

Н.А. Хонина, А.В. Федорова, Е.А. Сметаненко, Н.М. Пасман,
Е.Р. Черных

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И МИЕЛОИД- НЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК: РОЛЬ В ГЕСТАЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.30

УДК 612.017.1 611.018.1 618.3

В обзоре представлены данные об иммуномодулирующей роли ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток. Показаны механизмы, играющие ключевую роль в формировании баланса про- и антиангигеных факторов, значение фактора роста эндотелия (VEGF), плацентарного ростового фактора (PIGF) и миелоидных супрессорных клеток (MDSC, MC) в развитии гестационной иммуносупрессии. Представлены данные о молекулярных механизмах иммуносупрессии, экспрессии чек-пойнт молекул, которые играют главную роль в подавлении реакций клеточного иммунитета. Охарактеризована роль тирозинкиназных рецепторов для белков семейства VEGF - VEGF-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) в регуляции иммунных реакций. Представлены данные о кроссрегуляторном взаимодействии ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток и иммуномодулирующем влиянии на реакции клеточного иммунитета. Нарушение данных механизмов может быть связано с развитием гестационных осложнений, в частности преэклампсии. На основании представленных данных рассматривается возможность оценки VEGF и MC у беременных как прогностического маркера развития гестационных осложнений.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PIGF), миелоидные супрессорные клетки (MDSC, MC), преэклампсия.

The review presents data on the immunomodulatory role of angiogenic factors and myeloid suppressor cells. The mechanisms that play a key role in shaping the balance of proangiogenic and antiangiogenic factors, the role of endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PIGF) and myeloid suppressor cells (MDSC, MS) in the development of gestational immunosuppression are shown. Data are presented on the molecular mechanisms of immunosuppression, the expression of check-point molecules that play a major role in the suppression of cellular immunity reactions. The role of tyrosine kinase receptors for proteins of the VEGF family - VEGF-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) in the regulation of immune responses has been characterized. Data are presented on the cross-regulatory interaction of angiogenic factors and myeloid suppressor cells and the immunomodulatory effect on cellular immunity responses. Disturbance of these mechanisms may be associated with the development of gestational complications, in particular preeclampsia. Based on the presented data, the possibility of evaluating VEGF and MS in pregnant women as prognostic biomarkers of preeclampsia is considered.

Keywords: vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PIGF), myeloid suppressor cells (MDSC), preeclampsia.

Процесс образования новых кровеносных сосудов играет значительную роль при многих физиологических и патологических состояниях. Наиболее интенсивно неоангиогенез осуществляется в период эмбрионального развития, при беременности и репарации тканей [32]. В патологических условиях активация ангиогенеза

ассоциирована с прогрессированием солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний, поскольку неоангиогенез является ключевым процессом в развитии опухоли и ее метастазирования [33].

В регуляции ангиогенеза принимают участие как активирующие, так и ингибирующие ангиогенные факторы [28]. Как при опухолевом процессе, так и во время беременности устанавливается баланс про- и антиангиогенных факторов [9]. Образование новых сосудов осуществляется за счет двух механизмов – ангио- и васкулогенеза. Ангиогенез – это процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, в то время как васкулогенез – это процесс образования кровеносных сосудов из клеток-предшественников – ангиобластов. Во время беременности происходят процессы как васкулогенеза, так и ангиогенеза, в которых ключевую роль играют белки семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [28].

Исследования последних лет расширили представление о роли проангиогенных факторов, в частности

VEGF-A, в регуляции иммунных реакций. Известно, что VEGF-A значительно снижает цитотоксическую активность Т-клеток, может способствовать увеличению количества регуляторных Т-клеток (Tregs) и миелоидных супрессорных клеток (MDSCs), а также препятствовать дифференцировке и активации дендритных клеток (ДК) [10]. В основном, белки семейства VEGF оказывают свои влияния на функции Т-клеток через связывание с рецептором 2 типа (VEGFR-2) [32], в то время как функция рецептора 1 типа (VEGFR-1) остается неясной. Поскольку селективным лигандом для VEGFR-1 является плацентарный фактор роста (PIGF), также относящийся к белкам семейства VEGF, изучение влияния PIGF на функции Т-клеток позволяет оценить роль VEGFR-1-сигналинга в регуляции функций Т-лимфоцитов. При этом выявление иммуномодулирующих свойств данного фактора позволяет раскрыть новые механизмы Т-клеточной иммуносупрессии в условиях неоангиогенеза [2].

Рецепторы к VEGF. Известно 3 вида тирозинкиназных рецепто-

ХОНИНА Наталья Алексеевна – д.м.н., в.н.с. ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», проф. Института медицины и психологии НГУ, nkhonina@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6757-3896; **ФЕДОРОВА Анастасия Валерьевна** – ординатор 2 года ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», acechka@yandex.ru; **СМЕТАНЕНКО Екатерина Александровна** – аспирант 3 года ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», alekta5@yandex.ru, 0000-0001-6585-3213; **ПАСМАН Наталья Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой НГУ, nmpasman@gmail.com, orcid.org/0000-0002-6095-1954; **ЧЕРНЫХ Елена Рэмовна** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лаб. ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», ct_lab@mail.ru, orcid.org/0000-0003-2346-6279.

ров для белков семейства VEGF - VEGFR-1 (также называемый Flt-1), VEGFR-2 (также называемый KDR/Flk-1) и VEGFR-3 (Flt-4); и в качестве корецептора выступают нейропилин-1 (NRP-1) и нейропилин-2 (NRP-2) [9]. Нейропилины содержат внеклеточную часть, трансмембранный сегмент и короткий (примерно 40 аминокислотных остатков) внутриклеточный домен, который лишен ферментативной активности [9]. Также NRP-1 и NRP-2 могут образовывать комплексы друг с другом и функционировать в кооперативном режиме [28]. Нейропилины, выступая корецепторами, увеличивают аффинность VEGF к VEGFRs [34].

Таким образом, белки семейства VEGF стимулируют клеточный ответ путем связывания с рецепторами с тирозинкиназной активностью на поверхности клетки, и активизация данных белков осуществляется путем их трансфосфорилирования [28]. Каждый VEGF-рецептор имеет внеклеточную часть, состоящую из 7 иммуноглобулинподобных участков; внутриклеточную часть, содержащую тирозинкиназный домен; и один трансмембранный участок. В результате альтернативного сплайсинга рецепторы могут быть мембраносвязанные и свободные.

Рецептор VEGFR-2 связывает VEGF-A с высокой аффинностью, а также может связывать VEGF-C и VEGF-D [32]. Он опосредует основные свойства VEGF-A - активацию ангиогенеза и повышение проницаемости эндотелия, к тому же, при связывании с этим рецептором реализуется иммуномодулирующая активность VEGF-A, проявляющаяся в ингибировании функции Т-лимфоцитов [34]. Известно, что VEGFR-1 связывает VEGF-A, VEGF-B и PIGF, но его роль изучена недостаточно (полагают, что он модулирует сигналы VEGFR-2) [28]. Еще одна функция VEGFR-1 заключается в том, что он может выступать в качестве «пустого» рецептора, изолируя белок VEGF от рецептора VEGFR-2 (что особенно важно при ангиогенезе во время развития плода). Недавно было показано, что активация VEGFR-1 при связывании с PIGF на иммунных клетках может модулировать функции последних [8].

Иммуномодулирующие функции факторов семейства VEGF. Хорошо известно об ангиогенной роли всех вышеперечисленных факторов, и, в меньшей степени, об иммуномодулирующих свойствах VEGF-A и PIGF. Помимо стимуляции неангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов обладает иммуносупрессивной функцией, что проявляется в способности подавлять функции Т-лимфоцитов, дифференцировку и активацию дендритных клеток (ДК), а также стимулировать увеличение количества Т-регуляторных клеток (Tregs) и миелоидных супрессорных клеток (MDSCs) [33-34].

Взаимодействие VEGF-VEGR приводит к активации сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K-Akt (PI3K-Akt signaling pathways, Akt сигнальный путь) как в CD4⁺ Т-клетках человека, как и в эндотелиальных клетках [6]. Показано, что активированные Т-клетки отличаются повышенной экспрессией VEGFR-2 [34]. В дополнение к прямым иммуномодулирующим эффектам VEGF-A показано его опосредованное действие на Т-клетки за счет комбинации с циклооксигеназой, активируя FasL (Fas-лиганд). [34]. Передача сигнала апоптоза осуществляется при связывании мембранный формы FasL с Fas-рецепторами, которые экспрессируются на мемbrane другой клетки.

Показано, что VEGF-A, производимый в микроокружении опухоли, усиливает экспрессию ингибиторных check-point молекул, включая PD-1 (Programmed cell death 1; CD279), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152), TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) и LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3), которые участвуют в делеции CD8⁺ Т-клеток. Таким образом, VEGF-A значительно снижает цитотоксическую активность Т-клеток [23].

Повышение продукции VEGF приводит к генерации Tregs, которые обладают супрессорными свойствами и могут способствовать снижению количества эффекторных Т-клеток и подавлять их пролиферацию [34]. Известно, что в негативной регуляции иммунного ответа участвуют различные типы Tregs, включая CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, CD8⁺CD25⁺FOXP3⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁻ клетки. При этом VEGFR-2 избирательно экспрессируется FOXP3^{high} Tregs, что свидетельствует об участии VEGFR-2 в индукции супрессорной активности регуляторных клеток [12].

Факторы семейства VEGF подавляют созревание дендритных клеток, которые являются антигенпрезентирующими клетками и действуют как посредники между врожденной и адаптивной иммунной системой [14]. Незрелые ДК экспрессируют относительно низкие уровни поверхностных MHC-I/MHC-II (major histocompatibility complex) и костимуляторных молекул, таких как CD80 и CD86 [34]. Зрелые ДК характеризуются повышенной способностью к процессингу антигенов [14]. Активированные ДК отличаются от покоящихся зрелых ДК по экспрессии более высокого уровня MHC и костимуляторных молекул и продукции цитокинов. При этом созревание и активация могут происходить одновременно [14]. Таким образом, факторы, которые препятствуют дифференцировке, созреванию и активации ДК, могут привести к формированию толерогенных ДК. Согласно исследованиям, VEGF-A может быть одним из таких факторов. Так, было показано, что повышенный уровень VEGF-A связан с наличием незрелых ДК в периферической крови онкологических больных [34]. Вероятно, связывание VEGF с VEGFR блокирует активацию транскрипционного ядерного фактора NF-кБ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к ингибированию созревания ДК.

Фактор роста эндотелия сосудов может рекрутировать моноциты к опухоли и способствовать генерации макрофагов, ассоциированных с опухолью (МАО), которые характеризуются низкой антиген-презентирующей способностью, сниженной цитотоксической функцией и высокой продукцией IL-10, TGF-β и простагландинов. Большинство МАО представляют макрофаги 2 типа (M2) с толерогенной активностью, которые способствуют прогрессированию опухоли и метастазированию [34].

Иммуномодулирующие свойства PIGF исследованы в меньшей степени. Тем не менее показано, что данный ангиогенный фактор при связывании с VEGFR1 способен подавлять дифференцировку дендритных клеток и индуцировать толерогенный фенотип ДК, ингибируя их Th1-стимулирующую активность [3, 24]. Проведенные нами исследования показали, что активация Т-лимфоцитов сопровождается выраженным усилением экспрессии VEGFR1. При связывании PIGF с VEGFR1 ингибируется пролиферация Т-клеток, оказывая эффект как на CD4, так CD8 Т-клетки [2]. Кроме того, добавление PIGF к Т-клеткам, активированным через Т-клеточный receptor, усиливает экспрессию VEGFR1 и VEGFR2 [8].

Миелоидные супрессорные клетки. В последние годы появились новые данные, расширяющие наше представление о роли VEGF как иммuno-регуляторного фактора. Так, согласно исследованиям, VEGF способен индуцировать генерацию миелоидных

супрессорных клеток (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC) (MC), обладающих выраженной супрессорной активностью [5, 29].

Миелоидные супрессоры – клетки костного мозга миелоидного происхождения, которые образуются из гемопоэтических предшественников, накапливаются в костном мозге и затем поступают в периферическую кровь, лимфоузлы и другие органы иммунной системы [16]. Первоначально MC представляют гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток, обладающих выраженной супрессорной активностью. В дальнейшем MC аккумулируются в периферических лимфоидных органах и способны дифференцироваться в зрелые миелоидные клетки – макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты. В настоящее время у человека охарактеризованы 3 популяции MC – моноцитарные (M-MDSC), гранулоцитарные (PMN-MDSC или G-MDSC) и ранние MC (e-MDSC) [6]. В периферической циркуляции регистрируются все типы MC: CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{-lo}CD15⁻ M-MDSC; CD11b⁺CD14⁺CD15⁺ PMN-MDSC и Lin⁻ HLA-DR⁻CD33⁺ e-MDSC [13]. Ряд авторов рассматривает MC как ключевую популяцию регуляторных клеток, способных контролировать иммунный ответ [29], в том числе при развитии воспаления, травмах, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, а также при беременности [5, 18, 19, 26, 25].

Регуляторная роль MC обусловлена экспрессией целого ряда не только поверхностных супрессорных молекул - CD73, ADAM17, PD-L1, галектин-9 (Gal-9), но и внутриклеточных маркеров, таких как аргиназа 1 (Arg 1), iNO-синтаза (iNOS), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) [7, 15]. Экспрессия большого количества супрессорных молекул на MC, которые связываются с соответствующими рецепторами на клетках, приводит к подавлению иммунного ответа и формированию иммуносупрессии и гибели Т-лимфоцитов. Одним из таких механизмов является активация ингибиторных chek-point молекул, в частности взаимодействие PD-L1 с рецептором смерти – PD-1 (Programmed Cell Death 1), который присутствует на всех Т-клетках [7]. К подавлению активности Т-клеток и генерации MC приводят взаимодействие Gal-9 с рецептором TIM-3, который экспрессируется на поверхности CD4 и CD8 лимфоцитов [30].

Нарушение метаболизма и дефицит аргинина и триптофана вследствие повышенной продукции Arg 1

и активации IDO может приводить не только к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов, но и супрессии макрофагов и дендритных клеток [22]. Также следует отметить способность MC производить супрессорные цитокины (IL-10, TGF-β1), что в совокупности с экспрессией целого ряда супрессорных молекул усиливает их регуляторную активность [19].

Представленные данные свидетельствуют о регуляторных свойствах VEGF и MC, что проявляется подавлением функций эффекторных клеток и активацией лимфоцитов с супрессорными свойствами.

Роль VEGF и MC в развитии гестационных осложнений. Процессы ангио- и васкулогенеза и формирование иммунологической толерантности являются необходимыми условиями успешной плацентации и развития беременности. Развитие поздних гестационных осложнений во многом обусловлено нарушением эндотелиальной функции, что приводит к развитию преэклампсии (ПЭ). Преэклампсия – это мультисистемное патологическое состояние, которое развивается после 20 недель беременности, характеризуется появлением симптомов артериальной гипертензии, протеинурии и до настоящего времени остается одной из пяти основных причин материнской смертности [1, 20].

Формирование плаценты во время беременности и сопутствующие ей изменения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему матери, представляют собой строго регламентированную последовательность событий. Нормальное созревание и развитие плацентарной ткани необходимы для обеспечения развивающегося плода питательными веществами и кислородом. Нарушение ангиогенеза в плаценте определяет неполное ремоделирование спиральных артерий матки и, как следствие, недостаточную перфузию плаценты и дисбаланс продукции ангиогенных и антиангиогенных факторов клетками трофобласта, что в конечном итоге может привести к задержке внутриутробного развития плода или ПЭ [1, 4, 20]. Ишемия и гипоксия, возникающие в результате нарушенной инвазии трофобласта, приводят к увеличению продукции провоспалительных цитокинов в плаценте. Состояние гипоксии запускает каскад реакций, при котором происходит активация группы транскрипционных факторов: HIF-1-α и HIF-2-α (факторы, индуцируемые гипоксией - 1-альфа, 2-альфа), которые запускают синтез стимуляторов ангио-

генеза, в частности, фактора VEGF [6, 4, 31].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ишемия плаценты, которая развивается вследствие эндотелиальной дисфункции с последующим высвобождением плацентарных антиангиогенных факторов в кровоток, имеет определяющее значение в развитии ПЭ. В настоящее время рассматривается возможность использовать VEGF, PIGF, эндоглин (sEng) и ингибин в качестве биомаркеров своевременного прогнозирования развития ПЭ [1, 21]. Ключевыми молекулами, регулирующими ранние изменения сосудов плаценты, являются VEGF-A, PIGF, а также рецепторы Flt-1(VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2). И VEGF, и PIGF циркулируют в высокой концентрации во время беременности, и их снижение может привести к плохой васкуляризации и нарушению развития сосудов во время инвазии трофобласта [6, 27]. Известно, что уровень sFlt-1 повышается в крови пациенток с ПЭ [10]. Согласно экспериментальным данным, sFlt-1, полученный из ворсин хориона у женщин с ПЭ, индуцировал антиангиогенное состояние, которое было нивелировано блокадой sFlt-1. При введении sFlt-1 беременным крысам появлялись характерные признаки ПЭ: гипертония, гломерулярный эндотелиоз и протеинурия [17]. Другим антиангиогенным фактором, секреируемым плацентой, который повышается у женщин с ПЭ, является растворимый эндоглин (Eng). Повышение концентрации sEng наблюдается в сыворотках крови женщин с ПЭ [6]. Точная роль этих молекул во время беременности и плацентации неясна, но предполагается, что Eng через TGF-β может играть определенную роль в развитии ПЭ [6].

Таким образом, значительное снижение выработки ангиогенных факторов - PIGF, VEGF, а также увеличение продукции антиангиогенных факторов - sEng и sFlt-1, связанных с патогенезом ПЭ [6]. Действительно, блокирование VEGF антагонистами VEGF у онкологических больных с помощью monoclonalных антител (бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта) может приводить к развитию состояния, очень схожего с развитием ПЭ - тяжелой гипертензии и протеинурии, а также к экламптической картине по типу лейкоэнцефалопатии [17].

В последние годы появились данные об участии MC в индукции физиологической иммуносупрессии при наступлении беременности [18, 26]. Однако данные о содержании MC при

беременности и их значении в гестационном процессе представлены немногочисленными работами. Так, было выявлено повышение числа МС в периферической крови у беременных по сравнению с небеременными и снижение МС у женщин с угрозой выкидыша [11]. Повышение доли МС происходит и на локальном уровне в зоне фетоплацентарного комплекса. Плацентарные МС смещают Т-клеточный ответ в сторону Th2 типа, подавляя пролиферацию Th1 типа. В данном случае механизмом подавления Т-клеток может служить повышенная экспрессия Arg1 и NOS2 (синтаза оксида азота), а также продукция ROS (рецептор тирозин киназы) и IDO [15]. В качестве индуктора генерации МС может выступать VEGF, уровень которого также повышается во время беременности [8].

Таким образом, иммуномодулирующая активность ангиогенных факторов и миелоидных супрессорных клеток играет значительную роль в индукции и поддержании физиологической толерантности к антигенам плода, а нарушения их функций можно рассматривать как прогностический фактор развития гестационных осложнений.

Литература

- Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, Е.Г. Пицхелаури [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 24-31.
- Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G. [et al.]. Preeclampsia today: pathogenesis and possibilities of prediction and treatment Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2016;15(3): 24-31.
- Сигналинг через рецептор к фактору роста эндотелия сосудов 1-го типа как новый механизм подавления Т-клеток при опухолевом неоангиденезе / Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова [и др.] // Мед. иммунология. - 2019.- Т. 21, № 4.- С. 653-660. doi: org/10.15789/1563-0625-2019-4.
- Chernykh E.R., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A. [et al.]. Vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling as a novel mechanism of t cell suppression in tumor neoangiogenesis. Medical Immunology. 2019; 21(4): 653-660.]
- Фактор роста плаценты модулирует ответ активированных invitroT-клеток / Е.А. Сметаненко, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. - Т. 19, № 4.- С. 158-166. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-158-166.
- Smetanenko E.A., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A. [et al.]. Placental growth factor modulates the response of in vitro activated T cells. Bulletin of Siberian Medicine.2020;19(4): 158-166.] doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-158-166.
- Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension / Perry H., Binder J., Kalafat E. [et al.] // Hypertension.2020.-V.75.-P. 755-761
- Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment / N. Horikawa, K. Abiko, N. Matsumura [et al.] // Br J Cancer. 2020-V. 122(6).-P.778-788. doi: 10.1038/s41416-019-0725-x.
- Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia / I.C. Weel, R.N. Baergen, M. Romão-Veiga [et al.] // PLOS ONE.-2016.- V. 11, № 6.
- Bergenfelz C. The Generation and Identity of Human Myeloid-Derived Suppressor Cells / Bergenfelz C., Leandersson K.// Front. Oncol.-2020.-V. 10: 109. doi.org/10.3389/fonc.2020.00109.
- Binding of the placental growth factor to VEGF receptor type 1 modulates human T cell functions / O.Yu. Leplina, E. Smetanenko, M. Tikhonova [et al.] //J Leukoc Biol.- 2020-V.108.-P.1013-1024. doi: 10.1002/JLB.2A0420-723RR
- Circulating levels of angiogenic factors and their association with preeclampsia among pregnant women at Mulago National Referral Hospital in Uganda / Nabwewyambo S., Sande O.J., McGovern N. [et al.] // PLOS ONE.-2021. doi. org/10.1371/journal.pone. 0251227.
- Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and placental growth factor during pregnancy in normotensive women in KwaZulu-Natal, South Africa / M. Ogundola, P. Reddy, M.N. Sibiya [et al.] // Afr Health Sci.-2019.- V. 19.-P.1821-1832.
- Continuous activation of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells during pregnancy is critical for fetal development ./ Shi M., Chen Z., Chen M. [et al.] // Cell Mol Immunol.-2021.-V.18 (7).-P.1692-1707. doi: 10.1038/s41423-021-00704-w
- Direct and Indirect Modulation of T Cells by VEGF-A Counteracted by Anti-Angiogenic Treatment / Bourhis M., Palle J., Galy-Fauroux I. [et al.] //Front Immunol.- 2021.-12:616837.doi. org/10.3389/fimmu. 2021. 616837.
- Gabrilovich D.I. /Myeloid-derived suppressor cells / D.I. Gabrilovich//Cancer Immunol Res.- 2017.- V. 5, N. 1.- P. 3-8. doi:10.1158/2326-6066. CIR-16-0297.
- Gardner A. Dendritic cells and cancer immunity / A. Gardner, B. Ruffell// Trends Immunol.- 2016.- V. 37.- P. 855-65.
- Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulate in Human Placenta and Polarize toward a Th2 Phenotype / N. Kostlin, K.Hofstadter, A.L. Ostermeir [et al.] // J Immunol.-2016.-V.196(3).-P.1132-45. doi: 10.4049/jimmunol.1500340.
- Immature CD11b + Gr1+ myeloid cells that acquire immunosuppressive capability, also known as myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), are a heterogeneous population of cells that regulate immune responses / M.P. Udunda, S. Sakr, S. Dar [et al.] // MolMetab.- 2021.- 53:101272. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101272.
- Jim B. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications / B.Jim, S.A. Karumanchi // Semin Nephrol. - 2017.- V. 37.-P. 386-397.
- Kostlin-Gille N. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Pregnancy and the Neonatal Period / N.C. Kostlin-Gille N, C.Gille // Front. Immunol.-2020.-V.11, 584712.
- Kowalska W. Monocytic MDSC as a source of immunosuppressive cytokines in chronic lymphocytic leukemia (CLL) microenvironment / W. Kowalska, A. Bojarska-Junak // Folia HistochimCytobiol.- 2020.-V. 58 (1).-P.25-36. doi: 10.5603/FHC.a2020.0006.
- Lecarpentier E. Angiogenic balance (sFlt-1/PIGF) and preeclampsia / E. Lecarpentier, V. Tsatsaris // Ann Endocrinol.- 2016.- V. 77.- P. 97-100.
- Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PIGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women / W-Z. Lou, F. Jiang, J. Hu [et al.] // Dis Markers.- 2019:6270187.- 10.1155/2019/6270187.
- Mellor A.L. Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Tolerance: Where Are We Now? /A.L. Mellor, H. Lemos, L.Huang // Front. Immunol.- 2017.-https://doi.org/ 10.3389/fimmu. 2017.01360.
- Ming Y. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment/Y. Ming, J. Dechao, Q. Shuang // Mol Cancer.- 2019.- V. 18, 60.
- Multifaceted Role of the Placental Growth Factor (PIGF) in the Antitumor Immune Response and Cancer Progression / L. Albonici, M.G. Giganti, A. Modesti [et al.] // Int J Mol Sci.- 2019.-V. 20(12).-P. 2970. doi: 10.3390/ijms20122970
- Myeloid-derived suppressor Cells (MDSC): When good intentions go awry./ Sanchez-Pino M.D., Dean M.J., A.C. Ochoa // Cell Immunol. - 2021.- V. 362:104302/ doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104302.
- Pawelec G. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Not Only in Tumor Immunity / G. Pawelec, C.P. Verschoor, S. Ostrand-Rosenberg // Front Immunol. – 2019.- V.10:1099. doi: 10.3389/ fimmu.2019.01099.
- PIGF Immunological Impact during Pregnancy./ Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C. [et al.] // Int J Mol Sci.- 2020.-V. 21(22):8714. doi: 10.3390/ijms21228714.
- Roskoski R.Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas / R. Roskoski // Pharmacol Res.- 2017.- V.120.-P. 116–132.
- Tesi R.J. MDSC; the Most Important Cell You Have Never Heard Of. /R.J. Tesi // Trends Pharmacol Sci.- 2019.- 40(1).-P.4-7. doi: 10.1016/j.tips.2018.10.008.
- Limagne E., Richard C., Marion Thibaudin M. [et al.]. Tim-3/galectin-9 pathway and mMDSC control primary and secondary resistances to PD-1 blockade in lung cancer patients. Oncoimmunology.- 2019.-V. 8(4): e1564505 doi: 10.1080/2162402X. 2018.1564505.
- Ullah K. Hypoxia-Inducible Factor Regulates Endothelial Metabolism in Cardiovascular Disease / K. Ullah, R. Wu // Front Physiol.- 2021.- V. 12: 670653. Published online 2021 Jul 5. doi: 10.3389/fphys. 2021.670653.
- Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovicci, A.B. Boşca, S. Şuşman [et al.]// Rom J Morphol Embryol.- 2018.- V. 59.- P. 455-467.
- Yadav L. Tumour Angiogenesis and Angiogenic Inhibitors: A Review / L.Yadav // J cliniagn res. – 2015.- V. 9.- P.XE01-XE05.
- Yang J. Targeting VEGF/VEGFR to Modulate Antitumor Immunity / J. Yang, J. Yan, B. Liu // Front. Immunol.- 2018.- V.9.- P. 978.