эффективность лечения почечной анемии [1]. Сегодня лечение анемии основано на использовании экзогенных эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) — эпоэтина и его аналогов, а также пероральных или парэнтеральных введений железа [2]. К аналогам эритропоэтина относятся дарбэпоэтин и CERA (продолжительный активатор рецепторов эритропоэтина). Дарбэпоэтин состоит из ЭПО, который включает две дополнительные молекулы сиаловой кислоты, что придает ему более длительный период полураспада, в то время как CERA является пегилированным ЭПО- β с еще большим периодом полураспада. Схемы назначения этих препаратов более удобны для больных, т. к. позволяют вводить их реже существующих препаратов рчЭПО.

Однако данный подход, т. е. использование экзогенных ЭСА, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и негативные стороны, связанные с колебаниями уровня гемоглобина и повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3–5]. В этой связи с целью разработки более эффективных и безопасных подходов к терапии почечной анемии созданы и продолжают создаваться новые препараты, основанные, главным образом, на физиологических подходах. Целью данного обзора является повышение уровня информированности врачей в отношении этих лекарственных средств, которые уже в ближайшие годы могут составить основу для лечения почечной анемии.

ЭПО-ИМИТИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Эта группа включает в себя пептидные молекулы, которые действуют на рецепторы ЭПО, аналогично эндогенному ЭПО. Первым ЭПО-миметиком на рынке явился препарат *Peginesatide* (Hematide®), структура которого состоит из 2 пептидных це-

пей по 21 аминокислоте каждая, прикрепленных к группе полиэтиленгликоля. Период полураспада соединения составляет 80 ч, и его можно вводить в виде ежемесячных внутривенных или подкожных инъекций. Препарат был одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) в 2012 г. для использования только у пациентов, находящихся на гемодиализе. Поскольку *Peginesatide* не требует генетической технологии для своего производства, он является менее дорогостоящим, чем эпоэтин. Предварительные исследования показали и другие потенциальные преимущества *Peginesatide*. Например, отсутствие иммуногенности позволяет использовать его даже в случаях чистой аплазии красных клеток; также препарат продемонстрировал высокую эффективность у пациентов, которые были наиболее резистентными к другим ЭСА.

В январе 2013 г. были опубликованы одновременно результаты 2 проспективных, контролируемых и рандомизированных исследований по использованию *Peginesatide* у больных ХБП. Первое исследование (EMERALD) проводили в США и Европе. Оно включало в себя пациентов, находящихся на гемодиализе, с оценкой эффективности по сравнению с ЭПО- α , который вводили 1–3 раза в неделю. Главный вывод: хотя *Peginesatide* вводили один раз в месяц, тем не менее уровень гемоглобина у пациентов, принимавших его, был эквивалентен таковому у получавших ЭПО- α [6].

Второе исследование (PEARL) проводилось у предиализных больных в тех же странах, но эффективность *Peginesatide* сравнивали с дарбэпоэтином, который вводился каждые две недели. К концу 52-й недели исследования эффективность двух сравниваемых препаратов оказалась сходной, однако в группе *Peginesatide* случаев внезапной смерти было в 7 раз больше, в результате чего FDA пришлось отозвать свое разрешение на проведение клинических испытаний [7].

Есть и другие рекомбинантные белки с ЭПО-имитирующими свойствами, которые в настоящее время находятся на начальных этапах исследования.

АГЕНТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОГЕННЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН

Ингибиторы пролил-гидроксилазы (PHIs)

У пациентов с ХБП отмечается дефицит ЭПО, т. е. имеющийся в сыворотке крови его уровень ока-

зывается не достаточным для усиления продукции гемоглобина в условиях гипоксии, и поэтому ускорения синтеза ЭПО в ответ на снижение уровня гемоглобина не происходит [8]. С другой стороны, дефицит ЭПО при почечной анемии является относительным, т. к. резервы для производства ЭПО у пациентов с ХБП достаточны, ибо ЭПО может производиться еще и печенью, что было продемонстрировано у пациентов, находящихся на гемодиализе в течение многих лет [8]. Кроме того, ЭПО-продуцирующие клетки сохраняются даже в пораженных почках и других тканях, которые могут производить достаточное количество ЭПО для поддержания пациентов без развития анемии. Такие ситуации часто наблюдаются в случаях, когда период заместительной почечной терапии длится очень долго, например, у пациентов с поликистозом или с гепатитом С [10].

Было давно известно, что жители высокогорья адаптированы к состоянию гипоксии, в котором они живут; аналогичное состояние, эквивалентное такому у жителей высокогорья, испытывают и пациенты, находящиеся на гемодиализе [11]. Оказалось, что в молекулярных механизмах адаптации к условиям гипоксии задействован так называемый гипоксия-индуцибельный фактор (HIF, hypoxia-inducible factor), экспрессия которого индуцируется при низком давлении кислорода. Установлено, что HIF является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию генов, участвующих в эритропоэзе в ответ на изменения парциального давления кислорода. HIF — гетеродимерный белок, состоящий из 2 компонентов: гипоксия-чувствительных HIF- α и HIF- β (неактивный компонент). Первый состоит из 3 субъединиц, которые называются HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Из этих трех компонентов HIF-2 α является наиболее важной субъединицей, которая отвечает за контроль синтеза ЭПО у взрослых, а также регуляцию метаболизма железа. Экспериментальным путем установлено, что инактивация HIF-2 α с последующим кровопусканием приводит к развитию анемии, которая не восстанавливается, несмотря на нормальную функцию почек. Данный факт дает представление о том, какую значительную роль она играет в механизмах регуляции кроветворения. По этим причинам HIF-2 α становится важной мишенью для медикаментозной терапии почечной анемии.

В условиях нормоксии участия HIF-2 α в процессах кроветворения не требуется, и поэтому она инактивируется гидроксигированием через протеосомальный процесс деградации, вызванный пролил-гидроксилазами (PHD, prolyl-4-hydroxylase domain). По крайней мере, известны 3 подтипа PHD, называемых PHD1, PHD2 и PHD3. В отличие от условий нормоксии, при гипоксии, напротив, требуется увеличение количества эритроцитов

для улучшения транспорта кислорода. В этой связи участие HIF-2 α крайне необходимо, чтобы стимулировать эритропоэз, и достигается эта стабилизация HIF путем ингибирования семейства PHD. Таким образом, HIF-2 α становится основным регулятором эритропоэза, который происходит в условиях гипоксии [12].

Другой белок, гепсидин, синтезирующийся в печени, играет важную роль в развитии анемии, связанной с воспалением, поскольку способствует снижению биодоступности железа. Он действует через деградацию ферропортина — протеина, который выполняет функцию экспортера железа из всех клеток. Необходимо напомнить, что железо из пищи всасывается в двенадцатиперстной кишке, а затем, поступая в кровоток, связывается с трансферрином и оседает в клетках печени и ретикулоэндотелиальной системы. Впоследствии, в тех случаях, когда требуется активизация эритропоэза, железо снова войдет в оборот и будет доставлено в костный мозг. Таким образом, отсутствие ферропортина, индуцированное гепсидином, блокирует выход железа из клетки, что приводит к сокращению железа в энтероцитах двенадцатиперстной кишки, гепатоцитах и макрофагах. Физиологически ингибирование гепсидина наблюдается при анемии, дефиците железа, гипоксии (индуцированное HIF-2 α) или из-за генетических нарушений, таких как в случае гемохроматоза. В противоположность этому, стимуляция гепсидина происходит в основном при воспалениях, что способствует развитию анемии.

К настоящему времени получены данные клинических исследований по четырем ингибиторам пролил-гидроксилазы — *FG-4592* (Roxadustat), *GSK1278863* (Daprodustat), *AKB-6548* (Vadadustat) и *BAJ85-3934* (Molidustat).

Так, клинические исследования у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, а также находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, показали, что *FG-4592* (Roxadustat) хорошо переносится, поддерживает уровень гемоглобина в пределах целевого диапазона и оказывает благотворное влияние на метаболизм железа [13]. Препарат повышал суммарную железо-связывающую способность независимо от пути введения, снижал уровни ферритина сыворотки и последовательно снижал уровни гепсидина [14, 12]. Кроме того, эффективность воздействия *FG-4592* на эритропоэз, по-видимому, не зависела от воспаления, т. к. потребность в общей дозе для поддержания уровня гемоглобина в целевом диапазоне не была связана с уровнями С-реактивного белка [13]. Медиана пиковых уровней сывороточного эритропоэтина через 8–12 ч после введения 1 мг/кг *FG-4592* составила 115 мЕд/мл [14], что значительно ниже уровня, который достигался при внутривенной инъекции рчЭПО [15]. В сравнительном исследовании фазы II Roxadusta благотворно влиял

на липидный обмен — снижал уровень общего холестерина в сыворотке крови диализных пациентов на ~ 20 % по сравнению с рекомбинантным эпоэтин альфа [16]. Исследования соединения *FG-4592* в настоящее время вступили в фазу III клинических испытаний.

В исследовании по безопасности и переносимости *GSK1278863* (*Daprodustat*) у физически здоровых граждан пероральное введение разовых доз 2–300 мг приводило к зависимому от дозы увеличению в сыворотке уровней эритропоэтина (до 1000 раз в группе 300 мг). Дозы 150 и 300 мг были также связаны со значительным увеличением уровня сывороточного VEGF (*vascular endothelial growth factor*), фактора роста эндотелия сосудов, по сравнению с плацебо-контролем [17]. В отдельном исследовании введение 10–100 мг *Daprodustat* преддиализным пациентам на стадии 3–5 ХБП и гемодиализным пациентам с ХБП привело к зависимым от дозы изменениям в гематологических параметрах и снижению уровней сывороточного гепсидина [18], без каких-либо существенных изменений в сыворотке крови уровней VEGF на исследуемых диапазонах доз.

Компания *Akebia Therapeutics* завершила фазу IIa и фазу IIb испытания своего соединения *AKB-6548* (*Vadadustat*) по управлению анемией у преддиализных пациентов с ХБП и в настоящее время зачисляет на проведение исследования диализных пациентов. *AKB-6548* хорошо переносился у пациентов с ХБП, повышал и поддерживал уровни гемоглобина в целевом диапазоне, увеличивал общую способность к связыванию железа и снижал сывороточные уровни как ферритина, так и гепсидина [19, 20]. В фазе II рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования суточные дозы 240, 370, 500 и 630 мг *AKB-6548* вводились пациентам с ХБП на стадии 3 и 4 ХПН в течение 6 недель. Статистически значимый рост значений гемоглобина, в пределах от ~ 7,5 до 15 г/л, наблюдался во всех дозирующих группах, в то время как уровни сывороточного эритропоэтина статистически значимо не отличались между пациентами, которые получали *Vadadustat*, и теми, кто получал плацебо [21]. Эти результаты указывают на то, что РНIs-терапия эффективна при лечении почечной анемии в физиологических диапазонах уровня эритропоэтина плазмы.

Соединение *BAU85-3934* (*Molidustat*) находится в настоящее время в фазе II клинических испытаний. *BAU85-3934* эффективно стимулировал эритропоэз на животных моделях почечной недостаточности и воспалительной анемии и, кроме того, продемонстрировал гипотензивный и кардиопротекторный эффекты у частично нефрэктомизированных крыс [22]. У человека введение 5–50 мг *Molidustat* приводило к дозозависимому увеличению уровней сывороточного эритропоэтина [23]. Пиковый уровень сывороточного эритропоэтина 39,8 мЕд/мл

наблюдался через 12 ч после введения однократной дозы (50 мг) препарата у здоровых людей (по сравнению с 14,8 мЕд/мл в группе плацебо) [24].

Таким образом, РНIs представляют собой новую терапевтическую группу для лечения почечной анемии с рядом преимуществ, таких как способность повышать уровни гемоглобина путем стабилизации HIF, тем самым предотвращая колебания уровня гемоглобина, а также возможность введения препаратов перорально, что улучшает мобилизацию железа и обеспечивает хороший профиль безопасности. В этой связи ингибиторы пролил-гидроксилазы могут стать в будущем хорошей альтернативой ЭСА, особенно если учесть, что цена РНIs является конкурентоспособной по сравнению с ЭСА, которые требуют рекомбинантных технологических процессов для их изготовления. Тем не менее необходимы более долгосрочные клинические исследования для того, чтобы убедиться в отсутствии потенциально негативных эффектов стабилизации HIF на ангиогенез.

Ингибиторы GATA

Контроль эритропоэза посредством HIF-2 α негативно регулируется с помощью GATA, который является фактором транскрипции, ингибирующим экспрессию ЭПО в печени и почках. Основными стимуляторами этой системы являются некоторые из известных провоспалительных цитокинов, такие как IL-1, IL-6 или TNF- α . Есть 4 подтипа GATA, и, вероятнее всего, что именно GATA-2 является тем соединением, которое оказывает наиболее сильное воздействие на регуляцию синтеза ЭПО. Таким образом, лекарства, способные блокировать систему GATA, могут вызывать такие же эффекты, какие вызывают лекарственные препараты, стабилизирующие HIF-2 α .

В настоящее время известны по крайней мере 2 специфических ингибитора GATA — *K7174* и *K11706*. Исследования на животных показали, что *K7174*, который подавляет активность GATA-1, -2 и -3, способен повышать синтез ЭПО, ранее ингибированный воспалительными цитокинами [25]. Другой ингибитор, *K11706*, обладает гораздо более мощным ингибирующим действием на GATA-2 и -3. В опытах *in vitro* показано, что его пероральное введение восстанавливает снижение гемоглобина, ретикулоцитов и эритроидных колониеобразующих единиц (КОЕ-Э), индуцированных такими цитокинами, как IL-1 или TNF- α [26]. Таким образом, эта группа ингибиторов может улучшать сниженный эритропоэз, индуцированный воспалением. Тем не менее необходимо проведение всех фаз клинических исследований, чтобы показать, что ингибиторы GATA играют определенную стимулирующую роль в гемопоэзе и могут быть использованы в клинической практике.

АГЕНТЫ С ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ

Антигепсидиновые агенты

Ингибция гепсидина под влиянием РНIs, как отмечалось выше, благотворно влияет на эритропоэз. Поэтому недавно был разработан специфический антигепсидиновый препарат. Первоначально он был испытан на обезьянах [27], однако в настоящее время имеются также данные о его использовании у человека. Этот препарат, известный как *Lexaptetid*, способен повышать уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина у пациентов, которые ранее имели повышенный уровень гепсидина, индуцированный эндотоксемией. Лечение переносилось хорошо [28]. Таким образом, лечение с помощью антигепсидиновых препаратов представляет собой еще один новый подход для управления анемией, связанной с воспалением.

Антиактивинозные агенты

Активин представляет собой белок, образованный 2 аналогичными мономерами, связанными дисульфидными мостиками, который принадлежит к надсемейству TGF-бета. Он в основном производится в овариальных фолликулах и гонадах, а наиболее важная его функция заключается в регулировании менструального цикла путем контроля секреции ФСГ (фолликулостимулирующий гормон). Активин также контролирует сперматогенез и участвует в процессах заживления ран, а также в регуляции секреции инсулина. В костной ткани он действует как ингибитор роста костей, стимулируя остеокласты и ингибируя остеобласты. Он имеет два типа рецепторов — тип I и тип II.

В последнее время был разработан антагонист рецептора активина типа IIА, названный *Sotatercept*. В испытании фазы I для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе препарат продемонстрировал улучшение маркеров формирования костной ткани и снижение резорбции кости, однако в качестве побочного эффекта наблюдалось повышение уровня гемоглобина и числа ретикулоцитов [29]. После этих результатов большое количество клинических испытаний было начато для лечения анемий, связанных с опухолевыми процессами, метастазами или ХБП.

Предварительные исследования, выполненные на небольшой выборке гемодиализных пациентов, показали, что *Sotatercept* производит дозозависимое повышение уровня гемоглобина; лучший ответ достигался при использовании дозы 0,7 мг/кг. Были получены также такие дополнительные эффекты, как стимуляция образования костной ткани, с улучшением ее структуры и плотности (оценка с помощью количественной компьютерной томографии), и улучшение прогрессирования кальциноза сосудов

(оценка по шкале Агатстона). Эти выводы делают *Sotatercept* многообещающей молекулой со способностью благоприятно влиять на такие стандартные осложнения у ХБП-пациентов, как анемия, кальцификация сосудов и костные изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ научной литературы, посвященной перспективам лечения анемии при почечной патологии, показывает, что за последнее десятилетие были разработаны новые молекулы, способные стимулировать эритропоэз на основе других механизмов, отличных от механизмов ЭСА. Некоторые из них могут вводиться перорально и на сегодняшний день показывают хорошую переносимость. В дополнение к возможности снижения затрат на лечение эти молекулы знаменуют собой начало новой эры в лечении анемии у больных с ХБП.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Winearls C.G., Oliver D.O., Pippard M.J., et al.* Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986; 2: 1175–1178.
2. *Besarab A., Amin N., Ahsan M., et al.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 530–538.
3. *Livnah O., Stura E.A., Middleton S.A., et al.* Crystallographic evidence for preformed dimers of erythropoietin receptor before ligand activation. *Science*. 1999; 283: 987–990.
4. *Koury M.J.* Erythropoietin: the story of hypoxia and a finely regulated hematopoietic hormone. *Exp. Hematol.* 2005; 33: 1263–1270.
5. *Дворецкий Л.И., Желнов И.В., Дятлов И.В.* Клиническое значение анемии у больных сердечной недостаточностью. *Сеченовский вестник*. 2010; 2: 22–27.
[*Dvoretzkiy L.I., Zhelnov I.V., Dyatlov I.V.* Clinical significance of anemia in patients with heart failure. *Sechenovskiy vestnik*. 2010; 2: 22–27 (in Russian).]
6. *Fishbane S., Schiller B., Locatelli F., et al.* EMERALD Study Groups. Peginesatide inpatients with anemia undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 307–319.
7. *Macdougall I.C., Provenzano R., Sharma A., et al.* PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 320–332.
8. *López-Gómez J.M., Jofre R., Moreno F.* rHuEpo before dialysis and in dialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10(Suppl. 6):31–35.
9. *López-Gómez J.M., Gonzalez C., Luno J., et al.* Asociación entre hepatopatía y mejoría de la anemia en pacientes en hemodiálisis periódica. *Nefrología*. 1981; 2: 35–38.

10. *Verdalles U., Abad S., Vega A., et al.* Factors related to the absence of anemia in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2011; 32: 69–74.
11. *Blumberg A., Keller H., Marti H.R.* Effect of altitude on erythropoiesis and oxygen affinity in anaemic patients on maintenance dialysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1973; 3(2): 93–97.
12. *Maxwell P.H., Eckardt K.U.* HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12: 157–168.
13. *Scortegagna M., Morris M.A., Oktay Y., et al.* The HIF family member EPAS1/HIF-2 α is required for normal hematopoiesis in mice. *Blood.* 2003; 102: 1634–1640.
14. *Gruber M., Hu C.J., Johnson R.S., et al.* Acute postnatal ablation of Hif-2 alpha results in anemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 2301–2306.
15. *Kapitsinou P.P., Liu Q., Unger T.L., et al.* Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood.* 2010; 116: 3039–3048.
16. *Rhodes M.M., Kopsombut P., Bondurant M.C.* Bcl-xL prevents apoptosis of late-stage erythroblasts but does not mediate the antiapoptotic effect of erythropoietin. *Blood.* 2005; 106: 1857–1863.
17. *Simonson T.S., McClain D.A., Jorde L.B., et al.* Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. *Hum. Genet.* 2012; 131: 527–533.
18. *Penaloza D., Arias-Stella J.* The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation.* 2007; 115: 1132–1146.
19. *Wenger R.H., Stiehl D.P., Camenisch G.* Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci. STKE* 2005; 306: re12.
20. *Semenza G.L.* HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001; 13: 167–171.
21. *Morita M., Ohneda O., Yamashita T., et al.* HLF/HIF-2 α is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J.* 2003; 22: 1134–1146.
22. *Scortegagna M., Ding K., Zhang Q., et al.* HIF-2 α regulates murine hematopoietic development in an erythropoietin-dependent manner. *Blood.* 2005; 105: 3133–3140.
23. *Mastrogiannaki M., Matak P., Keith B., et al.* HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1159–1166.
24. *Percy M.J., Furlow P.W., Lucas G.S., et al.* A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 162–168.
25. *Umetani M., Nakao H., Doi T., et al.* A novel cell adhesion inhibitor, K-7174, reduces the endothelial VCAM-1 induction by inflammatory cytokines, acting through the regulation of GATA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 272(2): 370–374.
26. *Nakano Y., Imagawa S., Matsumoto K., et al.* Oral administration of K-11706 inhibits GATA binding activity, enhances hypoxia-inducible factor 1 binding activity, and restores indicators in an in vivo mouse model of anemia of chronic disease. *Blood.* 2004; 104: 4300–4307.
27. *Schwoebel F., van Eijk L.T., Zboralski D., et al.* The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood.* 2013; 121: 2311–2315.
28. *Van Eijk L.T., John A.S., Schwobel F., et al.* Effect of the anti-hepcidin spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood.* 2014; 124: 2643–2646.
29. *Ruckle J., Jacobs M., Kramer W., et al.* Single-dose, randomized double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 744–752.