

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.112>

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ MDSC КАК ВАЖНЫЙ МАРКЕР РАННЕГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Обзор

Аметшаева Э.А.^{1,*}, Усеинова А.Р.², Халилова С.Р.³, Менаджиев А.С.⁴, Рудеченкина А.А.⁵, Обновленская А.О.⁶, Румянцева З.С.⁷

¹ ORCID : 0009-0008-9441-3258;

² ORCID : 0009-0000-8600-3912;

³ ORCID : 0009-0008-8334-0479;

⁴ ORCID : 0009-0007-5317-4943;

⁵ ORCID : 0009-0007-9682-2330;

⁶ ORCID : 0009-0002-5131-9460;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (sashaagor[at]yandex.ua)

Аннотация

Частота преждевременных родов с каждым годом растет на 0,1% от общего количества родов. В связи с этим целью исследования является поиск причин, которые могут приводить в раннему родоразрешению и влияние на которые поможет снизить отрицательную тенденцию. Таким фактором стали клетки-супрессоры миелоидного роста. В качестве методов исследования были использованы источники англоязычных научных статей по ключевым поискам «преждевременные роды», «механизм толерантности беременных», а в дальнейшем – «MDSC». В результате было выяснено, что MDSC является механизмом формирования толерантности у беременных к развивающемуся плоду, а механизмы, которые регулируют MDSC – встречаются не только при беременности, но и при злокачественных иммунитет-зависимых заболеваниях. Имеющиеся лекарства, способные влиять на толерантность иммунитета, могут быть полезными для пролонгирования беременности. Обсуждение. Полученные результаты полностью подтверждаются имеющимися данными по раннему родоразрешению, что позволяет считать MDSC как ведущий фактор в физиологической иммунной толерантности у беременных.

Ключевые слова: MDSC, клетки-супрессоры миелоидного роста, преждевременные роды.

AN ANALYSIS OF MDSC EXPRESSION AS AN IMPORTANT MARKER OF EARLY LABOUR DELIVERY

Review article

Ametshaeva E.A.^{1,*}, Useinova A.R.², Khalilova S.R.³, Menadzhiev A.S.⁴, Rudechenkina A.A.⁵, Obnovlenskaya A.O.⁶, Rumyantseva Z.S.⁷

¹ ORCID : 0009-0008-9441-3258;

² ORCID : 0009-0000-8600-3912;

³ ORCID : 0009-0008-8334-0479;

⁴ ORCID : 0009-0007-5317-4943;

⁵ ORCID : 0009-0007-9682-2330;

⁶ ORCID : 0009-0002-5131-9460;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

* Corresponding author (sashaagor[at]yandex.ua)

Abstract

The frequency of preterm births is increasing every year by 0.1% of the total number of births. Therefore, the aim of the study is to search for causes that may lead to early delivery and influence on which will help to reduce the negative trend. Such factor was myeloid sprout suppressor cells. Sources of English language research articles on the key searches "preterm labour", "pregnancy tolerance mechanism" and subsequently "MDSC" were used as research methods. As a result, it was found that MDSC is the mechanism of tolerance formation in pregnant women to the developing fetus, and the mechanisms that regulate MDSC are not only found in pregnancy but also in malignant immune-mediated diseases. Available drugs that can influence immune tolerance may be useful for prolonging pregnancy. Discussion. The results obtained are fully supported by the available data on early delivery, which allows us to consider MDSC as a leading factor in physiological immune tolerance in pregnant women.

Keywords: MDSC, myeloid sprout suppressor cells, preterm labour.

Введение

Преждевременные роды – это роды, возникшие в период с 22 недели беременности до 37 недели и 6 дней. Младенцы, рожденные очень недоношенными (<32 недели беременности), подвергаются повышенному риску смерти, медицинских осложнений и последствий развития нервной системы. Всемирная организация здравоохранения определяет преждевременные роды до 37 недель беременности с подкатегориями, включая очень преждевременные роды и экстремальные преждевременные роды (<28 недель беременности) [1]. По оценкам, во всем мире более 1 из 10 младенцев родились недоношенными в 2013 году, что составляет около 15 миллионов недоношенных детей [2]. Среди них 1 миллион детей в возрасте до 5 лет ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с недоношенностью. В

развивающихся странах категории понятий очень преждевременных родов и экстремальных преждевременных родов являются более сложным, а смертность чрезвычайно высока.

Какие же все-таки есть риски, связанные с преждевременными родами: демографические характеристики матерей (молодой или пожилой возраст матери, черная раса, низкий социально-экономический статус), нездоровый образ жизни (употребление табака, токсикомания, низкий или высокий индекс массы тела до беременности), история беременности (короткий интервал между беременностями, предыдущие преждевременные роды, множественные жесты), осложнения беременности (отслойка плаценты, многоводие, маловодие), материнская экстрагенитальная патология (заболевания щитовидной железы, ожирение, бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), факторы плода (аномалии развития плода) и другие.

Очень преждевременные роды в сроке 22-27 недель сопряжены с высокими медицинскими затратами, что так же является еще одной отрицательной стороной. Институт медицины в своем докладе о преждевременных родах за 2017 год подсчитал, что затраты на младенце, родившиеся менее чем на 32 неделе беременности, составили 17 миллиардов долларов избыточных медицинских расходов из общих 22 миллиардов долларов для всех недоношенных детей [3].

Преждевременные роды осложняют и нормальное, физиологическое течение восстановительного периода организма матери. Что осложняет возможности и шансы на повторную беременность, а значит и показатели рождаемости, при общем старении нации в Европейских странах.

Нами была поставлена цель и определены задачи, направленные на поиск новых, возможных причин, которые приводят к раннему родоразрешению до 37 недели. Основной упор в поиске таких факторов и причин делался на иммунологические моменты организма матери.

Целью исследования является поиск причин, которые могут приводить в раннему родоразрешению и влияние на которые поможет снизить отрицательную тенденцию. Таким фактором стали клетки-супрессоры миелоидного ростка. В качестве методов исследования были использованы источники англоязычных научных статей по ключевым поискам «преждевременные роды», «механизм толерантности беременных», а в дальнейшем – «MDSC».

Результаты исследования

Основная задача иммунной системы заключается в дифференцировке между своими и чужими клетками. Во время беременности иммунный аппарат матери и плода балансирует между защитой от чужеродных бактерий и толерантностью к полуаллогенному организму – плоду [4]. Сбои в работе такого рода толерантности являются предикторами такой акушерской патологии как преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды и различные нарушения со стороны плода (внутриутробная гипоксия, задержка развития плода) [5].

Главными клетками, принимающие участие в балансе иммунной системы при беременности являются клетки-супрессоры миелоидного ростка (MDSC). Тогда как клетки миелоидного ростка (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофила, эозинофила и базофилы) напротив активируются PAMPs- (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и DAMPs- (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением) системами, приводя к активации воспалительных защитных сил, тем самым провоцируя развитие острого процесса. В свою очередь, MDSC проявляет активность при хронических заболеваниях и воспалительных процессах, оказывая противовоспалительную роль [6].

Согласно исследованию Gille, MDSC представлена двумя пулами клеток: гранулоцитарный тип GR- MDSC, имеющий сходство с нейтрофилами, и моноцитарный тип – MO- MDSC, имеющий сходство с моноцитами. GR- MDSC экспрессируют на своей поверхности CD11b, CD15, CD66. MO- MDSC выявляют по экспрессии CD14+, HLA-DRlo [7], [8].

Изучены различные механизмы активации MDSC. Наиболее изученным является истощение Аргинина за счет экспрессии аргиназы-I, индуцируемая синтазой оксида азота; выработка противовоспалительных цитокинов TGF β и IL-10, экспрессия ЦОГ-2 и синтез простагландинов. Мишенью для MDSC являются Т-клетки, NK-клетки. Кроме того, MDSC могут изменять функцию Т-клеток, приводя к выполнению ими супрессивной функции [9].

Первое описание MDSC, согласно литературных источников было в 1987 году Янгом [10]. Оно касалось опухолевых заболеваний, где накопление MDSC приводило к ингибированию иммунного ответа и распространению опухолевого процесса. При дальнейшем изучении последующие года накопление MDSC было описано при сепсисе, травмах, аутоиммунных заболеваниях, ожирении, старении и трансплантации. Резюмируя эти данные, можно сказать, что когда для выживания организму необходима иммунная толерантность, накопление MDSC может быть выгодным для хозяина.

MDSC во время физиологической беременности у животных было впервые описано в работах Mauti в 2011 году [11]. Им было показано, что усиление метастазирования опухоли на фоне беременности у мышей сопровождалось увеличением MDSC, тогда как блокирование MDSC приводило к уменьшению метастазирования. Данные механизмы реализовались за счет влияния на NK-клетки. Позже группа ученых под руководством Kostlin-Gille в 2014 году выявила увеличение GR- MDSC при физиологически протекающей беременности (более чем в 10 раз по сравнению с уровнем не беременных), тогда как MO- MDSC существенных изменений не претерпевала [12], [13]. Подтверждением огромной роль в функционировании комплекса мать-плацента-плод такого внезародышевого органа, который возникает в процессе эмбриогенеза, является то, что уровень GR- MDSC в плаценте в 2-4 раза больше, чем в периферической крови. Большая часть регистрируется в ткани децидуи и межжелудочковом пространстве плаценты. При патологическом течении беременности уровень GR- MDSC снижался соответственно тяжести состояния: преэклампсия, эклампсия и выкидыш. Интересен и тот факт, что при проведении эксперимента на лабораторных животных, заключающегося в искусственном введении MDSC женским особям с привычными абортами, приводило к пролонгированию беременности [13]. Параллельно проведенное исследование группой ученых во главе с Остранд-Розенбергом показали, что истощение MDSC на 4-5-й день мышинной беременности, соответствующее имплантации зиготы, полностью предотвращало успешное течение беременности [14]. Эти данные не противоречат результатам

клинических исследований, где высокие уровни GR- MDSC предсказывают положительный исход после экстракорпорального оплодотворения [15]. Исследования MDSC при преэклампсии показало, что уровень GR- MDSC снижалось в периферической крови и пуповинной крови пациенток по сравнению с уровнем здоровых, небеременных женщин [16].

Согласно клинических исследований, MDSC можно выделить из нескольких источников: периферическая кровь матери, матка, децидуа, кровь плода. Выделены два механизма ингибирования иммунитета путем MDSC. Первый – это ингибирование Т-клеток. Уровень GR- MDSC ингибирует влияния Т-клеток, экспрессируя Arg1, iNOS, IDO, которые продуцируют АФК. Экспрессия Arg1 приводит к снижению регуляции цепи CD3z на Т-клетках и к снижению пролиферации Т-клеток, в то время как ингибирование Arg1 восстанавливало пролиферацию Т-клеток. Кроме того было показано, что GR- MDSC в плаценте демонстрировал заметное увеличение АФК по сравнению с GR- MDSC с периферии [17]. Второй – это ингибирование NK-клеток. NK-клетки преобладают в децидуе на ранних сроках беременности. MDSC может способствовать снижению цитотоксичности NK-клеток как системно, так и локально в матке. Механизм ингибирования NK-клеток MDSC во время беременности является ингибирование перфорина и подавление поверхностного рецептора NKG2D на NK-клетках [18].

При дальнейшем углублении изучений механизма регуляции MDSC в организме беременных установлено, что индукция MO- MDSC осуществляется 17 β -эстрадиолом в клетках человека [17]. Кроме того, описана роль STAT3 в регуляции MDSC. Установлено, что STAT3 участвует в выделении MDSC через эстрадиол и прогестерон, а также HLA-G-опосредованной активации MDSC. Кроме того, было доказано, что недостаток фактора транскрипции 1a, индуцируемого гипоксией (HIF-1a), приводило к снижению MDSC во время беременности [18].

Углубленное изучение роли MDSC в развитии беременности, а точнее в толерантности к течению беременности, способствует определению возможностей корректировки высокого уровня миелоидного фактора в крови беременных. К таким лекарственным препаратам, согласно научно-исследовательским работам, относятся:

1. Глюкокортикоиды. Zhao et al. индуцировали MDSC *in vitro* с помощью GM-CSF и дексаметазона [20]. Адцептивный перенос дексаметазона-индуцированных MDSC мышам продлевал выживаемость аллотрансплантата сердца, вероятно, за счет повышения уровня iNOS и увеличения числа Tregs [20]. Действительно, дексаметазон уже является признанным иммуносупрессивным препаратом, и эти результаты показывают, что часть его иммуносупрессивной активности, вероятно, опосредована их влиянием на MDSC.

2. Простагландин E2. Было обнаружено, что в сочетании с GM-CSF и IL-4 или IL-6 эффективно индуцируют MDSC *ex vivo*. Из четырех субрецепторов EP (EP1-4) PGE₂ было обнаружено, что EP2 и EP4, а не EP1 и EP3, индуцируют развитие MDSC, намекая на важную роль сигнального пути аденилатциклазы /cAMP / PKA / CREB. Кроме того, адцептивный перенос MDSC, генерируемый в присутствии селективного агониста рецептора EP4, ослаблял воспалительные особенности дыхательных путей в мышинной модели астмы.

3. Рапамицин. Помимо иммунорегулирующих особенностей рапамицина и его способности генерировать MDSC *in vitro* для клеточной терапии, рапамицин также был связан с рекрутированием и активацией MDSC *in vivo*. Nakamura et al. сообщили о длительной выживаемости аллотрансплантата сердца у мышей при приеме рапамицина, что, как было установлено, связано с увеличением числа MDSC, особенно M-MDSC, и экспрессией iNOS [21].

4. β_2 -Агонисты. В последнее время с помощью β_2 - Агонистов адренорецепторов в мышинной модели GVHD [22]. Лечение бамбутеролом – пролекарством селективного β_2 -агонист тербуталин – значительно увеличивал количество MDSC и Tregs, в то время как эффекторные Т-клетки были уменьшены, а GVHD был улучшен [6]. Все остальные механизмы действия были исключены, а центральная роль β_2 -адренорецепторов подтвержден.

5. Глюкозамин. Глюкозамин является важным субстратом для гликозилирования белков и липидов. Недавно было показано, что глюкозамин способствует генерации MDSC из клеток мышинового костного мозга *in vitro*, а также у мышей, получавших в течение 14 дней внутривенные инъекции глюкозамина [23]. Кроме того, глюкозамин также увеличивал активность MDSC, подтвержденную анализами подавления Т-клеток и повышенными уровнями экспрессии Arg-1 и iNOS [23]. Дальнейший анализ показал, что этот эффект, вероятно, был опосредован путями STAT3 и ERK1/2.

Однако, несмотря на все вышеуказанные препараты, не все они обладают должной силой в отношении индуцирования MDSC, либо противопоказаны в применении при беременности. Еще в 2018 году началось исследование лекарственного средства ИНВ03, которые на данный момент находятся в своей завершающей фазе. Он достаточно экспрессирует MDSC и не противопоказан во время беременности.

Заключение

Преждевременные роды являются не только медицинской, но и социальной проблемой для каждого государства, так как имеют непосредственное влияние на перинатальные потери, а поиск эффективных путей профилактики преждевременных родов способствует повышению рождаемости социально-активных единиц.

Одним из главенствующих предикторов преждевременных родов является иммунологический анализ, так как во время беременности иммунная система матери и плода балансирует между защитой от чужеродных бактерий и толерантностью к полу аллергенам организму – плоду. Главными клетками, обеспечивающими иммунный ответ, являются клетки-супрессоры миелоидного ростка, или MDSC.

Установлено, что увеличение MDSC приводило к сохранению беременности, тогда как снижение – к развитию преждевременных родов и абортam. В связи с этим проведение дальнейших клинических исследований, направленных на разработку лекарственных препаратов, способствующих блокировке патологической экспрессии MDSC, тем самым способствует пролонгированию беременности и снижению перинатальных потерь.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Официальные статистические показатели. Данные акушерства и гинекологии за 2017-2021 год. — URL: <https://www.fedstat.ru/?ysclid=lcwbgttnij405439784> (дата обращения: 20.04.2023)
2. ВОЗ: информационный бюллетень №363: «Преждевременные роды». — URL: www.who.int/mediacentre/factsheet/fs363/en/ (дата обращения: 20.04.2023).
3. Liu L. Global, Regional, and National Causes of under-5 Mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet*. — 2016. — № 17(388). — P. 3027-3035. — DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
4. Deshmukh H. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications / H. Deshmukh, S. Way // *Annu Rev Pathol*. — 2019. — № 14. — P. 185–210. — DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743.
5. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention // Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes / Ed. by R.E. Behrman, A.S. Butler. — Washington: National Academies Press, 2007. — DOI: 10.17226/11622
6. Потапнев М. П. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии / М.П. Потапнев, Л.М. Гущина, Л.А. Мороз // *Иммунология*. — 2019. — № 40(5). — С. 84-96. — DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009.
7. Köstlin N. Granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells Expand in Human Pregnancy and Modulate T-cell Responses / N. Köstlin, H. Kugel, B. Spring [et al.] // *Eur. J. Immunol*. — 2014. — № 44. — P. 2582–2591. — DOI: 10.1186/2194-7791-1-s1-a14
8. Nair R. Reduced Myeloid-derived Suppressor Cells in the Blood and Endometrium is Associated with Early Miscarriage / R. Nair, P. Sinha, A. Khanna [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol*. — 2014. — № 73. — P. 479–486. — DOI: 10.1111/aji.12351
9. Кондамин Т. Молекулярные механизмы, регулирующие дифференцировку и функцию клеток-супрессоров миелоидного происхождения / Т. Кондамин, Д.И. Габрилович // *Тенденции Иммунологии*. — 2011. — № 32(1). — С. 19–25. — DOI: 10.1016/j.it.2010.10.002.
10. Young M. Hematopoiesis and Suppressor Bone Marrow Cells in Mice Bearing Large Metastatic Lewis Lung Carcinoma Tumors / M. Young, M. Newby, H. Wepsic // *Cancer Res*. — 1987. — № 47(1). — P. 100-105. — DOI: 10.1002/jlb.42.6.682
11. Mauti L. Myeloid-derived Suppressor Cells Are Implicated in Regulating Permissiveness for Tumor Metastasis during Mouse Gestation / L. Mauti, M.-A. Le Bitoux, K. Baumer [et al.] // *J. Clin. Investig*. — 2011. — № 121. — P. 2794–2807. — DOI: 10.1172/jci41936
12. Rieber N. Neutrophilic Myeloid-derived Suppressor Cells in Cord Blood Modulate Innate and Adaptive Immune Responses / N. Rieber, C. Gille, N. Köstlin [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. — 2013. — № 174. — P. 45–52. — DOI: 10.1111/cei.12143
13. Köstlin N. Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells from Human Cord Blood Modulate T-helper Cell Response towards an Anti-inflammatory Phenotype / N. Köstlin, M. Vogelmann, B. Spring [et al.] // *Immunology*. — 2017. — № 152. — P. 89–101. — DOI: 10.1111/imm.12751
14. Bunt S.K. Reduced Inflammation in the Tumor Microenvironment Delays the Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Limits Tumor Progression / S.K. Bunt, L. Yang, P. Sinha [et al.] // *Cancer Res*. — 2007. — № 67. — P. 10019–10026. — DOI: 10.1111/imm.12751
15. Pawelec G. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Not Only in Tumor Immunity / G. Pawelec, C.P. Verschoor, S. Ostrand-Rosenberg // *Front. Immunol*. — 2019. — № 10. — P. 1099. — DOI: 10.3389/fimmu.2019.01099
16. Rieber N. Neutrophilic Myeloid-derived Suppressor Cells in Cord Blood Modulate Innate and Adaptive Immune Responses / N. Rieber, C. Gille, N. Köstlin [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. — 2013. — № 174. — P. 45–52. — DOI: 10.1111/cei.12143
17. Dietz S. Cord Blood Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells Impair Monocyte T-cell Stimulatory Capacity and Response to Bacterial Stimulation / S. Dietz, J. Schwarz, M. Vogelmann [et al.] // *Pediatr. Res*. — 2019. — № 86. — P. 608–615. — DOI: 10.1038/s41390-019-0504-7
18. Ahmadi M. MDSCs in Pregnancy: Critical Players for a Balanced Immune System at the Feto-maternal Interface / M. Ahmadi, M. Mohammadi, M. Ali-Hassanzadeh [et al.] // *Cell. Immunol*. — 2019. — № 346. — P. 103990. — DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.103990
19. Pan T. Myeloid-derived Suppressor Cells Are Essential for Maintaining Feto-maternal Immunotolerance via STAT3 Signaling in Mice / T. Pan, Liu Y., Zhong [et al.] // *J. Leukoc. Biol*. — 2016. — № 100. — P. 499–511. — DOI: 10.1189/jlb.1a1015-481rr
20. Zhao Y. Dexamethasone-Induced Myeloid-Derived Suppressor Cells Prolong Allo Cardiac Graft Survival through iNOS- and Glucocorticoid Receptor-Dependent Mechanism / Y. Zhao, X.F. Shen, K. Cao [et al.] // *Front Immunol*. — 2018. — № 15(9). — P. 282. — DOI: 10.3389/fimmu.2018.00282.

21. Nakamura T. Rapamycin Prolongs Cardiac Allograft Survival in a Mouse Model by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells / T. Nakamura, T. Nakao, N. Yoshimura [et al.] // *Am J Transplant.* — 2015. — № 15(9). — P. 2364–2377. — DOI: 10.1111/ajt.13276
22. Mohammadpour H. β 2-Adrenergic Receptor Activation on Donor Cells Ameliorates Acute GvHD / H. Mohammadpour, J. Sarow, C. MacDonald [et al.] // *JCI Insight.* — 2020. — № 5(12). — P. e137788. — DOI: 10.1172/jci.insight.137788
23. Lin E. Glucosamine Interferes With Myelopoiesis and Enhances the Immunosuppressive Activity of Myeloid-Derived Suppressor Cells / E. Lin, S. Chen, L. Chen [et al.] // *Front Nutr.* — 2021. — № 8. — P. 762363. — DOI: 10.3389/fnut.2021.762363

Список литературы на английском языке / References in English

1. Oficial'nye statisticheskie pokazateli. Dannye akusherstva i ginekologii za 2017-2021 god [Official Statistics. Obstetrics and gynaecology data for 2017-2021]. — URL: <https://www.fedstat.ru/?ysclid=lcwbgtnij405439784> (accessed: 20.04.2023) [in Russian]
2. VOZ: informacionnyj bjulleten' №363: «Prezhdevremennye rody» [WHO: Fact Sheet No. 363: Preterm Labour]. — URL: www.who.int/mediacentre/factsheet/fs363/en/ (accessed: 20.04.2023). [in Russian]
3. Liu L. Global, Regional, and National Causes of under-5 Mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet.* — 2016. — № 17(388). — P. 3027-3035. — DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
4. Deshmukh H. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications / H. Deshmukh, S. Way // *Annu Rev Pathol.* — 2019. — № 14. — P. 185–210. — DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743.
5. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention // Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes / Ed. by R.E. Behrman, A.S. Butler. — Washington: National Academies Press, 2007. — DOI: 10.17226/11622
6. Potapnev M. P. Fenotipicheskaja i funkcional'naja geterogenost' subpopulacij nejtrofilov v norme i pri patologii [Phenotypic and Functional Heterogeneity of Neutrophil Subpopulations in Norm and Pathology] / M.P. Potapnev, L.M. Gushhina, L.A. Moroz // *Immunologija [Immunology]*. — 2019. — № 40(5). — P. 84-96. — DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009. [in Russian]
7. Köstlin N. Granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells Expand in Human Pregnancy and Modulate T-cell Responses / N. Köstlin, H. Kugel, B. Spring [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2014. — № 44. — P. 2582–2591. — DOI: 10.1186/2194-7791-1-s1-a14
8. Nair R. Reduced Myeloid-derived Suppressor Cells in the Blood and Endometrium is Associated with Early Miscarriage / R. Nair, P. Sinha, A. Khanna [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — № 73. — P. 479–486. — DOI: 10.1111/aji.12351
9. Kondamin T. Molekuljarnye mehanizmy, regulirujushhie differencirovku i funkciju kletok-supressorov mieloidnogo proishozhdenija [Molecular Mechanisms Regulating Differentiation and Function of Suppressor Cells of Myeloid Origin] / T. Kondamin, D.I. Gabrilovich // *Tendencii Immunologii [Tendencies of Immunology]*. — 2011. — № 32(1). — P. 19–25. — DOI: 10.1016/j.it.2010.10.002. [in Russian]
10. Young M. Hematopoiesis and Suppressor Bone Marrow Cells in Mice Bearing Large Metastatic Lewis Lung Carcinoma Tumors / M. Young, M. Newby, H. Wepsic // *Cancer Res.* — 1987. — № 47(1). — P. 100-105. — DOI: 10.1002/jlb.42.6.682
11. Mauti L. Myeloid-derived Suppressor Cells Are Implicated in Regulating Permissiveness for Tumor Metastasis during Mouse Gestation / L. Mauti, M.-A. Le Bitoux, K. Baumer [et al.] // *J. Clin. Investig.* — 2011. — № 121. — P. 2794–2807. — DOI: 10.1172/jci41936
12. Rieber N. Neutrophilic Myeloid-derived Suppressor Cells in Cord Blood Modulate Innate and Adaptive Immune Responses / N. Rieber, C. Gille, N. Köstlin [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2013. — № 174. — P. 45–52. — DOI: 10.1111/cei.12143
13. Köstlin N. Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells from Human Cord Blood Modulate T-helper Cell Response towards an Anti-inflammatory Phenotype / N. Köstlin, M. Vogelmann, B. Spring [et al.] // *Immunology.* — 2017. — № 152. — P. 89–101. — DOI: 10.1111/imm.12751
14. Bunt S.K. Reduced Inflammation in the Tumor Microenvironment Delays the Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Limits Tumor Progression / S.K. Bunt, L. Yang, P. Sinha [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — № 67. — P. 10019–10026. — DOI: 10.1111/imm.12751
15. Pawelec G. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Not Only in Tumor Immunity / G. Pawelec, C.P. Verschoor, S. Ostrand-Rosenberg // *Front. Immunol.* — 2019. — № 10. — P. 1099. — DOI: 10.3389/fimmu.2019.01099
16. Rieber N. Neutrophilic Myeloid-derived Suppressor Cells in Cord Blood Modulate Innate and Adaptive Immune Responses / N. Rieber, C. Gille, N. Köstlin [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2013. — № 174. — P. 45–52. — DOI: 10.1111/cei.12143
17. Dietz S. Cord Blood Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells Impair Monocyte T-cell Stimulatory Capacity and Response to Bacterial Stimulation / S. Dietz, J. Schwarz, M. Vogelmann [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2019. — № 86. — P. 608–615. — DOI: 10.1038/s41390-019-0504-7
18. Ahmadi M. MDSCs in Pregnancy: Critical Players for a Balanced Immune System at the Feto-maternal Interface / M. Ahmadi, M. Mohammadi, M. Ali-Hassanzadeh [et al.] // *Cell. Immunol.* — 2019. — № 346. — P. 103990. — DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.103990

19. Pan T. Myeloid-derived Suppressor Cells Are Essential for Maintaining Feto-maternal Immunotolerance via STAT3 Signaling in Mice / T. Pan, Liu Y., Zhong [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2016. — № 100. — P. 499–511. — DOI: 10.1189/jlb.1a1015-481rr
20. Zhao Y. Dexamethasone-Induced Myeloid-Derived Suppressor Cells Prolong Allo Cardiac Graft Survival through iNOS- and Glucocorticoid Receptor-Dependent Mechanism / Y. Zhao, X.F. Shen, K. Cao [et al.] // *Front Immunol.* — 2018. — № 15(9). — P. 282. — DOI: 10.3389/fimmu.2018.00282.
21. Nakamura T. Rapamycin Prolongs Cardiac Allograft Survival in a Mouse Model by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells / T. Nakamura, T. Nakao, N. Yoshimura [et al.] // *Am J Transplant.* — 2015. — № 15(9). — P. 2364–2377. — DOI: 10.1111/ajt.13276
22. Mohammadpour H. β 2-Adrenergic Receptor Activation on Donor Cells Ameliorates Acute GvHD / H. Mohammadpour, J. Sarow, C. MacDonald [et al.] // *JCI Insight.* — 2020. — № 5(12). — P. e137788. — DOI: 10.1172/jci.insight.137788
23. Lin E. Glucosamine Interferes With Myelopoiesis and Enhances the Immunosuppressive Activity of Myeloid-Derived Suppressor Cells / E. Lin, S. Chen, L. Chen [et al.] // *Front Nutr.* — 2021. — № 8. — P. 762363. — DOI: 10.3389/fnut.2021.762363