

Роль клеток-супрессоров миелодного происхождения в противоопухолевом иммунном ответе

Н.К. Садыхов¹, Н.К. Шахпазян¹, Л.М. Михалева¹, К.Ю. Мидибер^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Резюме. Клетки-супрессоры миелодного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) на данный момент являются одними из самых активно изучаемых участников микроокружения опухоли. Они играют важную роль в защите опухоли от иммунного ответа организма, участвуют в метастазировании и опухолевой прогрессии. Несмотря на изменения в понимании и классификации, что это за группа клеток, MDSCs по-прежнему описываются как иммуносупрессивные, подавляющие функции Т-клеток, возникающие при условиях хронического воспаления и на поздних стадиях рака. В обзоре собраны последние данные литературы, касающиеся происхождения и функционирования MDSCs, рассмотрены основные механизмы их проопухолевой активности, включая влияние на иммунный ответ, ангиогенез, метаболизм опухоли, выделены перспективные направления дальнейшего изучения MDSCs как ключевого компонента опухолевой стромы.

Ключевые слова: миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs), воспаление, микроокружение опухоли, иммуносупрессия

Для корреспонденции: Николай Кязимович Садыхов. E-mail: drawnman@mail.ru

Для цитирования: Садыхов Н.К., Шахпазян Н.К., Михалева Л.М., Мидибер К.Ю. Роль клеток-супрессоров миелодного происхождения в противоопухолевом иммунном ответе. Клини. эксп. морфология. 2025;14(2):5–15. DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.5-15.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №-25-00196.

Статья поступила 05.06.2024. Получена после рецензирования 26.07.2024. Принята в печать 26.09.2024.

The role of myeloid-derived suppressor cells in antitumor immune response

N.K. Sadykhov¹, N.K. Shakhpazyan¹, L.M. Mikhaleva¹, K.Yu. Midiber^{1,2}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

² Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are currently among the most actively studied group of cells in the tumor microenvironment. They play a key role in protecting the tumor from the immune response and are involved in metastasis and tumor progression. Despite changes in the understanding and classification of what MDSCs are, they are still described as immunosuppressive cells downregulating T cells and arising in chronic inflammation and late-stage cancer. This review collects the latest data on the origin and functioning of MDSCs; examines the main mechanisms of their protumor activity, including their effect on immune response, angiogenesis, and tumor metabolism; and identifies promising areas for further study of MDSCs as a key component of tumor stroma.

Keywords: myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), inflammation, tumor microenvironment, immunosuppression

Corresponding author: Nikolay K. Sadykhov. E-mail: drawnman@mail.ru

For citation: Sadykhov N.K., Shakhpazyan N.K., Mikhaleva L.M., Midiber K.Yu. The role of myeloid-derived suppressor cells in antitumor immune response. *Clin. exp. morphology.* 2025;14(2):5–15 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.2.5-15.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-00196.

Received 05.06.2024. **Received in revised form** 26.07.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Онкологические заболевания – сложная проблема здравоохранения мирового масштаба. Согласно статистике, они являются причиной каждой шестой смерти [1]. В 2022 году было зарегистрировано около 20 миллионов новых случаев рака и 9,7 миллиона смертей от рака. По оценкам, примерно у каждого пятого мужчины или женщины в течение жизни развивается рак, при этом примерно каждый девятый мужчина и каждая двенадцатая женщина умирают от него [2]. В настоящее время около 50% случаев онкологических заболеваний выявляется на поздней стадии, что приводит к ухудшению результатов лечения и увеличению показателей смертности [3]. Приведенная статистика подчеркивает необходимость поиска новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Один из ключевых механизмов, изучение которого может помочь в разработке новых методов борьбы с онкологическими заболеваниями, – взаимодействие опухоли и опухолевой стромы. Опухолевые клетки способны взаимодействовать с окружающими тканями, формируя строму, создающую благоприятное микроокружение для поддержки опухолевого роста [4]. Известно, что опухолевая строма многокомпонентна, в ее состав входят клетки различного происхождения, в том числе миелоидного (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), кровеносные и лимфатические сосуды, внеклеточный матрикс. Микроокружение опухоли (tumor microenvironment, TME) высвобождает множество гуморальных факторов, которые уже на уровне костного мозга изменяют нормальную дифференцировку миелоидных клеток, тем самым способствуя их превращению в MDSCs [5].

В настоящее время считается, что MDSCs играют одну из ключевых ролей в подавлении противоопухолевого иммунного ответа с помощью ряда механизмов, включая опосредованное и прямое воздействие на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Также есть данные об активном участии этого вида клеток в процессах опухолевой прогрессии ангиогенеза и метаболического репрограммирования опухоли. Все это делает этот вид клеток опухолевого микроокружения актуальным и практически важным объектом изучения.

Общая характеристика миелоидных клеток-супрессоров

Миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs) представляют собой функциональную гетерогенную субпопуляцию миелоидных клеток, обладающих имму-

носупрессивными свойствами и формирующихся под влиянием микроокружения опухоли. В здоровых тканях они отсутствуют или находятся в незначительных количествах. У взрослого человека накапливаются в тканях при патологических состояниях, таких как опухоли и воспаление, однако интересно, что есть данные о значимой роли MDSCs в формировании нормального иммунитета у новорожденных в первые месяцы жизни [6, 7].

Выделяют две основные подгруппы MDSCs: моноцитарные (M-MDSCs) и полиморфноядерные, или гранулярные (PMN-MDSCs). PMN-MDSCs имеют общие фенотипические и морфологические признаки с нейтрофилами, тогда как M-MDSCs похожи на моноциты и, подобно моноцитам, могут дифференцироваться в макрофаги [8]. Другая субпопуляция MDSCs, на которой отсутствуют маркеры макрофагов и гранулоцитов, называется MDSCs ранней стадии (e-MDSCs) [9]. Недавно также стали выделять субпопуляцию фиброцитарных MDSCs (F-MDSCs), которые впервые были выделены из клеток пуповинной крови [10–12]. Известно, что большинство MDSCs, обнаруживаемых в опухолях, является PMN-MDSCs, на их долю приходится более 75%, при этом M-MDSCs составляют всего 10–20% [13, 14]. Несмотря на такую количественную разницу, есть данные свидетельствующие, что основной иммуносупрессивный эффект обусловлен M-MDSCs [15].

Недавнее исследование на мышах показывает, что субпопуляционный состав MDSCs в тканях зависит от пола [16]. У самцов мышей в отличие от самок выявлено повышенное содержание M-MDSCs в опухолевых тканях, а в периферической крови количество PMN-MDSCs было больше у самок.

Имунофенотип MDSCs

Выделяют общие для всех субпопуляций MDSCs человека поверхностные маркеры, к которым относят CD45, CD11b, CD33. Для иммунофенотипирования и выявления субпопуляций применяют дополнительные маркеры. К примеру, M-MDSCs экспрессируют CD15 и CD66b, в то время как PMN-MDSCs экспрессируют CD14, lectin-type oxidized LDL рецептор 1 (LOX-1) и отличаются низкой экспрессией HLA-DR [17]. Кроме того, незрелые e-MDSCs характеризуются низкой экспрессией LIN, выраженной экспрессией CD117, CD34 [18]. Иммунофенотип F-MDSCs представлен экспрессией CD11b и CD11c, CD33, IL-Ra, CD13, CD86, CD40, коллагена V и α -SMA, другие исследователи определили экспрессию CD45, CD34, HLA-DR [10, 12].

Иммунофенотип субпопуляций MDSCs человека |
Immunophenotype of human subpopulations of MDSCs

Субпопуляции MDSCs Subpopulations of MDSCs	Иммунофенотип (поверхностные антигены) Immunophenotype (surface antigens)	Источники References
PMN-MDSCs	CD11b+, CD13+, CD14-, CD15+, CD16+, CD33+, CD66b+, LOX1+, HLA-DR-, CD84+	[22–30]
M-MDSCs	CD11b, CD14+, CD15-, CD33+, HLA-DR-/low, CD66b, CD84+/-, S100A9+	[22, 23, 25–30]
E-MDSCs	CD11b+, HLA-DR-, CD14-, CD15-, CD33+, CD66b-, CD19-, CD56-, Lin-	[23, 28, 31–33]
F-MDSCs	CD11b+, CD11c+, CD13+, CD14+, CD15+, CD33+, CD34+, CD40+, CD45+, HLA-DR+, IL-4Ra+, CD86+, collagen V+, α -SMA+	[10, 12]

Для всех MDSCs характерна выраженная экспрессия CD123, что позволяет их дифференцировать от морфологически сходных базофилов [19].

Недавно было показано, что lectin-type oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) высоко экспрессируется на поверхности PMN-MDSCs человека, что позволяет отделять эти клетки от нейтрофилов в периферической крови и тканях [20]. В свою очередь, M-MDSCs, как и макрофаги, экспрессируют молекулы MHC класса II – HLA-DR, в отличие от моноцитов [21]. Данные об иммунофенотипе разных субпопуляций MDSCs представлены в таблице.

Механизмы иммуносупрессивного действия MDSCs

Как известно, основной биологической функцией, приписываемой MDSCs в патологическом очаге, является иммуносупрессия [13].

Иммуносупрессорное действие MDSCs связано с множеством факторов. К примеру, обе субпопуляции способны через экспрессию гена *ARG-1* синтезировать аргиназу, которая истощает аргинин из микроокружения опухоли. Это, в свою очередь, приводит к остановке клеточного цикла на фазе G₀–G₁ в T-клетках, не давая им переходить в цитотоксические T-клетки [34–36]. Известно также, что имеется IDO-зависимый метаболизм триптофана, который является еще одним механизмом, используемым MDSCs для подавления иммунных реакций [37]. Индоламин 2,3-деоксигеназа (IDO) участвует в катаболизме триптофана, выработка этого фермента приводит к уменьшению триптофана и индуцирует экспансию регуляторных T-клеток (Tregs), которые подавляют функцию цитотоксических T-клеток. Также известным механизмом влияния MDSCs на иммунитет является продукция NADPH-оксидазы (Nox2)

и NO-синтазы в большом количестве, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) (например, O²⁻, H₂O₂) и NO.

При исследовании мышиных моделей рака молочной и поджелудочной железы выявлено, что межклеточные контакты между MDSCs и естественными киллерами (NK-клетками) могут ингибировать IL 2-опосредованную активацию NK-клеток и выработку перфорина, снижая способность NK-клеток атаковать опухолевые клетки. MDSCs могут блокировать секрецию IFN- γ NK-клетками, а NO, продуцируемый MDSCs, дополнительно воздействует на рецептор NK Fc, ингибируя цитотоксичность NK-клеток [38, 39].

Кроме того, MDSCs способны оказывать непосредственное иммуномодулирующее действие через влияние на ангиогенез, ремоделирование межклеточного матрикса и воздействия на воспалительные процессы. Обнаружено, что MDSCs выделяют матриксные металлопротеиназы (MMPs), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и АФК [40]. Эти выделяемые молекулы, в частности, вызывают окислительный стресс окружающих клеток и через регуляцию ряда сигнальных путей, таких как MAPK, NF- κ B, HIF-1, и факторов транскрипции, например AP-1, активируют провоспалительные гены [41].

Ряд цитокинов, которые секретируются MDSCs, также подавляет иммунный ответ: IL-6, IL-10, TGF β и VEGF-A [36]. Кроме того, MDSCs опосредуют развитие индуцируемых опухолью Tregs и T-хелперных 17 клеток (Th17) [42]. Известно, что такая субпопуляция как F-MDSCs может блокировать пролиферацию CD8 лимфоцитов и превращать CD4+ T-клетки в супрессорные Treg-клетки, что согласуется с ролью MDSCs как иммуносупрессивных антигенпрезентирующих клеток (АПК), контролирующей T-клеточный имму-

нитет [12]. В отличие от других субпопуляций MDSCs F-MDSCs проявляют свою супрессивную активность не через L-аргинин опосредованные пути, а по еще не установленному механизму, предположительно основанному на поддержке Treg-клеток [12]. Есть исследования, свидетельствующие, что иммуносупрессорная функция F-MDSCs требует непосредственного клеточного контакта с активированными T-клетками [11].

В связи с высокой актуальностью исследования роли механизмов контрольных точек иммунитета в онкологии, интересно, что гипоксия через HIF-1 α вызывает сверхэкспрессию PD-L1 у MDSCs как на уровне мРНК, так и на уровне трансляции [43].

MDSCs: путь от костного мозга до ткани

Предшественники MDSCs, как и все клетки миелоидного ряда, появляются в результате миелопоэза, проходящего в костном мозге. Тем не менее нужно отметить, что в ряде случаев MDSCs при онкологических заболеваниях также могут происходить из селезенки или печени [44]. Установлено, что при онкологических заболеваниях костный мозг находится в состоянии хронического воспаления в связи с воздействием опухолевых факторов роста и цитокинов. Вследствие этого происходит нарушение экспрессии и функции факторов транскрипции генов, участвующих в дифференцировке клеток миелоидного ростка, что искажает дифференцировку клеток и генерирует предшественники MDSCs вместо классических предшественников моноцитов или гранулоцитов [45]. Предшественники MDSCs происходят от мультипотентных гематопоэтических стволовых клеток (HSCs). HSCs, в свою очередь, дифференцируются в общие миелоидные предшественники (CMPs), которые дифференцируются в предшественники миело- и моноцитопоэза (GMPs) и в последующем во весь спектр моноцитарных и гранулоцитарных клеток, в том числе MDSCs [46]. Есть данные, полученные на мышиную модели ряда опухолей, включая тимому, карциному легкого Льюиса, рак молочной железы, что подавление гена ретинобластомы (*Rb1*) посредством эпигенетических модификаций с участием гистондеацетилазы 2 (HDAC-2) способствовало преобразованию M-MDSCs в PMN-подобные клетки. Эти клетки обладают общими чертами PMN-MDSCs, включая иммуносупрессивную активность и высокую продукцию активных форм кислорода. Однако только подавление экспрессии *Rb1* в PMN-подобных клетках не показывает иммуносупрессивных свойств – требуется дополнительное влияние опухолевых клеток, или опухолевого микроокружения [47]. Эти же исследователи позже продемонстрировали, что у пациентов онкологического профиля PMN-MDSCs могут генерироваться из M-MDSCs через моноцитарноподобные предшественники гранулоцитов (MLPGs) и этот процесс также связан с низкой экспрессией *Rb1* [48].

В тканях MDSCs могут дифференцироваться следующим образом.

1) При наличии воспалительных факторов опухолевого происхождения M-MDSCs дифференцируются в иммуносупрессивные макрофаги (M2). В то же время при наличии HIF-1 α в TME M-MDSCs могут дифференцироваться в ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) через STAT3 сигнальный путь [38, 49, 50].

2) MDSCs могут дифференцироваться в DCs, что было продемонстрировано на примере переноса MDSCs опухолевым реципиентом [50]. Другие исследователи также продемонстрировали, что в микроокружении опухоли M-MDSCs могут дифференцироваться в воспалительные дендритные клетки (Inf.DCs).

3) Есть данные, что PMN-MDSCs, попав в TME, способны дифференцироваться в ассоциированные с опухолью нейтрофилы (TAN) [33, 40, 46, 51, 52].

Моноциты здоровых людей могут превращаться в M-MDSCs при воздействии опухолевых клеток и микроокружения с высоким уровнем IL-10 или простагландина E2 (PGE2) [15]. Аналогичный механизм наблюдается при трансформации нейтрофилов в PMN-MDSCs [52].

Также после выхода из костного мозга мультипотентные гематопоэтические стволовые клетки могут превращаться в MDSCs в селезенке, где может происходить экстрамедуллярный миелопоэз. Таким образом, возможно, что экспансия MDSCs происходит во вторичных лимфоидных органах [53]. Стоит отметить, что дифференцировка M-MDSCs в макрофаги и дендритные клетки в лимфоидных тканях пациентов онкологического профиля ингибируется [40].

По классической теории принято, что формирование предшественников MDSCs в костном мозге происходит в два этапа: пролиферация и активация под воздействием факторов опухоли и самих MDSCs [44, 54].

На этапе пролиферации происходит деление MDSCs, и за это отвечают факторы роста опухолевого происхождения, которые включают в себя гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а некоторые исследователи выделяют и фактор стволовых клеток (SCF), IL-1, IL-3 [42, 45, 54, 55]. Эти факторы стимулируют миелопоэз и способствуют экспансии MDSCs в лимфоидных органах и микроокружении опухоли (TME) путем активации сигнальных путей JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/Erk [56]. В частности, важную роль в этом процессе играют транскрипционные факторы/регуляторы STAT3, STAT5, IRF8, C/EBP β , NOTCH [54, 56]. Однако нужно понимать, что не все опухоли продуцируют гемопоэтические факторы роста, и механизмы, регулирующие гемопоэз в опухолях этих типов, остаются неизвестными [45].

На втором этапе (активация) происходят функциональная активация MDSCs и приобретение ими иммуносупрессивных свойств. Активация обуславливается в первую очередь факторами, продуцируемыми стромой опухоли и/или активированными Т-клетками, включающими как провоспалительные цитокины IFN- γ , IL-1 β , так и противовоспалительные факторы IL-4, IL-13, PGE2 [46, 53, 57]. Сигнальные пути, участвующие в активации MDSCs, включают STAT6, Nuclear Factor-kB (NF-kB) и STAT1 [54, 55]. Краткая схема влияния факторов, выделяемых опухолью на развитие MDSCs, представлена на рисунке.

При онкологических заболеваниях в костном мозге под влиянием факторов роста опухоли патологически активируются предшественники миело- и моноцитопоза (GMP) через STAT3, IRF8, C/EBP β , в связи с чем нарушается дифференцировка моноцитарных и гранулоцитарных предшественников, что приводит к образованию М- и PMN-MDSCs. В опухоли и ее окружении под воздействием высокого уровня IL-10 и PGE2 моноциты способны превращаться в М-MDSCs. Подобным образом нейтрофилы трансформируются в PMN-

MDSCs, которые могут дифференцироваться в ассоциированные с опухолью нейтрофилы (TANs). М-MDSCs также дифференцируются в микроокружении опухоли в Inf.DCs, M2 макрофаги под воздействием воспалительных факторов и при гипоксии в ассоциированные с опухолью макрофаги (TAMs).

Роль MDSCs в метастазировании и ангиогенезе

Опухоль выделяет хемотаксические молекулы в свое микроокружение. MDSCs имеют специфические рецепторы на поверхности, которые способны реагировать на эти сигналы. К хемотаксическим молекулам относится целый ряд веществ: семейство хемокинов C-X-C, включающее CXCL1, CXCL8, CXCL12, семейство хемокинов C-C: CCL1, CCL2, CCL3, CCL5, CCL7. К рецепторам хемокинов причисляют CCR2, CCR5 и рецептор CXCR4 [58, 59]. Эти молекулы в высокой концентрации находятся в тканях, где встречаются MDSCs, включая TME и очаги воспаления. Кроме хемокинов и их рецепторов ряд молекул может вызывать хемотаксис и инфильтрацию MDSCs в опухолевые ткани: S100, VEGF, компонент комплемента C5a и CSF1.

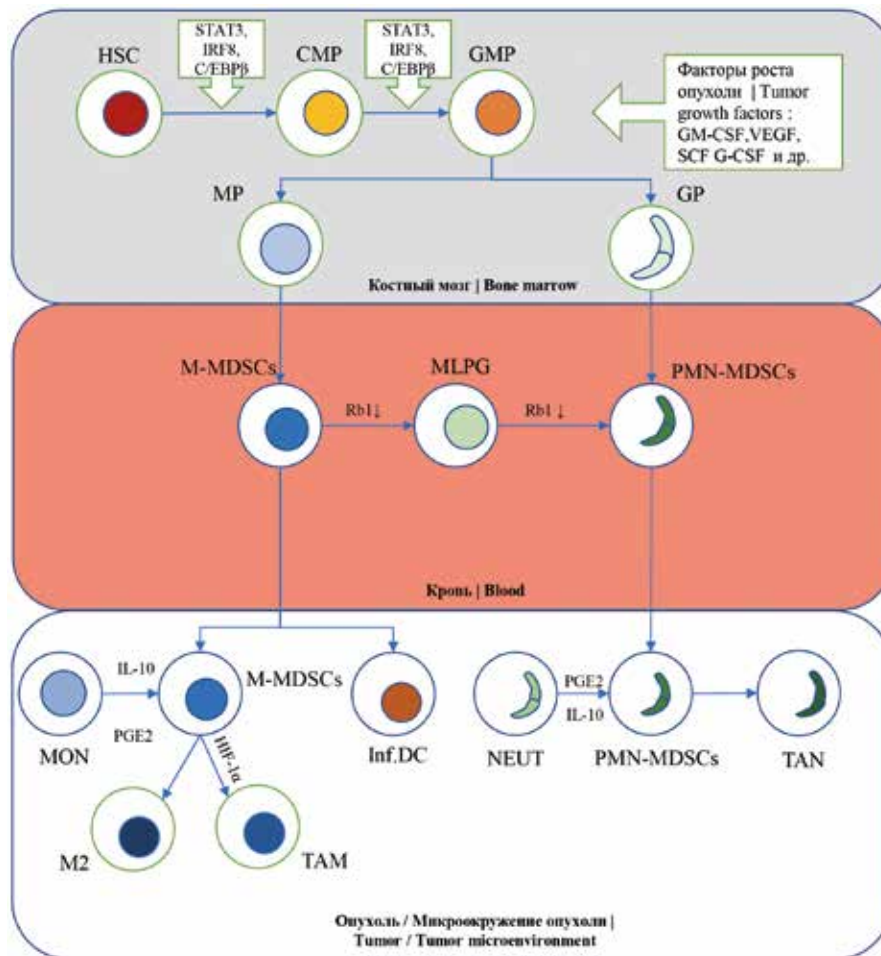


Рис. Влияние факторов, выделяемых опухолью на развитие MDSCs
 Fig. Influence of tumor-derived factors on development of MDSCs

Все субпопуляции MDSCs способствуют метастазированию через ремоделирование внеклеточного матрикса посредством выделения MMP-9, разрушающей коллаген IV типа [60], что позволяет опухолевым клеткам инфильтрировать ткани. Есть исследования, свидетельствующие о положительной корреляции между количеством выделяемой MDSCs MMP-9 и стадиями разных видов опухолей [61].

Известно, что PMN-MDSCs играют роль в метастазировании, формируя премеастатические ниши с участием рецепторов хемокинов CXCR2 и CXCR4 [37, 62]. Также накопление MDSCs в метастатических очагах происходит вследствие специфических хемотаксических путей (например, CCL2, M-CSF, CXCL2) [63]. Более того, установлено, что повышенная кислотность, характеризующая очаги воспаления, является одним из основных аттракторов миелоидных клеток, хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, в настоящее время мало изучены [51].

Метастазирование опухолей невозможно без формирования новых сосудов – ангиогенеза. Известно, что способность MDSCs регулировать ангиогенез опухоли аналогична таковой у M2-TAM. MDSCs стимулируют и поддерживают ангиогенез опухоли главным образом за счет секреции MMPs (MMP-9). В частности, установлено, что MMP-9 усиливает ангиогенез и стимулирует новую сосудистую сеть опухоли благодаря увеличению биодоступности VEGF [59].

Показано, что количество MDSCs в опухоли положительно коррелирует с внутриопухолевой концентрацией VEGF [64]. В присутствии VEGF MDSCs могут создавать проангиогенную среду внутри опухолей путем секреции других ангиогенных факторов, включая CCL2, CXCL8, CXCL2, IL-1 β , ANGPT1, ANGPT2 и GM-CSF [65]. Эти же факторы могут в дальнейшем формировать порочный круг, способствуя накоплению MDSCs в опухоли. Другим проангиогенным фактором MDSCs является экспрессия проопухолевого белка прокинетицина-2, также известного как Bv8, который играет важную роль в ангиогенезе, опосредуемом MDSCs [66, 67].

Семейство факторов VEGF, выделяемое MDSCs, кроме ангиогенеза также играет ключевую роль в подавлении иммунного ответа опухоли, негативно воздействуя на АПК и эффекторные Т-клетки, одновременно усиливая эффекты иммуносупрессивных клеток, таких как регуляторные Т-клетки (Treg). Связывание факторов VEGF с их рецепторами (главным образом VEGFR2) ингибирует дифференцировку моноцитов в дендритные клетки (DC), что способствует уклонению от иммунного ответа, блокируя презентацию опухолевых антигенов. Этот эффект опосредован ингибированием ядерного фактора NF- κ B в DC, что также приводит к увеличению экспрессии PD-L1 на DC [68].

Таким образом, данные исследований позволяют предположить, что MDSCs играют важную роль в метастазировании опухолей через вовлечение хемоклиновых механизмов рекрутинга и ремоделирования межклеточного матрикса и активное участие в неангиогенезе.

Метаболизм MDSCs

Быстрая пролиферация опухолевых клеток, ангиогенез и прочие механизмы требуют большого количества АТФ для удовлетворения биосинтетических и энергетических потребностей опухоли. Для этого опухолевые клетки перестраивают свой метаболизм в сторону анаэробного гликолиза даже в аэробных условиях, создавая эффект Варбурга [69]. В связи с этим происходит постоянная конкуренция за питательные вещества, в том числе между раковыми клетками и MDSCs. В конечном счете MDSCs тоже начинают перестраивать свой метаболизм. Далее рассмотрены ключевые метаболические пути в MDSCs, которые принимают участие в формировании микроокружения опухоли и развитии воспалительных процессов.

MDSCs демонстрируют высокий уровень гликолитической активности, о чем свидетельствует увеличение уровня пируваткиназы в этих клетках. Более того, до 95% АТФ, вырабатываемой в MDSCs, зависит от гликолиза [70, 71]. MDSCs снижают потребление кислорода и зависящую от окислительного фосфорилирования продукцию АТФ на 60% в процессе их активации [72, 73]. Вклад пентозофосфатного пути как и окислительного фосфорилирования остается на низком уровне, требуемом для обеспечения дальнейшего метаболизма L-аргина [71].

Метаболиты, которые производятся во время гликолиза, способны защищать MDSCs от апоптоза, препятствуя выработке избыточных активных форм кислорода. К таким метаболитам относится фосфоенолпируват (PEP), являющийся антиоксидантом [74].

Увеличенное поглощение глюкозы опухолевыми клетками и MDSCs препятствует активации Т-клеток, поскольку активированным Т-клеткам требуется значительное количество глюкозы для последующей продукции эффекторных цитокинов. Если активные Т-клетки не способны использовать гликолиз вследствие конкуренции за глюкозу с опухолевыми клетками и MDSCs, то их способность секретировать интерферон (IFN- γ) значительно снижается [75].

Другим метаболитом гликолиза является лактат, который играет важную роль в ТМЕ, он может стимулировать иммуносупрессивные свойства MDSCs [76, 77]. В подтверждение этого можно привести исследование, в котором нокаут лактатдегидрогеназы А, ключевого фермента гликолиза, приводит к снижению количества MDSCs в опухолевых тканях и селезенке [78]. Кроме того, лактат индуцирует снижение активности Т-лимфоцитов, предотвращая дифференцировку

дендритных клеток, способствует поляризации M2 макрофагов в ассоциированные с опухолью макрофаги и увеличивает количество Treg лимфоцитов [79]. К тому же лактат способен действовать как сигнальная молекула, участвующая в нескольких ключевых процессах – ангиогенезе, вызывая пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию и сборку сосудов, увеличении подвижности и миграции опухолевых клеток через индукцию экспрессии TGF- β 2 [75].

Известно, что ассоциированные с опухолью MDSCs для получения энергии предпочитают переключаться на окисление жирных кислот (FAO) при участии липидного транспортера CD36 [80]. На мышинной модели аденокарциномы толстой кишки было показано, что проникающие в опухоль MDSCs демонстрируют повышенное поглощение жирных кислот и предпочитают использовать FAO в качестве основного источника АТФ [81]. В другом исследовании выявлена прямая корреляция между экспрессией генов, участвующих в процессе FAO (таких как *CPT1* и *HADHA*), и поглощением жирных кислот MDSCs, инфильтрирующих опухоль [82].

Продемонстрировано, что ингибирование FAO может не только блокировать иммуносупрессивную функцию MDSCs, восстанавливая противоопухолевую активность Т-клеток, но также снижает продукцию G-CSF, GM-CSF и IL-6 и способствует противоопухолевому иммунному ответу [83].

Недавнее исследование выявило повышенную активность белка переноса жирных кислот 2 (FATP2) в PMN-MDSCs в качестве критического регулятора иммуносупрессивной функции. Показано, что этот белок сверхэкспрессируется в PMN-MDSCs, но не экспрессируется в M-MDSCs мыши и человека [84]. FATP2 способствует накоплению арахидоновой кислоты в клетках, что приводит к увеличению синтеза простагландина E2 в PMN-MDSCs, тем самым повышая их иммуносупрессивную активность [84].

Подведем итоги. Дифференцировка, созревание и функции MDSCs могут зависеть от изменения метаболических путей этих клеток. Необходимы дальнейшие исследования по раскрытию механизмов различных метаболических путей на функции MDSCs. В частности, факторы, ответственные за переключение между OXPHOS, гликолизом и FAO в микроокружении опухоли, а также молекулярные механизмы, участвующие в метаболическом перепрограммировании MDSCs, до сих пор неизвестны.

Заключение

В обзоре раскрыт ряд механизмов MDSCs, которые участвуют в канцерогенезе и прогрессировании опухолей. Показано, что MDSCs обладают выраженным иммуносупрессивным действием, защищая опухолевые клетки от иммунного ответа организма.

Показано, что MDSCs принимают участие в метастазировании опухолей и ангиогенезе, что метаболиты

этой группы клеток способны оказывать существенное влияние на развитие опухоли.

Несмотря на выраженный прогресс в изучении, механизмы иммуносупрессорного действия MDSCs требуют дальнейших исследований. В частности, практически нет данных о механизмах влияния MDSCs на эффективность противоопухолевой иммунотерапии.

Дальнейшее изучение MDSCs позволит лучше понять их роль как в иммунном ответе организма в целом, так и в противоопухолевом иммунном ответе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep.* 2023;50(11):9663–76. DOI: 10.1007/s11033-023-08809-3.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834.
3. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M et al. Early detection of cancer. *Science.* 2022;375(6586):eaay9040. DOI: 10.1126/science.aay9040.
4. Xu M, Zhang T, Xia R, Wei Y, Wei X. Targeting the tumor stroma for cancer therapy. *Mol Cancer.* 2022;21(1):208. DOI: 10.1186/s12943-022-01670-1.
5. Zhu S, Zhang T, Zheng L, Liu H, Song W, Liu D et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):156. DOI: 10.1186/s13045-021-01164-5.
6. Jablonska J, Brandau S. PMN-MDSC in newborns: regulation of the regulators. *J Leukoc Biol.* 2022;112(5):949–50. DOI: 10.1002/JLB.3CE0522-283R.
7. Zhou J, Nefedova Y, Lei A, Gabrilovich D. Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells. *Semin Immunol.* 2018;35:19–28. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.004.
8. Hegde S, Leader AM, Merad M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity. *Immunity.* 2021;54(5):875–84. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.004.
9. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
10. Zhang H, Maric I, DiPrima MJ, Khan J, Orentas RJ, Kaplan RN et al. Fibrocytes represent a novel MDSC subset circulating in patients with metastatic cancer. *Blood.* 2013;122(7):1105–13. DOI: 10.1182/blood-2012-08-449413.
11. Mazza EM, Zoso A, Mandruzzato S, Bronte V, Serafini P, Inverardi L et al. Gene expression profiling of human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells (f-MDSCs). *Genom Data.* 2014;2:389–92. DOI: 10.1016/j.gdata.2014.10.018.

12. Zoso A, Mazza EM, Bicciato S, Mandruzzato S, Bronte V, Serafini P et al. Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via Treg-cell expansion. *Eur J Immunol.* 2014;44(11):3307–19. DOI: 10.1002/eji.201444522.
13. Cassetta L, Bruderek K, Skrzeczynska-Moncznik J, Osiecka O, Hu X, Rundgren IM et al. Differential expansion of circulating human MDSC subsets in patients with cancer, infection and inflammation. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001223. DOI: 10.1136/jitc-2020-001223.
14. Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Immunol.* 2008;181(8):5791–802. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
15. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A. Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: the role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine. *Open Biol.* 2020;10(9):200111. DOI: 10.1098/rsob.200111.
16. Bayik D, Zhou Y, Park C, Hong C, Vail D, Silver DJ et al. Myeloid-derived suppressor cell subsets drive glioblastoma growth in a sex-specific manner. *Cancer Discov.* 2020;10(8):1210–25. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1355.
17. Abrams SI. Developmental pathways of myeloid-derived suppressor cells in neoplasia. *Cell Immunol.* 2021;360:104261. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104261.
18. Ugel S, De Sanctis F, Mandruzzato S, Bronte V. Tumor-induced myeloid deviation: when myeloid-derived suppressor cells meet tumor-associated macrophages. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3365–76. DOI: 10.1172/JCI180006.
19. Khan ANH, Emmons TR, Wong JT, Alqassim E, Singel KL, Mark J et al. Quantification of early-stage myeloid-derived suppressor cells in cancer requires excluding basophils. *Cancer Immunol Res.* 2020;8(6):819–28. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0556.
20. Condamine T, Dominguez GA, Youn JI, Kossenkov AV, Mony S, Alicea-Torres K et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Sci Immunol.* 2016;1(2):aaf8943. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943.
21. Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(1):3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
22. Zhang W, Fang X, Gao C, Song C, He Y, Zhou T et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023;69:90–103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
23. Ochando J, Conde P, Utrero-Rico A, Paz-Artal E. Tolerogenic role of myeloid suppressor cells in organ transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:374. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00374.
24. Giannotta C, Autino F, Massaia M. The immune suppressive tumor microenvironment in multiple myeloma: the contribution of myeloid-derived suppressor cells. *Front Immunol.* 2023;13:1102471. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1102471.
25. Stip MC, Teeuwen L, Dierselhuis MP, Leusen JHW, Krijgsman D. Targeting the myeloid microenvironment in neuroblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1):337. DOI: 10.1186/s13046-023-02913-9.
26. Zhao Y, Du J, Shen X. Targeting myeloid-derived suppressor cells in tumor immunotherapy: current, future and beyond. *Front Immunol.* 2023;14:1157537. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1157537.
27. Li T, Liu T, Zhu W, Xie S, Zhao Z, Feng B et al. Targeting MDSC for immune-checkpoint blockade in cancer immunotherapy: current progress and new prospects. *Clin Med Insights Oncol.* 2021;15:11795549211035540. DOI: 10.1177/11795549211035540.
28. Han X, Song X, Xiao Z, Zhu G, Gao R, Ni B et al. Study on the mechanism of MDSC-platelets and their role in the breast cancer microenvironment. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1310442. DOI: 10.3389/fcell.2024.1310442.
29. Schrijver IT, Théroude C, Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327.
30. Zhang H, Li QW, Li YY, Tang X, Gu L, Liu HM. Myeloid-derived suppressor cells and pulmonary hypertension. *Front Immunol.* 2023;14:1189195. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1189195.
31. Ozbay Kurt FG, Lasser S, Arkhypov I, Utikal J, Umansky V. Enhancing immunotherapy response in melanoma: myeloid-derived suppressor cells as a therapeutic target. *J Clin Invest.* 2023;133(13):e170762. DOI: 10.1172/JCI170762.
32. Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol.* 2018;19(2):108–19. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x.
33. Liu X, Zhao S, Sui H, Liu H, Yao M, Su Y et al. MicroRNAs/LncRNAs modulate MDSCs in tumor microenvironment. *Front Oncol.* 2022;12:772351. DOI: 10.3389/fonc.2022.772351.
34. Groth C, Hu X, Weber R, Fleming V, Altevogt P, Utikal J et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Br J Cancer.* 2019;120(1):16–25. DOI: 10.1038/s41416-018-0333-1.
35. Ma J, Xu H, Wang S. Immunosuppressive role of myeloid-derived suppressor cells and therapeutic targeting in lung cancer. *J Immunol Res.* 2018;2018:6319649. DOI: 10.1155/2018/6319649.
36. Cui C, Lan P, Fu L. The role of myeloid-derived suppressor cells in gastrointestinal cancer. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41(6):442–71. DOI: 10.1002/cac2.12156.
37. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):485–98. DOI: 10.1038/s41577-020-00490-y.
38. Ma T, Renz BW, Ilmer M, Koch D, Yang Y, Werner J et al. Myeloid-derived suppressor cells in solid tumors. *Cells.* 2022;11(2):310. DOI: 10.3390/cells11020310.
39. Stiff A, Trikha P, Mundy-Bosse B, McMichael E, Mace T, Benner B et al. Nitric oxide production by myeloid-derived suppressor cells plays a role in impairing Fc receptor-mediated natural killer cell function. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1891–904. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0691.
40. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenviron-

- ment. *Trends Immunol.* 2016;37(3):208–20. DOI: 10.1016/j.it.2016.01.004.
41. *Sanchez-Pino MD, Dean MJ, Ochoa AC.* Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): when good intentions go awry. *Cell Immunol.* 2021;362:104302. DOI: 10.1016/j.celimm.2021.104302.
 42. *Al-Mterin MA, Elkord E.* Myeloid-derived suppressor cells in colorectal cancer: prognostic biomarkers and therapeutic targets. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3(4):497–510. DOI: 10.37349/etat.2022.00097.
 43. *Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmin M, Karray S, Dessen P et al.* PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med.* 2014;211(5):781–90. DOI: 10.1084/jem.20131916.
 44. *Grover A, Sanseviero E, Timosenko E, Gabrilovich DI.* Myeloid-derived suppressor cells: a propitious road to clinic. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2693–706. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0764.
 45. *Al Sayed MF, Amrein MA, Bührer ED, Huguenin AL, Radpour R, Riether C et al.* T-cell-secreted TNF α induces emergency myelopoiesis and myeloid-derived suppressor cell differentiation in cancer. *Cancer Res.* 2019;79(2):346–59. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3026.
 46. *Law AMK, Valdes-Mora F, Gallego-Ortega D.* Myeloid-derived suppressor cells as a therapeutic target for cancer. *Cells.* 2020;9(3):561. DOI: 10.3390/cells9030561.
 47. *Youn JI, Kumar V, Collazo M, Nefedova Y, Condamine T, Cheng P et al.* Epigenetic silencing of retinoblastoma gene regulates pathologic differentiation of myeloid cells in cancer. *Nat Immunol.* 2013;14(3):211–20. DOI: 10.1038/ni.2526.
 48. *Mastio J, Condamine T, Dominguez G, Kossenkov AV, Donthireddy L, Veglia F et al.* Identification of monocyte-like precursors of granulocytes in cancer as a mechanism for accumulation of PMN-MDSCs. *J Exp Med.* 2019;216(9):2150–69. DOI: 10.1084/jem.20181952.
 49. *Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y et al.* Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
 50. *Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V.* Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(4):253–68. DOI: 10.1038/nri3175.
 51. *Huber V, Camisaschi C, Berzi A, Ferro S, Lugini L, Triulzi T et al.* Cancer acidity: an ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin Cancer Biol.* 2017;43:74–89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.
 52. *Suszczyc D, Skiba W, Jakubowicz-Gil J, Kotarski J, Wertel I.* The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the development and/or progression of endometriosis – state of the art. *Cells.* 2021;10(3):677. DOI: 10.3390/cells10030677.
 53. *Fresno M, Gironès N.* Myeloid-derived suppressor cells in *Trypanosoma cruzi* infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:737364. DOI: 10.3389/fcimb.2021.737364.
 54. *De Cicco P, Ercolano G, Ianaro A.* The new era of cancer immunotherapy: targeting myeloid-derived suppressor cells to overcome immune evasion. *Front Immunol.* 2020;11:1680. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01680.
 55. *Wu Y, Yi M, Niu M, Mei Q, Wu K.* Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy. *Mol Cancer.* 2022;21(1):184. DOI: 10.1186/s12943-022-01657-y.
 56. *Kramer ED, Abrams SI.* Granulocytic myeloid-derived suppressor cells as negative regulators of anticancer immunity. *Front Immunol.* 2020;11:1963. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01963.
 57. *Yin K, Xia X, Rui K, Wang T, Wang S.* Myeloid-derived suppressor cells: a new and pivotal player in colorectal cancer progression. *Front Oncol.* 2020;10:610104. DOI: 10.3389/fonc.2020.610104.
 58. *Nakamura K, Smyth MJ.* Myeloid immunosuppression and immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(1):1–12. DOI: 10.1038/s41423-019-0306-1.
 59. *Mabuchi S, Sasano T, Komura N.* Targeting myeloid-derived suppressor cells in ovarian cancer. *Cells.* 2021;10(2):329. DOI: 10.3390/cells10020329.
 60. *Pego ER, Fernández I, Núñez MJ.* Molecular basis of the effect of MMP-9 on the prostate bone metastasis: a review. *Urol Oncol.* 2018;36(6):272–82. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.03.009.
 61. *Rashid ZA, Bardaweel SK.* Novel matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors in cancer treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12133. DOI: 10.3390/ijms241512133.
 62. *Wang Y, Ding Y, Guo N, Wang S.* MDSCs: key criminals of tumor pre-metastatic niche formation. *Front Immunol.* 2019;10:172. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00172.
 63. *Sica A, Guarneri V, Gennari A.* Myelopoiesis, metabolism and therapy: a crucial crossroads in cancer progression. *Cell Stress.* 2019;3(9):284–94. DOI: 10.15698/cst2019.09.197.
 64. *Karakhanova S, Link J, Heinrich M, Shevchenko I, Yang Y, Hassenpflug M et al.* Characterization of myeloid leukocytes and soluble mediators in pancreatic cancer: importance of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology.* 2015;4(4):e998519. DOI: 10.1080/2162402X.2014.998519.
 65. *Chun E, Lavoie S, Michaud M, Gallini CA, Kim J, Soucy G et al.* CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function. *Cell Rep.* 2015;12(2):244–57. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.06.024.
 66. *Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A.* Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(9):1745–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
 67. *Li X, Chang E, Cui J, Zhao H, Hu C, O’Dea KP et al.* Bv8 mediates myeloid cell migration and enhances malignancy of colorectal cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1158045. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1158045.
 68. *Rahma OE, Hodi FS.* The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5449–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1543.

69. *Liberti MV, Locasale JW*. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci*. 2016;41(3):211–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.
70. *Hu C, Pang B, Lin G, Zhen Y, Yi H*. Energy metabolism manipulates the fate and function of tumour myeloid-derived suppressor cells. *Br J Cancer*. 2020;122(1):23–9. DOI: 10.1038/s41416-019-0644-x.
71. *Goffaux G, Hammami I, Jolicoeur M*. A dynamic metabolic flux analysis of myeloid-derived suppressor cells confirms immunosuppression-related metabolic plasticity. *Sci Rep*. 2017;7(1):9850. DOI: 10.1038/s41598-017-10464-1.
72. *Cai TT, Ye SB, Liu YN, He J, Chen QY, Mai HQ et al*. LMP1-mediated glycolysis induces myeloid-derived suppressor cell expansion in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006503. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006503.
73. *Hammami I, Chen J, Murschel F, Bronte V, De Crescenzo G, Jolicoeur M*. Immunosuppressive activity enhances central carbon metabolism and bioenergetics in myeloid-derived suppressor cells in vitro models. *BMC Cell Biol*. 2012;13:18. DOI: 10.1186/1471-2121-13-18.
74. *Jian SL, Chen WW, Su YC, Su YW, Chuang TH, Hsu SC et al*. Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis. *Cell Death Dis*. 2017;8(5):e2779. DOI: 10.1038/cddis.2017.192.
75. *Di Ianni N, Musio S, Pellegatta S*. Altered metabolism in glioblastoma: myeloid-derived suppressor cell (MDSC) fitness and tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4460. DOI: 10.3390/ijms22094460.
76. *Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP*. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*. 2013;191(3):1486–95. DOI: 10.4049/jimmunol.1202702.
77. *Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K*. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging. *J Mol Med (Berl)*. 2019;97(8):1049–64. DOI: 10.1007/s00109-019-01795-9.
78. *Li W, Tanikawa T, Kryczek I, Xia H, Li G, Wu K et al*. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer. *Cell Metab*. 2018;28(1):87–103.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.022.
79. *Comito G, Iscaro A, Bacci M, Morandi A, Ippolito L, Parri M et al*. Lactate modulates CD4⁺ T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis. *Oncogene*. 2019;38(19):3681–95. DOI: 10.1038/s41388-019-0688-7.
80. *Yan D, Adeshakin AO, Xu M, Afolabi LO, Zhang G, Chen YH et al*. Lipid metabolic pathways confer the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells in tumor. *Front Immunol*. 2019;10:1399. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01399.
81. *Al-Khami AA, Zheng L, Del Valle L, Hossain F, Wyczechowska D, Zabaleta J et al*. Exogenous lipid uptake induces metabolic and functional reprogramming of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344804. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1344804.
82. *Al-Khami AA, Rodriguez PC, Ochoa AC*. Metabolic reprogramming of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in cancer. *Oncoimmunology*. 2016;5(8):e1200771. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1200771.
83. *Hossain F, Al-Khami AA, Wyczechowska D, Hernandez C, Zheng L, Reiss K et al*. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(11):1236–47. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0036.
84. *Veglia F, Tyurin VA, Blasi M, De Leo A, Kossenkova A, Donthireddy L et al*. Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer. *Nature*. 2019;569(7754):73–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1118-2.

Информация об авторах

Николай Кязимович Садыхов – научный сотрудник группы молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Николай Константинович Шахпазян – кандидат медицинских наук, заведующий группой молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Константин Юрьевич Мидибер – кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Author information

Nikolay K. Sadykhov – Researcher, Group of Molecular Biology and Genetics with Functions of Biometrics, Biomedicine, and Biomedical Statistics, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-3800-1506>

Nikolay K. Shakhpazyan – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Molecular Biology and Genetics with Functions of Biometrics, Biomedicine, and Biomedical Statistics, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-3386-7746>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Konstantin Yu. Midiber – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>