

Миелоидные супрессорные клетки в патогенезе критических состояний

© Григорьев Е.В.^{1,2}, Шукевич Д.Л.^{1,2}, Матвеева В.Г.¹, Пугачев С.В.³, Каменева Е.А.^{2,3}, Корнелюк Р.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Кемерово, Российская Федерация

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, 650029, Кемерово, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского, 650000, Кемерово, Российская Федерация

Поступила в редакцию 20 апреля 2016 г. Принята к печати 18 августа 2016 г.

Для корреспонденции: Григорьев Евгений Валерьевич, grigoriev@hotmail.com

Критические состояния, независимо от причины, характеризуются формированием системного воспалительного ответа с разнонаправленными сдвигами про- и противовоспалительных медиаторов. В условиях неконтролируемого воспаления и развития персистенции полиорганной недостаточности существует вероятность формирования неконтролируемого патологического миелопоэза, что сопровождается выбросом миелоидных супрессорных клеток. Цель обзора — определить роль миелоидных супрессорных клеток в развитии иммунной супрессии в критических состояниях с позиции диагностической значимости в отношении «стерильного» и инфекционного системного воспалительного ответов.

Ключевые слова Системный воспалительный ответ • Критические состояния • Миелоидные супрессорные клетки

Как цитировать: Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Пугачев С.В., Каменева Е.А., Корнелюк Р.А. Миелоидные супрессорные клетки в патогенезе критических состояний. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(3): DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-20-25

Системное воспаление, наблюдаемое при всех вариантах критических состояний (травма, сепсис), предполагает неконтролируемый выброс про- и противовоспалительных медиаторов [1, 2]. Считается, что про- и противовоспалительные ответы развиваются одновременно, и по причине их сбалансированности или несбалансированности системное воспаление может быть абортировано или же приводить к полиорганной недостаточности (ПОН). В отношении сепсиса особенности системного воспалительного ответа достаточно изучены, в отношении «случайного» воспаления (состояния после ишемии и реперфузии после искусственного кровообращения, тяжелой сочетанной травмы, кардиогенного шока) остается ряд вопросов [3–5].

Важнейшим компонентом формирования ПОН у пациентов в критическом состоянии является иммуносупрессия. Работы по экспериментальной и клинической иммунной супрессии доказывают развитие иммуносупрессии *de novo* или формирование декомпенсации

наблюдавшегося до начала заболевания иммуносупрессивного состояния [6–8].

В ходе изучения экспериментального и клинического процесса роста и развития опухолей ученым для исследования и аналитики стала доступна новая популяция незрелых миелоидных клеток с иммуносупрессивными свойствами (супрессорные клетки миелоидного происхождения, или миелоидные супрессорные клетки, МСК) [9–11]. Большинство работ были посвящены роли МСК в развитии опухолей, в которых доказали, что данная популяция клеток обладает несомненным эффектом иммунной супрессии, приводящим к ухудшению иммунного надзора и нарушению противоопухолевой цитотоксичности [12, 13]. Однако последние исследования демонстрируют, что роль МСК не ограничивается онкологическим процессом, а распространяется и на хроническое или острое воспаление [14–16]. Логичен вопрос: является ли активность МСК специфичной для опухолевого роста или же любое вос-



паление (в том числе системное воспаление в критических состояниях) вызывает активацию и выброс МСК в кровь пациента? Экспансия подобных клеток вызывает дисбаланс между усилением иммунной защиты и противовоспалительными процессами адаптивного иммунитета [17–20]. Интересным будет раскрытие роли данных клеток в условиях реанимационной патологии не только с позиции диагностики, но и вероятности использования МСК как терапевтической мишени [21].

Миелоидные супрессорные клетки названы так в соответствии с их функциональными свойствам. Иммунологической фенотипической характеристикой МСК является экспрессия на поверхности антигенов CD11b и GR1 без иных рецепторов, характерных для зрелых миелоидных клеток (таких как CD14 и антигенов основного комплекса гистосовместимости класса II). Формально гетерогенную популяцию МСК делят на моноцитарные и полиморфноядерные. Клетки имеют иммуносупрессивный фенотип. Более того, когда Gr^+ -спленоциты (фенотипически соответствующие МСК) выделяют из животного с экспериментальным сепсисом и выращивают в культуре *ex vivo* с ростовыми факторами, клетки быстро дифференцируются в популяцию CD11c⁺ (дендритные клетки) и макрофагов и теряют свойства иммунной супрессии и недифференцированности [22–25].

Многие исследователи пытались классифицировать МСК на основе относительной экспрессии CD11b⁺ и суперсемейства Ly6G и Ly6C, распознающихся с использованием антител GR1, по их незрелости и активности в качестве супрессорных клеток. Уровень незрелости определяли по экспрессии молекул адгезии (PECAM 1 или CD31), так как данный маркер располагается на прогениторных и бластных миелоидных клетках, в дополнение к низкой экспрессии молекул основного комплекса гистосовместимости MHC II и костимулирующих молекул CD80/86. Так, после сепсиса примерно 30% CD11b⁺GR1⁺-популяции спленоцитов экспрессируют CD31 [26].

Исследования, выполненные в экспериментальной и клинической онкологии, продемонстрировали, что МСК активно продуцируют индуцибельную NO-синтазу (i-NOS), аргиназу и свободные радикалы кислорода (СРО) [27, 28]. Кроме того, все МСК ассоциируются с антиген-специфической депрессией Т-клеток. Два первых фермента действуют через L-аргинин, являющийся не только субстратом для ферментов, но и незаменимой аминокислотой, которая должна доставляться в организм из-за активного расходования в процессе стресса (такого как сепсис или травма). Многочисленные эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что МСК потребляют аргинин из микроокружения за счет

усиления экспрессии i-NOS и аргиназы. Ограничение доставки аргинина индуцирует дисрегуляцию передачи информации Т-клеточным рецепторам. Исследования показали, что избыточная продукция пероксинитратов приводит к прямому нитрозилированию молекул основного комплекса гистосовместимости, тем самым ограничивая взаимоотношения CD8 и Т-клеточных рецепторов, вызывая Т-клеточную анергию. Те же авторы продемонстрировали, что МСК при контакте с Т-клетками ведут к диссоциации работы комплекса Т-клеточных рецепторов, что нарушает Т-клеточный ответ [29, 30].

Несмотря на, казалось бы, доказанный иммуносупрессивный фенотип, МСК также могут усиливать собственную активность в качестве эффекторных клеток врожденного иммунного ответа. Авторы определили, что МСК в экспериментальной онкологии демонстрировали усиление продукции СРО. Другой коллектив авторов показал, что клетки с фенотипом CD11b⁺GR1⁺, изолированные от организма, усиленно продуцировали миелопероксидазу и эозинофильную пероксидазу. Подобные наблюдения, наряду с тем что iNOS и СРО являются неотъемлемыми компонентами функции эффекторных клеток врожденного иммунитета и что массивная экспансия подобных клеток характерна для опухолевого роста, травмы или сепсиса, свидетельствуют о функции МСК как о клетках-активаторах иммунитета [30, 21].

Миелоидные супрессорные клетки, полученные из организма экспериментального животного и/или пациента с опухолью, продуцируют увеличенное количество противовоспалительного и иммуносупрессивного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ-10). Это открытие привело к предположению, что МСК могут потенцировать ИЛ-10-зависимую иммунную супрессию и поляризацию Т-хелперов, равно как и стимулировать формирование регуляторных Т-клеток. Однако имеются сведения о том, что МСК не только продуцируют ИЛ-10, но и большой набор провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, хемокины комплекса RANTES (регуляторные цитокины, направленные на активацию нормальной экспрессии и секреции Т-клеток) [31].

Подобные исследования подчеркивают специфическую функцию МСК, отличную от уже известной функции иммунной супрессии. В условиях неконтролируемого воспаления (таких как опухоль или сепсис) МСК и их уникальные свойства могут защитить от инфекции за счет продукции противомикробных медиаторов и снижения амплитуды ответа хозяина [33].

Определение роли МСК в острых и хронических воспалительных реакциях позволяет предпо-

жить, что МСК играют роль не только в реализации патологического ответа на растущую опухоль, но и запрограммированного ответа на воспаление вне зависимости от источника. Зрелые миелоидные клетки — разнообразная популяция клеток с периодом полужизни, варьирующим от нескольких часов для нейтрофилов до месяцев для дифференцированных макрофагов и дендритных клеток. Однако во время инфекционного процесса и воспаления потребность в подобных клетках резко возрастает из-за действия DAMP (danger-associated molecular patterns) и PAMP (pathogen-associated molecular patterns) с экстремальной реорганизацией миелопоэза. Миелоидные клетки жизненно важны как для реализации врожденного иммунного ответа, так и выброса медиаторов системного воспаления и активации приобретенного иммунного ответа. В норме физиологическое количество зрелых нейтрофилов и моноцитов достигается за счет равномерного миелопоэза, тогда как в условиях острого воспаления мобилизуются как зрелые нейтрофилы, так и менее зрелые клетки из костного мозга и крови в очаг воспаления. Результатом подобного ответа является быстрое истощение резервов костного мозга, формирование ниш и выброс локальных медиаторов, что вызывает «неотложный» миелопоэз [11].

Миелоидные супрессорные клетки, как и другие лейкоциты, происходят от самообновляющихся и длительно живущих гематопозитических стволовых клеток (ГСК). ГСК являются прекурсорами МСК, поэтому при патологии определяется утроение процента и удвоение абсолютного числа ГСК в течение 36 ч с момента инициации генерализованной инфекции. Считается, что подобное увеличение количества ГСК невозможно объяснить традиционными путями активации врожденного иммунитета. Так, мыши с экспериментально достигнутым дефицитом толл-подобного рецептора 4 и другими рецепторными системами отвечали нормальной популяцией ГСК в ответ на индукцию сепсиса. Доказано, что провоспалительные медиаторы ИЛ-1 и ИЛ-6 увеличивают аккумуляцию МСК. Также наблюдается увеличение экспрессии NFκB, что является неспецифическим действием на выброс МСК [13, 21].

Другой нерешенный вопрос — возможность профилактики окончательной дифференциации и выброса МСК. Почему МСК накапливаются в селезенке, тогда как дифференцированные макрофаги или снижают свое количество, или остаются неизменными? Кроме того данные клетки демонстрируют иммуносупрессивный фенотип, который не характерен для клеток GR1⁺CD11b⁺, взятых от здоровых животных. Считается, что взятые от больных животных МСК быстро теряют патологический фенотип после введения в ор-

ганизм здоровых животных. Ряд предположений объясняют причину недодифференциации клеток. Увеличение VEGF может предотвращать дифференциацию МСК в дендритные клетки. Белок теплового шока 27 ассоциируется с прогрессивным ростом опухоли. Повышенный уровень данного медиатора блокирует дифференциацию МСК, что может объяснять направления терапевтического воздействия [30].

Ответы МСК при сепсисе и травме (или при инфекционном и неинфекционном системном воспалительном ответе) могут отличаться. Так, при травме авторы описывают экспансию МСК в течение суток с момента травмы. При сепсисе же в течение 24 ч с момента инициации сепсиса отсутствуют изменения количества CD11b⁺Gr1⁺ в селезенке и периферических лимфатических узлах, с достоверным снижением популяции CD11b⁺Gr1⁺ в костном мозге. Допускается, что потеря этих клеток во время ранней фазы сепсиса объясняется мобилизацией прежде всего зрелых и незрелых нейтрофилов из костного мозга в ответ на микробную инвазию. Требуется от 3 до 5 дней для достижения МСК периферических лимфоузлов и селезенки [30].

Экспансия клеток не ограничивается травмой и сепсисом, но распространяется и на иные формы острого воспаления. Так, введение эндотоксина экспериментально животному может провоцировать выброс МСК. Важно оценить, позитивным или негативным является подобный выброс МСК для организма хозяина. Авторы блокировали в эксперименте выброс МСК за счет анти-Gr1⁺-антител, тем самым предотвращая супрессию клеток CD4⁺ и CD8⁺ и изменяя ответ хозяина на инвазию инфекции. Сложной является экстраполяция данных эксперимента на механизмы тяжелого сепсиса или неинфекционного системного воспалительного ответа [20].

Заключение

Роль МСК в большей степени в генезе инфекционного системного воспаления и в меньшей — «стерильного» системного воспаления подтверждается как в эксперименте, так и в клинике. Точная дифференциация роли МСК (иммуносупрессия или же иммунная активация) требует дальнейшего изучения. Установлено, что МСК могут быть использованы как диагностические маркеры прежде всего при развитии ранней или поздней иммунной супрессии. Потенциал МСК как терапевтической мишени до сих пор не определен.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Григорьев Е.В. — формирование цели написания обзора, план написания, окончательная редакция; Шукевич Д.Л. — подбор источников; Матвеева В.Г. — написание текста; Пугачев С.В. — написание текста; Каменева Е.А. — окончательная редакция; Корнелюк Р.А. — написание текста, выбор источников.

Список литературы

- Cohen J., Opal S., Calandra T. Sepsis studies needs new direction // *The Lancet Infectious Diseases*. 2012. Vol. 2. No. 7. P. 503–505. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70136-6.
- Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *The New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348. No. 2. P. 138–150. DOI: 10.1056/NEJMr021333.
- Asehounne K., Roquilly A., Abraham E. Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment // *Anesthesiology*. 2012. Vol. 117. P. 411–416. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825f018d.
- Boomer J.S., To K., Chang K.C. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure // *Journal of the American Medical Association*. 2011. Vol. 306. No. 23. P. 2594–2605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829.
- Сергеев С.А., Струнин О.В., Литасова Е.Е. Роль генетического полиморфизма в развитии сепсиса у детей // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013. Т. 17. № 4. С. 59–62.
- Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D., Tinsley K.W., Cobb J.P., Matuschak G.M., Buchman T.G., Karl I.E. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction // *Crit. Care Med*. 1999. Vol. 27. No. 7. P. 1230–1251.
- Noel G., Guo X., Wang Q., Schwemberger S., Byrum D., Ogle C. Postburn monocytes are the major producers of TNF-alpha in the heterogeneous splenic macrophage population // *Shock*. 2007. Vol. 27. No. 3. P. 312–319.
- Noel J.G., Osterburg A., Wang Q., Guo X., Byrum D., Schwemberger S., Goetzman H., Caldwell C., Ogle C.K. Thermal injury elevates the inflammatory monocyte subpopulation in multiple compartments // *Shock*. 2007. Vol. 28. No. 6. P. 684–693. DOI: 10.1097/shk.0b013e31805362ed.
- Almand B., Clark J.I., Nikitina E., Beynen J. van, English N.R., Knight S.C., Carbone D.P., Gabrilovich D.I. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer // *Journal of Immunology*. 2001. Vol. 166. No. 1. P. 678–689. DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
- Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism // *Nat. Rev. Immunol*. 2005. Vol. 5. P. 641–654. DOI: 10.1038/nri1668.
- Cuenca A.G., Delano M.J., Kelly-Scumpia K.M., Moreno C., Scumpia P.O., LaFace D.M., Heyworth P.G., Efron P.A., Moldawer L.L. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma // *Molecular Medicine*. 2011. Vol. 17. No. 3-4. P. 281–292. DOI: 10.2119/molmed.2010.00178.
- Cuenca A.G., Moldawer L.L. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis: friend or foe? // *Intensive Care Medicine*. 2012. Vol. 38. No. 6. P. 928–930.
- Derive M., Bouazza Y., Alauzet C., Gibot S. Myeloid- derived suppressor cells control microbial sepsis // *Intensive Care Medicine*. 2012. Vol. 38. No. 6. P. 1040–1049.
- Nagaraj S., Collazo M., Corzo C.A., Youn J.I., Ortiz M., Quiceno D., Gabrilovich D.I. Regulatory myeloid suppressor cells in health and disease // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69. No. 19. P. 7503–7506. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2152.
- Ray A., Chakraborty K., Ray P. Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signaling during infection and role in resolution of inflammation // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2013. Vol. 3. P. 52. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00052.
- Bronte V., Serafini P., Mazzoni A., Segal D.M., Zanovello P. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions // *Trends Immunol*. 2003. Vol. 24. No. 6. P. 302–306. DOI: 10.1016/S1471-4906(03)00132-7.
- Bunt S.K., Sinha P., Clements V.K., Leips J., Ostrand-Rosenberg S. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression // *J. Immunol*. 2006. Vol. 176. No. 1. P. 284–290. DOI: 10.4049/jimmunol.176.1.284.
- Dilek N., de Silly R.V., Blancho G., Vanhove B. Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and recent advances in their role in transplant tolerance // *Frontiers in Immunology*. 2012. Vol. 3. P. 208. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00208.
- Talmadge J.E., Gabrilovich D.I. History of myeloid- derived suppressor cells // *Nature Reviews Cancer*. 2013. Vol. 13. No. 10. P. 739–752. DOI: 10.1038/nrc3581.
- Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid- derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nat. Rev. Immunol*. 2009. Vol. 9. P. 162–174. DOI: 10.1038/nri2506.
- Eruslanov E., Daurkin I., Ortiz J., Vieweg J., Kusmartsev S. Pivotal advance: tumor-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells and M2-polarized macrophages by altering intracellular PGE2 catabolism in myeloid cells // *J. Leukoc. Biol*. 2010. Vol. 88. No. 5. P. 839–848. DOI: 10.1189/jlb.1209821.
- Khaled Y.S., Ammori B.J., Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects // *Immunology and Cell Biology*. 2013. Vol. 91. No. 8. P. 493–502. DOI: 10.1038/icb.2013.29.
- Kusmartsev S., Nefedova Y., Yoder D., Gabrilovich D.I. Antigen-specific inhibition of CD8+ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species // *J. Immunol*. 2004. Vol. 172. No. 2. P. 989–999. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.989.
- Li Q., Pan P.-Y., Gu P., Xu D., Chen S.-H. Role of immature myeloid Gr-1+ cells in the development of antitumor immunity // *Cancer Research*. 2004. Vol. 64. No. 3. P. 1130–1139. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-1715.
- Corzo C.A., Cotter M.J., Cheng P. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells // *Journal of Immunology*. 2009. Vol. 182. No. 9. P. 5693–5701. DOI: 10.4049/jimmunol.0900092.
- Kusmartsev S., Gabrilovich D.I. Inhibition of myeloid cell differentiation in cancer: the role of reactive oxygen species // *Journal of Leukocyte Biology*. 2003. Vol. 74. No. 2. P. 186–196. DOI: 10.1189/jlb.0103010.
- Ochoa A.C., Zea A.H., Hernandez C., Rodriguez P.C. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res*. 2007. Vol. 13. No. 2. Pt. 2. P. 721s–726s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2197.
- Popovich P.J., Zeh H.J. 3rd, Ochoa J.B. Arginine and immunity // *J. Nutr*. 2007. Vol. 137. P. 1681S–1686S.

29. Pande K., Ueda R., Macherer T., Sathe M., Tsai V., Brin E., Delano Matthew J., Van Rooijen N., McClanahan T.K., Talmadge J.E., Moldawer L.L., Phillips J.H., LaFace D.M. Cancer-induced expansion and activation of CD11b+ Gr-1+ cells predispose mice to adenoviral-triggered anaphylactoid-type reactions // *Mol. Ther.* 2009. Vol. 17. No. 3. P. 508–515. DOI: 10.1038/mt.2008.280.
30. Youn J.I., Nagaraj S., Collazo M., Gabrilovich D.I. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice // *Journal of Immunology.* 2008. Vol. 181. No. 8. P. 5791–5802. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
31. Makarenkova V.P., Bansal V., Matta B.M., Perez L.A., Ochoa J.B. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. No. 4. P. 2085–2094. DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2085.
32. Rößner S., Voigtländer C., Wiethe C., Hänig J., Seifarth C., Lutz M.B. Myeloid dendritic cell precursors generated from bone marrow suppress T cell responses via cell contact and nitric oxide production in vitro // *Eur. J. Immunol.* 2005. Vol. 35. No. 12. P. 3533–3544. DOI: 10.1002/eji.200526172.

Myeloid suppressor cells in the pathogenesis of critical states

Grigoryev E.V.^{1,2}, Shukevich D.L.^{1,2}, Matveeva V.G.¹, Pugachev S.V.³, Kameneva E.A.^{2,3}, Kornelyuk R.A.¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002 Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University, Ministry of Health Care of Russian Federation, 650029 Kemerovo, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 3, 650000 Kemerovo, Russian Federation

Corresponding author: Evgeny V. Grigoryev, grigoriev@hotmail.com

Critical states, regardless of the cause, are characterized by the formation of a systemic inflammatory response with multi-directional translations of pro- and anti-inflammatory mediators. Under the conditions of uncontrolled inflammation and the development of persistent organ failure, there exists a possibility of developing uncontrolled abnormal myelopoiesis that might result in a release of myeloid suppressor cells. The purpose of the overview is to determine the role of myeloid suppressor cells in the development of immune suppression in critical states from the viewpoint of diagnostic significance, with the focus on both sterile and infectious systemic inflammation.

Keywords: systemic inflammatory response; critical states; myeloid suppressor cells

Received 20 April 2016. Accepted 18 August 2016.

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Grigoryev E.V.: conceptualization, final editing. Shukevich D.L.: data collection. Matveeva V.G., Pugachev S.V.: writing paper. Kameneva E.A.: final editing. Kornelyuk R.A.: writing, resources.

Copyright: © 2016 Grigoryev et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

References

1. Cohen J, Opal S, Calandra T. Sepsis studies needs new direction. *The Lancet Infectious Diseases.* 2012;2(7):503-505. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70136-6.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England Journal of Medicine.* 2003;348(2):138-50. DOI: 10.1056/NEJMr021333.
3. Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E. Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology.* 2012;117:411-6. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825f018d.
4. Boomer JS, To K, Chang KC. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Journal of the American Medical Association.* 2011;306(23):2594-605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829.
5. Sergeev SA, Strunin OV, Litasova YeYe. Role of genetic polymorphism in the development of sepsis in infants. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2013;17(4):59-62. (In Russ.).
6. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, Buchman TG, Karl IE. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1230-51.
7. Noel G, Guo X, Wang Q, Schwemberger S, Byrum D, Ogle C. Postburn monocytes are the major producers of TNF-alpha in the heterogeneous splenic macrophage population. *Shock.* 2007;27(3):312-9.
8. Noel JG, Osterburg A, Wang Q, Guo X, Byrum D, Schwemberger S, Goetzman H, Caldwell C, Ogle CK. Thermal injury elevates the inflammatory monocyte subpopulation in multiple compartments. *Shock.* 2007;28(6):684-93. DOI: 10.1097/shk.0b013e31805362ed.
9. Almand B, Clark JI, Nikitina E, Beynen J van, English NR, Knight SC, Carbone DP, Gabrilovich DI. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *Journal of Immunology.* 2001;166(1):678-89. DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
10. Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:641-54. DOI: 10.1038/nri1668.
11. Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Moreno C, Scumpia PO, LaFace DM, Heyworth PG, Efron PA, Moldawer LL. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Molecular Medicine.* 2011;17(3-4):281-92. DOI: 10.2119/molmed.2010.00178.
12. Cuenca AG, Moldawer LL. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis: friend or foe? *Intensive Care Medicine.* 2012;38(6):928-30.
13. Derive M, Bouazza Y, Alauzet C, Gibot S. Myeloid-derived suppressor cells control microbial sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2012;38(6):1040-9.
14. Nagaraj S, Collazo M, Corzo CA, Youn JI, Ortiz M, Quiceno D, Gabrilovich DI. Regulatory myeloid suppressor cells in health and disease. *Cancer Res.* 2009;69(19):7503-6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2152.
15. Ray A, Chakraborty K, Ray P. Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signaling during infection and role in resolution of inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2013;3:52. DOI:10.3389/fcimb.2013.00052.

16. Bronte V, Serafini P, Mazzoni A, Segal DM, Zanovello P. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 2003;24(6):302-6. DOI: 10.1016/S1471-4906(03)00132-7.
17. Bunt SK, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J Immunol.* 2006;176(1):284-90. DOI: 10.4049/jimmunol.176.1.284.
18. Dilek N, de Sily RV, Blancho G, Vanhove B. Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and recent advances in their role in transplant tolerance. *Frontiers in Immunology.* 2012;3:208. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00208.
19. Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nature Reviews Cancer.* 2013;13(10):739-52. DOI: 10.1038/nrc3581.
20. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:162-74. DOI: 10.1038/nri2506.
21. Eruslanov E, Daurkin I, Ortiz J, Vieweg J, Kusmartsev S. Pivotal advance: tumor-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells and M2-polarized macrophages by altering intracellular PGE2 catabolism in myeloid cells. *J Leukoc Biol.* 2010;88(5):839-48. DOI: 10.1189/jlb.1209821.
22. Khaled YS, Ammori BJ, Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects. *Immunology and Cell Biology.* 2013;91(8):493-502. DOI: 10.1038/icb.2013.29.
23. Kusmartsev S, Nefedova Y, Yoder D, Gabrilovich DI. Antigen-specific inhibition of CD8+ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species. *J Immunol.* 2004;172(2):989-99. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.989.
24. Li Q, Pan P-Y, Gu P, Xu D, Chen S-H. Role of immature myeloid Gr-1+ cells in the development of antitumor immunity. *Cancer Research.* 2004;64(3):1130-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-1715.
25. Corzo CA, Cotter MJ, Cheng P. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *Journal of Immunology.* 2009;182(9):5693-701. DOI: 10.4049/jimmunol.0900092.
26. Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Inhibition of myeloid cell differentiation in cancer: the role of reactive oxygen species. *Journal of Leukocyte Biology.* 2003;74(2):186-96. DOI: 10.1189/jlb.0103010.
27. Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):721s-726s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2197.
28. Popovich PJ, Zeh HJ 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr.* 2007;137:1681S-1686S.
29. Pande K, Ueda R, Machemer T, Sathe M, Tsai V, Brin E, Delano Matthew J, Van Rooijen N, McClanahan TK, Talmadge JE, Moldawer LL, Phillips JH, LaFace DM. Cancer-induced expansion and activation of CD11b+ Gr-1+ cells predispose mice to adenoviral-triggered anaphylactoid-type reactions. *Mol Ther.* 2009;17(3):508-15. DOI: 10.1038/mt.2008.280.
30. Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Journal of Immunology.* 2008;181(8):5791-802. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
31. Makarenkova VP, Bansal V, Matta BM, Perez LA, Ochoa JB. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. *J Immunol.* 2006;176(4):2085-94. DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2085.
32. Rößner S, Voigtländer C, Wiethe C, Hänig J, Seifarth C, Lutz MB. Myeloid dendritic cell precursors generated from bone marrow suppress T cell responses via cell contact and nitric oxide production in vitro. *Eur J Immunol.* 2005;35(12):3533-44. DOI: 10.1002/eji.200526172.

How to cite: Grigoryev EV, Shukevich DL, Matveeva VG, Pugachev SV, Kameneva EA, Kornelyuk RA. Myeloid suppressor cells in the pathogenesis of critical states. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(3):20-25. (In Russ.). DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-20-25