

ГЕМАТОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/fstmrr>

© БЛИНДАРЬ В.Н., КЛИМАНОВ И.А., 2026

Блиндарь В.Н., Климанов И.А.

РОЛЬ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА КРОВЕТВОРЕНИЯ В ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ НАДЗОРЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Введение. Считают, что эритроидные клетки могут быть полноценными участниками микроокружения злокачественной опухоли (МЗО) и проявлять иммунорегуляторные свойства. Целенаправленное воздействие на МЗО признано перспективным направлением лечения онкологических больных.

Цель исследования – обзор и обобщение современных данных литературы о влиянии клеток-предшественников эритроидного ростка кроветворения (ЭКП) на МЗО у больных со злокачественными новообразованиями и анемическим синдромом (АС).

Материал и методы. Представлены результаты международных и отечественных исследований о роли ЭКП в иммунологическом надзоре у онкологических больных. Поиск соответствующих источников произведен в системах PubMed, Medline, eLibrary.ru за период 2016–2024 годов. Наиболее информативные из них представлены в обзоре литературы.

Результаты. Анализ данных литературы показал, что ЭКП способствуют иммуносупрессии, прогрессированию опухоли и лекарственной устойчивости. Значительное увеличение количества ЭКП наблюдается у онкологических больных с АС. Клинически доказано, что количество ЭКП в целом коррелирует с тяжестью АС у пациентов с солидными опухолями. Ряд авторов в своем исследовании демонстрировали, что накопление внутриопухолевых CD₄₅⁺CD₇₁⁺ЭКП могут играть важную иммуносупрессивную роль в МЗО. Иммунная регуляторная молекула программируемый маркер смерти-1 (PD-L1) и рецепторы естественных киллеров CD₂₄₄ (2B4) экспрессируются в высокой степени на ЭКП, инфильтрирующих опухоль, и представляют перспективные мишени для иммунотерапии рака.

Заключение. Изучение механизма иммуносупрессии, вызываемой ЭКП является перспективным направлением в иммунотерапии онкологических больных. Своевременное лечение АС может быть терапевтической стратегией, используемой для восстановления противоопухолевого иммунитета и уменьшения воздействия ЭКП на МЗО у онкологических больных.

Ключевые слова: эритроидные клетки-предшественники; онкологические больные; анемический синдром

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Климанов И.А. Роль клеток-предшественников эритроидного ростка кроветворения в иммунологическом надзоре у онкологических больных с анемическим синдромом (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71 (2): 146-151

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-146-151>

EDN: FSTMRR

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 10.11.2025

Принята к печати 12.01.2026

Опубликовано 01.02.2026

Blindar V. N., Klimanov I.A.

THE ROLE OF ERYTHROID HEMOPOIETIC PROGENITOR CELLS IN IMMUNOLOGICAL SURVEILLANCE IN CANCER PATIENTS WITH ANEMIA (REVIEW OF LITERATURE)

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

Background. It is currently believed that erythroid cells can be full-fledged participants in the of a malignant tumor microenvironment (TME) and exhibit immunoregulatory properties. Targeted action on the TME is recognized as a promising direction for the treatment of cancer patients.

The aim of the study is to review and summarize current literature data on the influence of erythroid hematopoietic progenitor cells (EPCs) on MHO in patients with malignant neoplasms and anemic syndrome (AS).

Material and methods. This paper presents the results of international and domestic studies on the role of EPCs in immunological surveillance in cancer patients. A search of relevant sources was conducted in PubMed, Medline, and eLibrary.ru for the period 2016–2024. The most informative of these studies are presented in the literature review.

Results. An analysis of the literature data showed that EPCs contribute to immunosuppression, tumor progression, and drug resistance. A significant increase in the number of EPCs is observed in cancer patients with AS. Clinical studies have shown that the number of EPCs generally correlates with the severity of AS in patients with solid tumors. Several authors have demonstrated in their studies that the accumulation of intratumoral CD₄₅⁺CD₇₁⁺ EPCs may play an important immunosuppressive role in MHO. The immune regulatory molecule programmed death marker-1 (PD-L1) and natural killer cell receptors CD₂₄₄ (2B4) are highly expressed on tumor-infiltrating EPCs and represent promising targets for cancer immunotherapy.

Conclusion. Studying the mechanism of immunosuppression caused by EPC is a promising direction in immunotherapy of cancer patients. Timely treatment of AS may be a therapeutic strategy used to restore antitumor immunity and reduce the impact of EPC on TME in cancer patients.

Key words: erythroid progenitor cells; cancer patients; anemic syndrome

For citation: Blinder V.N., Klimanov I.A. The role of erythroid hematopoietic progenitor cells in immunological surveillance in cancer patients with anemic syndrome (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2026; 71 (2): 146-151 (in Russ.).

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-146-151

EDN: FSTMRR

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

Information about authors:

Blinder V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>;

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 10.11.2025

Accepted 12.01.2026

Published 01.02.2026

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия рака коренным образом изменила терапевтическую картину в клинической онкологии, приведшую к значительному улучшению выживаемости онкологических больных [1]. Несмотря на то, что у части онкологических больных наблюдается стойкий ответ на лечение, большинство из них по-прежнему не реагируют на иммунотерапию. Существует несколько установленных причин резистентности к иммунотерапии, в том числе низкое количество мутаций в опухоли [2], нарушение презентации антигена белками главного комплекса гистосовместимости [3], потеря генов, кодирующих интерферон- γ (IFN- γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [4, 5], развитие иммуносупрессивного микрокружения злокачественной опухоли (МЗО) [6, 7].

Целенаправленное воздействие на МЗО признано перспективным направлением лечения опухоли [8, 9]. МЗО состоит из клеток рака, стромальной ткани, иммунокомпетентных клеток, фибробластов, кровеносных сосудов, внеклеточного матрикса. МЗО способствует росту опухоли, её распространению и, как следствие, к неблагоприятному прогнозу и невосприимчивости опухоли к современным методам лечения [10–12]. МЗО постоянно меняется из-за способности опухоли влиять на микроокружение, высвобождая внеклеточные сигналы, способствуя ангиогенезу опухоли, вызывая периферическую иммунологическую толерантность, в то время как иммунокомпетентные клетки в микрокружении могут влиять на рост и развитие раковых клеток. Считают, что эритроидные клетки могут быть полноценными участниками МЗО и проявлять иммунорегуляторные свойства [13–16].

Рост опухоли сопровождается потребностью в кислороде, что стимулирует появление очагов внекостномозгового эритропоэза [15, 16]. Эритропоэз – хорошо организованный и строго регулируемый процесс поддержания стабильного количества эритроцитов, необходимый для адекватной транспортировки кислорода. Превращение гемопоэтических стволовых клеток в эритроидные клетки начинается с дифференцировки в мультипотентный мегакариоцитарно-эритроидный предшественник в костном мозге, за которым следуют предшественники, формирующие эритроидные островки и колонии. Последующее созревание приводит к появлению каска-

да морфологически различных предшественников эритроцитов, включая проэритробlastы, базофильные эритробlastы, полихроматофильные эритробlastы, оксифильные эритробlastы, последние освобождаются от ядер, образуя ретикулоциты. Затем ретикулоциты попадают в периферическую кровь, где за несколько дней созревают до зрелых эритроцитов [17, 18]. Выявлен ранее неизвестный механизм, способствующий иммуносупрессии, прогрессированию опухоли и лекарственной устойчивости, опосредованной ЭКП [14].

ЭКП характеризуются экспрессией рецептора трансферрина 1 (CD₇₁) и маркеров эритроидного ростка: гликофорина А (CD_{235a}) у людей и гликофорин-ассоциированного белка (TER119) у мышей. Эти клетки называют «CD₇₁»-эритроидными клетками [19]. Исследования показали, что субпопуляция CD₇₁⁺-эритроидных клеток экспрессирует общелейкоцитарный маркер CD₄₅, телящийся на поздних стадиях дифференцировки эритроидных клеток. С помощью инновационного анализа транскриптома отдельных клеток и отслеживания линий клеток исследование показало, что опухоли могут вызывать дифференцировку подмножества CD₄₅⁺ ЭКП в «эритроидно-миелоидную гибридную» популяцию клеток, называемую эритроидно-дифференцированными миелоидными клетками (EDMC) [20–22]. Трансдифференцировка CD₄₅⁺ в EDMC способствует GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), вырабатываемый злокачественной опухолью.

Показано, что гибридные клетки (EDMC), происходящие из эритроидных клеток (Ter119⁺CD₇₁⁺), способствуют снижению пролиферативной активности Т-клеток и угнетению синтеза интерферона γ (IFN- γ) по сравнению с супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSCs) [15, 23, 24]. Экспериментально доказано, что при трансплантации EDMC мышам с меланомой отмечалось резкое прогрессирование опухоли и, как следствие, значительное сокращение продолжительности жизни по сравнению с мышами, которым трансплантировали MDSCs [25–27].

Отмечено, что высокая экспрессия рецепторов программированной смерти программируемый маркер смерти-1 (PD-L1) и рецепторы естественных киллеров CD₂₄₄ (2B4) выявлены на ЭКП, инфильтрирующих опу-

холь. Авторы считают, что ЭКП представляют собой перспективные мишени для иммунотерапии рака. Воздействие на иммунные контрольные точки произвело революцию в клинической онкологии. Моноклональные антитела, нацеленные на PD-L1 или PD-1, нейтрализуют ингибирующие сигналы, запускаемые осью PD-L1/PD-1, и усиливают противоопухолевый иммунный ответ [28–30]. PD-L1 экспрессируется на ЭКП, с индуцированными опухолями у мышей и людей [19, 31, 32].

Экспрессия PD-L1 выше в ЭКП, участвующих в стрессовом эритропоэзе, по сравнению с ЭКП, находящимися в стабильном состоянии в костном мозге [33, 34]. Стressовый эритропоэз отмечается у онкологических больных с АС. Хотя точная роль оси PD-L1/PD-1 в подавлении иммунного ответа, опосредованном ЭКП, не оценивалась, похоже, что ингибиторы иммунных контрольных точек могут уменьшить их стимулирование роста опухоли [32–35].

У здоровых взрослых ЭКП встречается в основном в костном мозге в небольшом количестве. Их количество значительно представлено во внедулярных участках (включая селезенку, печень, периферическую кровь) у новорожденных и во время беременности. Увеличение количества ЭКП выявляется у онкологических больных с АС в результате ускорения эритропоэза. Клинически доказано, что количество ЭКП в целом коррелирует с тяжестью АС у пациентов с-solidными опухолями [36, 37]. Конкретный механизм воздействия АС на опухоль неизвестен и может быть многогранным. Одним из основных механизмов может быть гемическая гипоксия. Гипоксия приводит к гиперэкспрессии HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha) и трансформирующего фактора роста бета (TФР- β), вызывающих активацию экспрессии PD-1 и PDL-1, способствующих рекрутированию миелоидных супрессорных клеток костного мозга и увеличению T_{reg}-лимфоцитов, которые причастны к иммунологической толерантности. Гипоксия может изменять внутриклеточное и внеклеточное распределение химиотерапевтических препаратов, усиливать экспрессию различных генов лекарственной устойчивости и снижать чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии; во-вторых, гипоксия может активировать ангиогенез, повышающий инвазивность и риск метастазирования опухолей и увеличивающий выживаемость опухолей. Гипоксия способствует выработке цитокинов (IL-10, IL-6, TGF- β) и хемокинов, привлекающих иммунокомпетентные клетки, способствующие развитию опухоли, и ослабляющих иммунный ответ опухоли [14, 38–41]. Упомянутые выше механизмы влияют на лечение опухолей. Показано, что АС может повышать выработку различных факторов роста и ферментов, разрушающих матрикс, и стимулировать ангиогенез. Новые кровеносные сосуды могут обеспечивать рост опухоли питательными веществами и кислородом, что является основным путём инвазии и метастазирования опухоли. Показано, что процент ЭКП в периферической крови значительно увеличивается у пациентов со злокачественными опухолями и АС. ЭКП в периферической крови могут способствовать прогрессированию опухоли и метастазированию, снижая иммунитет и высвобождая специфические цитокины (IL-10, IL-6, TGF- β).

Считают, что стимулирование дифференцировки ЭКП при лечении АС приводит к снижение неэффективного эритропоэза. Сделан вывод, что своевременное лечение АС может быть терапевтической стратегией, используемой для восстановления противоопухолевого иммунитета и уменьшения воздействия ЭКП на МЗО у онкологических больных [38–41].

АС часто наблюдается у пациентов с прогрессирующими раком и у мышей со злокачественной опухолью. Показано, что у пациентов с АС средней и тяжёлой степени наблюдалось увеличение количества миелоидных клеток-супрессоров (MDSCs) и более низкая реакция на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1, PD-L1) [42]. Эти результаты указывают на то, что у пациентов с прогрессирующим раком и АС, экспрессия эритроидно-дифференцированных миелоидных клеток (EDMC) может представлять собой дополнительный механизм иммуносупрессии и ограничивать реакцию на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы ответить на вопрос о том, происходит ли этот процесс трансдифференцировки эритроидных клеток в миелоидные при других типах опухолей и связана ли она с клиническим исходом у пациентов. На основе этих новых результатов и концепции будет важно выяснить, может ли терапевтическое устранение EDMC или ингибирование CD₄₅⁺ способствовать эффективности иммунотерапии. Можно предположить, что перепрограммирование ЭКП может восстановить Т-клеточный иммунитет и усилить действие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у онкологических пациентов, что будет представлять важный клинический интерес, учитывая, что иммуносупрессивные миелоидные клетки являются основным препятствием для современных методов иммунотерапии [15, 42].

АС остаётся серьёзной клинической проблемой у пациентов с онкологическими заболеваниями, приводя к неблагоприятным клиническим исходам и снижению качества жизни. Воспаления и провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)- α , IL-6 и IL-1, способствуют нарушению метаболизма железа и неадекватной продукции эритропоэтина. Следствием этого является угнетение костномозгового эритропоэза. У больных с АС запускается внекостномозговой эритропоэз в качестве компенсаторного механизма, что приводит к увеличению количества циркулирующих ЭКП в печени, селезёнке, кровотоке. Внекостный эритропоэз не обязательно приводит к устранению гипоксии, поскольку опухоль манипулирует эритропоэзом, превращая эритробlastы в EDMC, чтобы избежать противоопухолевого иммунитета [43–47]. Такие эритроидные клетки опухолевого происхождения могут формировать структуры сосудистой мимикрии во время развития и прогрессирования опухоли и экспрессировать эмбриональный и фетальный гемоглобин, обладающий более сильным сродством к кислороду, чем гемоглобин взрослого человека, что позволяет опухолевым клеткам выживать в условиях гипоксии [43–47].

Независимо от причины АС, ассоциированного с раком, остаётся недооценённым и недостаточно лечимым хроническим заболеванием. Коррекция АС у онкологических больных может быть клинически применимой стратегией для предотвращения и/или смяг-

чения последствий увеличения количества ЭКП. АС встречается очень часто у онкологических больных, зависит от стадии заболевания и протекает по типу анемии хронических заболеваний (АХЗ). АХЗ – обозначает анемию, развивающуюся у пациентов на фоне длительно протекающих хронических заболеваний. В патогенезе АХЗ онкологических больных важную роль играет дисбаланс цитокинов, в частности IL-6, фактор некроза опухоли- α , интерферона- γ , IL-1 [48, 49]. Они, в свою очередь, нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки ЭКП и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) – ключевого гормона для эритропоэза [43–47].

Лечение АХЗ онкологических больных базируется на двух принципах: 1) восполнение дефицита железа; 2) использование рекомбинантных эритропоэтинов для усиления эритропоза [50, 51, 53, 54]. Стандартный терапевтический режим составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю для г-HuEPO α , или 40 тыс. МЕ один раз в неделю для г-HuEPO α [50, 51].

Железо является важным функциональным компонентом гемоглобина эритроцитов и ключевым регулятором эритропоэза. Эпидемиологические исследования показывают высокую распространённость железодефицитной анемии у онкологических больных [51–54]. ЖДА можно рассматривать, как начальную стадию АХЗ, поскольку чаще всего встречается у онкологических больных с I-II стадией заболевания. Рекомендуется оценивать уровень ферритина, поскольку он является «золотым стандартом» диагностики АС в мире и назначать препараты железа онкологическим пациентам с низким уровнем ферритина менее 30 нг/мл (абсолютным дефицитом железа - ЖДА). При назначении рекомбинантных эритропоэтинов онкологическим пациентам с АС, абсолютным дефицитом железа считается концентрация ферритина менее 100 нг/мл. Показанием для назначения железа является функциональный дефицит (ФДЖ) с нормальным или высоким уровнем ферритина, обусловленный гиперпродукцией гепсидина, поскольку модуляция метаболизма железа с помощью антагонистов гепсидина находится в стадии клинических исследований. Критерием назначения препаратов железа у пациентов с ФДЖ является наличие железодефицитного эритропоэза и уровень ферритина менее 800 нг/мл. Рассматривают потенциал новых методов лечения АС у онкологических больных, таких как аскорбиновая кислота, ингибиторы пролилгидроксилазы (фактора индуцируемого гипоксией), ловушки для активина, антагонисты костного морфогенетического белка, в лечении АС, ассоцииированного со злокачественными новообразованиями [51, 55].

Для лечения АС с дефицитом железа, ряд авторов рекомендуют применение железа (III) гидроксид саха-розного комплекса - внутривенно струйно 200 мг 3 раза в неделю либо внутривенно капельно 7 мг/кг, однократная доза – не более 500 мг железа, минимальное время введения – 3,5 часа [53–57]. Железо является важным функциональным компонентом гемоглобина эритроцитов и ключевым регулятором эритропоэза. Ряд авторов показал в своем исследовании, что проведение противоанемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с АС. Своевременное назначение анти-

анемических препаратов позволяет улучшить качество жизни пациентов и переносимость противоопухолевого лечения, исполнить режим химиотерапии, сократить пребывание пациента в стационаре и снизить частоту гемотрансфузий. Рекомендуют проводить противоанемическую терапию с целью профилактики и лечения анемии у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение [53–57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпринимаются значительные усилия по разработке методов лечения, ориентированных на ЭКП. Данные литературы показывают, что количество ЭКП в периферической крови значительно увеличено у пациентов со злокачественными опухолями и АС. ЭКП в периферической крови могут способствовать прогрессированию опухоли и метастазированию, снижая иммунитет и высвобождая специфические цитокины. Изучение механизма иммunoисупрессии, вызываемой ЭКП является перспективным направлением в иммунотерапии онкологических больных. Своевременное лечение АС может быть терапевтической стратегией, используемой для восстановления противоопухолевого иммунитета и уменьшения воздействия ЭКП на МЗО у онкологических больных.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-8, 10-17, 19-29, 31-43, 46-52, 54-56 СМ. REFERENCES)

9. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Соловьева А.Г., Хизроева Д.Х., Якубова Ф.Э., Оруджова Э.А. и др. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, Гинекология и Продукция*. 2024; 18(1): 96-111. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.гер.2024.489.
18. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Кушлинский Н.Е. Гематологические методы исследования. Клиническое значение показателей крови. *Руководство для врачей*. 2-е издание. М.: Изд-во «МИА»; 2020. ISBN: 978-5-9986-0410-2.
30. Заботина Т.Н., Черткова А.И., Борунова А.А., Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Захарова Е.Н. и др. Мембранные ($CD_8^+PD-1^+$ и $CD_4^+PD-1^+$) и растворимые (sPD-1 и sPD-L1) формы контрольных точек иммунитета у больных меланомой, раком молочной железы и раком слизистой оболочки полости рта. *Современная онкология*, 2023; 25(3): 301-7. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202443.
44. Блиндарь В.Н., Добропольская М.М., Хагажеева М.Н., Зубрихина Г.Н., Нестерова Ю.А., Давыдова Т.В. и др. Роль интерлейкина-6 и гепсидина-25 в патогенезе анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями у онкологических больных раком молочной железы до неоадьювантной химиотерапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(3): 147-53. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153.
45. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Климанов И.А. Эндогенный эритропоэтин в периферической крови у больных колоректальным раком с анемическим синдромом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(3): 148-52. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-3-148-152.
53. Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н., Келеметов А.М., Старостин Н.М., Таашева З.З. Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака. *Медицинский совет*. 2023; 17(11): 90-9. DOI: 10.21518/ms2023-2286.
57. Хагажеева М.Н. Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2024. Режим доступа: <http://dlib.rsl.ru>.

REFERENCES

- 
1. van Elsas M.J., van Hall T., van der Burg S.H. Future challenges in cancer resistance to immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4): 935. DOI: 10.3390/cancers12040935.
 2. Bejarano L., Jordano M.J.K., Joyce J.A. Therapeutic manipulation of the tumor microenvironment. *Cancer Discov*. 2021;11(4): 933-59. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808.
 3. Tang T., Huang S., Zhang G., Hong Z., Bai S., Liang T. Advantages of targeting tumor immune microenvironment versus immune checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Signal. Transduct. Target. Ther*. 2021; 6(1): 72. DOI: 10.1038/s41392-020-00449-4.
 4. Gao J., Shi L. Z., Zhao H., Chen J., Xiong L., He Q. et al. Loss of IFN- γ signaling genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell*. 2016; 167: 397-404. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.069.
 5. Kearney K.J., Vervoort S.J., Hogg S.J., Ramsbottom K.M., Freeman A.J., Lalaoui N. et al. Tumor immune evasion occurs through loss of TNF sensitivity. *Sci. Immunol*. 2018; 3(23): eaar3451. DOI: 10.1126/sciimmunol.aar3451.
 6. van Elsas M.J., van Hall T., van der Burg S.H. Future challenges in cancer resistance to immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4): 935. DOI: 10.3390/cancers12040935.
 7. Ghoshdastider U., Rohatgi N., Mojtabavi Naeini M., Baruah P., Revkov E., Guo Y.A. et.al. Pan-cancer analysis of ligand-receptor cross-talk in the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2021; 81(7): 1802-12. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2352.
 8. Murciano-Goroff J.R., Warner A.B., Volchok J.D. The future of cancer immunotherapy: combinations targeting the microenvironment. *Cell Res*. 2020; 30(6): 507-19. DOI: 10.1038/s41422-020-0337-2.
 9. Bitsadze V.O., Sluchanchuk E.V., Solopova A.G., Khizroeva D.H., Yakubova F.E., Orujova E.A. et al. The role of the microenvironment in tumor growth and spread. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodunktysiya*. 2024; 18(1): 96-111. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489. (in Russian)
 10. Hinshaw D.K., Schevde L.A. The tumor microenvironment naturally influences cancer progression. *Cancer Res*. 2019; 79: 4557-66. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
 11. Anderson N.M., Simon M.K. The tumor microenvironment. *Current Biology*. 2020; 30(16): R921-R925. DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
 12. Jiang S., Wang J., Deng S., Xiong F., Zhang S., Gong Z. et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *Journal of experimental and clinical cancer research*. 2020; 39 (1): 204. DOI: 10.1186/s13046-020-01709-5. ISSN 1756-9966.
 13. Bhatt S.M., Bodiger V.A., Vasista S., Chakraborty J., Prasad S., Ghosh S. et al. 3D models of tumor angiogenesis: recent advances and challenges. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021; 147(12): 3477-94. DOI: 10.1007/s00432-021-03814-0. ISSN 1432-1335.
 14. Zhang H., Wang G.Z., Wang Y.Y., Chen W., Guan J.Z. Roles of red blood cells and red blood cell progenitor cells in tumors. *Open Life Sci*. 2022; 17(1): 1641-65. DOI: 10.1515/biol-2022-0102.
 15. Grzywa T.M., Justyniarska M., Nowis D., Golab J. Tumor immune evasion mediated by dysregulated erythroblast development. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 870. DOI: 10.3390/cancers13040870.
 16. Wang Q., Poole R.A., Opirchal M. Understanding and targeting erythroid progenitor cells for effective cancer therapy. *Curr. Opin. Hematol*. 2023; 30(4): 137-43. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000762.
 17. Pretini V., Koenen M.H., Kaestner L., Fans M.H.A.M., Schiffelers R.M., Bartels M., Van Wijk R. Red blood cells: searching for interactions. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10. DOI: 10.3389/fphys.2019.009412.
 18. Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Kushlinskii N.E. Hematological research methods. Hematological research methods. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: MIA; 2020. ISBN: 978-5-9986-0410-2. (in Russian)
 19. Elahi S., Vega-López M.A., Herman-Miguel V., Ramírez-Estudillo C., Mancilla-Ramírez J., Motyka B., West L. Human neonatal CD $_{71}^+$ erythroid cells have immunosuppressive properties and attenuate the immune response to systemic infection in neonatal mice. *Front. Immunol*. 2020; 11: 597433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.597433.
 20. Shaul M.E., Friedlander Z.G. Tumor-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat. Rev Clin. Oncol*. 2019; 16(10): 601-20. DOI: 10.1038/s41571-019-0222-4.
 21. Li W.C., Xu P.Y., Xu H.Y. Tumor-derived stem cell factor increases myeloid-derived suppressor cells in mice. *Sci. Rep*. 2020; 10(1): 11257. DOI: 10.1038/s41598-020-68061-8.
 22. Long H., Jia Q., Wang L., Fang W., Wang Z., Jiang T. et al. Tumor-induced differentiated myeloid progenitor cells mediate immunosuppression and reduce the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 treatment. *Cancer Cell*. 2022; 40: 674-93.e7. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.04.018.
 23. Wang T.T., Zhao Y.L., Peng L.S., Chen N., Chen W., Lv Y.P. et al. Tumor-activated neutrophils in gastric cancer promote immune suppression and disease progression via the GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut*. 2017; 66:1900-11. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313075.
 24. Shaul M.E., Friedlander Z.G. Tumor-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2019; 16(10): 601-20. DOI: 10.1038/s41571-019-0222-4.
 25. Zhang W., Li J., Qi G., Tu G., Yang S., Xu M. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation: the dawn of cell therapy. *J. Transl. Med*. 2018; 16(1): 19. DOI: 10.1186/s12967-018-1395-9.
 26. Cheng Y., Li H., Deng Y., Tai Y., Zeng K., Zhang Y. et al. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1 $^+$ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 422. DOI: 10.1038/s41419-018-0458-4.
 27. Fan S., Peng H., Wang S., Sun Y., Dong Y., Zhou J., Chen J. Huang. Tumor-associated CD8+ T cell tolerance is induced by erythropoietic progenitor cells. *Front. Immunol*. 2024 May 10; 15: 1381919. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1381919.
 28. Chamoto K., Hatake R., Honjo T.. Current problems and prospects of cancer immunotherapy using PD-1 blockade. *Int. J. Clin. Oncol*. 2020; 25: 790-800. DOI: 10.1007/s10147-019-01588-7.
 29. Lin S., Kang Q., Chen P., Zeng Z., Li G., Xiong W., Yi M., Xiang B. Mechanisms of PD-1/PD-L1 regulation in cancer. *Mol. Cancer*. 2024; 23(1): 108. DOI: 10.1186/s12943-024-02023-w.
 30. Zabotina T.N., Chertkova A.I., Borunova A.A., Kushlinskii N.E., Gerstein E.S., Zakharova E.N. et al. Membrane (CD $_8^+PD-1^+$ and CD $_4^+PD-1^+$) and soluble (sPD-1 and sPD-L1) forms of immune checkpoints in patients with melanoma, breast cancer and oral mucosal cancer. *Modern. Oncology*. 2023; 25(3): 301-7. DOI: 10.2644/18151434.2023.3.202443. (in Russian)
 31. Gordon S.R., Maute R.L., Dulken B.W., Hutter G., George B.M., McCracken M.N. et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017; 545: 495-9. DOI: 10.1038/nature22396.
 32. Chen J., Qiao Y.D., Les S., Xu J.L., Ye C.J., Jiang N. et al. Intratumoral CD $_{45}^+CD_{71}^+$ erythroid cells induce immune tolerance and predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2021; 499: 85-98. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.003.
 33. Grzywa T.M., Sosnowska A., Rydzinska Z., Lazniewski M., Plewczynski D., Klicka K. Strong but transient T cell immunosuppression is a common feature of CD $_{71}^+$ erythroid cells. *Commun. Biol*. 2021; 4(1): 1384. DOI: 10.1038/s42003-021-02914-4.
 34. Bozorgmehr N., Okoye I., Mashhouri S., Lu J., Koleva P., Walker J., Elahi S.. CD71 $^+$ erythroid cells suppress T cell effector functions and predict immunotherapy outcome in patients with virus-associated solid tumors. *J. Immunother. Cancer*. 2023; 11: e006595. DOI: 10.1136/jitc-2022-006595.38.
 35. Valent P., Büsche G., Theurl I., Uras I.Z., Germing U., Stauder R. et al. Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica*. 2018; 103(10): 1593-603. DOI: 10.3324/haematol.2018.192518.
 36. 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.
 37. Li Y., Zhao L., Li S.F. Hypoxia and tumor microenvironment. *Cancer Technol. Res*. 2021; 11: 15330338211036304. DOI: 10.1177/15330338211036304.
 38. Tan M., Balderson E., O'Byrne K.J., Richard D.J. Tumor hypoxia leads to genomic instability. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9: 626229. DOI: 10.3389/fcell.2021.626229. ISSN 2296-634X.
 39. Weeks E.E., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical application. *Journal of Clinical Investigation*.



Защищает клетки печени от негативных факторов



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

2022 Jun 1; 132(11): e159839/132(11). DOI: 10.1172/JCI159839.
ISSN 0021-9738.

40. Chen G., Wu Q., Li H., Xia D., He T. *The role of hypoxia in the tumor microenvironment and targeted therapy*. *Front. Oncol.* 2022; 12: 961637. DOI: 10.3389/fonc.2022.961637.
41. Zhao L., He R., Long H., Guo B., Jia Q., Qin D. et al. Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells. *Nat. Med.* 2018; 24(10): 1536-44. DOI: 10.1038/s41591-018-0205-5.
42. Bhupalan S.V., Huang L.J., Weiss M.J. Regulation of red blood cell production by erythropoietin: from laboratory to clinical studies and back again. *F1000Research*. 2020; 9: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.266481.
43. Gzyva T.M., Novis D., Golab J. Role of CD71(+) erythroid cells in the regulation of the immune response. *Pharmacol. Ther.* 2021; 228: 107927. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107927.
44. Blindar V.N., Dobrovolskaya M.M., Khagazheeva M.N., Zubrikhina G.N., Nesterova Yu.A., Davydova T.V. 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*. 2021; 66(3): 147-53. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153. (in Russian)
45. Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Klimanov I.A. Endogenous erythropoietin in peripheral blood of patients with colorectal cancer with anemic syndrome. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(3): 148-52. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-3-148-152. (in Russian)
46. Niu S., Zhang J. The role of erythroid cells in immunoregulation. *Front Immunol.* 2024; 15:1466669. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1466669.
47. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annal. of Oncology*. 2018; 29(4): 96-110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758.
48. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6493. DOI: 10.3390/ijms22126493.
49. Estiri M., Estiri B., Fallah A., Aghazadeh M., Sedaqati A., Abdollahi A. et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells expressing erythropoietin on cancer-related anemia in mice model. *Curr. Gene Ther.* 2022; 22(5): 406-16. DOI: 10.2174/156652322266220405134136.
50. Saint A., Viotti G., Borchelli D., Hoch B., Raimondi V., Hebert S. et al. Iron deficiency during first-line chemotherapy for metastatic cancer: a prospective epidemiological study. *Cancer Maintenance Care*. 2020 Apr; 28(4): 1639-47. DOI: 10.1007/s00520-019-04938-3.
51. Scheets M., Barrington P., Calis S., Berg P.H., McColm J., Marbury T. et al. Targeting the hepcidin-ferroportin pathway in chronic kidney disease-induced anemia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85(5): 935-48. DOI: 10.1111/bcpt.13877.
52. Busti F., Marchi G., Ugolini S., Castagna A., Girelli D. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(4): 94. DOI: 10.3390/ph11040094.
53. Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Blindar V.N., Kelemetov A.M., Starostin N.M., Taasheva Z.Z. Treatment of anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer. *Meditinskij sovet*. 2023; 17(11): 90-9. DOI: 10.2158/ms2023-228. (in Russian)
54. Gilreath J.A., Rogers G.M. How I treat cancer-related anemia. *Blood*. 2020; 136: 801-13. DOI: 10.1182/blood.2019004017.
55. Escobar Alvarez I., de las Peñas Bataller R., Perez Alzozano J., Ross Martinez S., Sabrina Alvarez A., Blasco Cordellat A. et al. SEOM clinical practice guidelines for the treatment of anemia in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2021 May; 23(5): 931-9. DOI: 10.1007/s12094-021-02580-2.
56. Madeddu C., Neri M., Sanna E., Oppi S., Macciò A. Experimental drugs for chemotherapy-and cancer-related anemia. *J. Exp. Pharmacol.* 2021; 13: 593-611. DOI: 0.2147/JEP.S262349.
57. Khagazheeva M.N. A personalized algorithm for diagnosis and selection of treatment tactics for anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer. Diss.... Moscow; 2024. Access mode: http://dlib.rsl.ru. (in Russian)