

ВЛИЯНИЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО β1-ГЛИКОПРОТЕИНА НА ЭКСПРЕССИЮ АРГИНАЗЫ-1 И ИНДОЛАМИН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ МИЕЛОИДНЫМИ СУПРЕССОРНЫМИ КЛЕТКАМИ

Тимганова В.П., Шардина К.Ю., Гутина Е.В.

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Резюме. Миелоидные супрессорные клетки (МСК, MDSC) — популяция незрелых клеток миелоидного происхождения, проявляющая угнетающие функции, преимущественно в отношении Т-лимфоцитов. В норме MDSC составляют менее 1% от лейкоцитов периферической крови. Количество этих клеток возрастает при здоровой беременности, однако показана решающая роль MDSC в поддержании роста опухолей и при аутоиммунных патологиях.

Поскольку MDSC в настоящее время относят к важным регуляторам иммунитета, поиск способов манипулирования их функциями актуален для разработки лечения злокачественных и аутоиммунных заболеваний, а также патологий беременности и посттрансплантационных осложнений. Иммуносупрессивные механизмы этих клеток опосредованы экспрессией ими поверхностных молекул CD73, ADAM17, PD-L1, ферментов аргиназы 1 (Arg1), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), активных форм кислорода, а также продукцией противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-β1.

Трофобластический β1-гликопротеин (ТБГ) — гликопротеин беременности, обладающий иммуномодулирующими эффектами в отношении клеток естественного (дендритные клетки и макрофаги) и адаптивного (Т-клетки) иммунитета. В то же время влияние ТБГ на MDSC ранее не было изучено. Так как данный гликопротеин обладает перспективами фармакологического применения, необходимо исследовать не только нативный вариант ТБГ, но и его рекомбинантную форму.

Поскольку основной функцией MDSC является иммуносупрессия, целью нашей работы стала оценка одного из ее механизмов, а именно внутриклеточной экспрессии ферментов деградации аминокислот, Arg1 и IDO, под влиянием нативного и рекомбинантного ТБГ *in vitro*.

Дифференцировку MDSC производили из CD11b⁺ клеток, выделенных из периферической крови здоровых добровольцев. Клетки культивировали 7 дней с поэтапным добавлением GM-CSF, IL-1β и LPS. Нативный (н) (1, 10 и 100 мкг/мл) и рекомбинантный (р) (1 и 10 мкг/мл) ТБГ вносили в культуры за три дня до окончания инкубации. Методом проточной цитометрии определяли процент MDSC (Lin⁻HLA-DR⁻CD11b⁺CD33⁺), внутриклеточно экспрессирующих Arg1 и IDO.

Адрес для переписки:

Тимганова Валерия Павловна
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (902) 836-14-55.
Email: timganovavp@gmail.com

Address for correspondence:

Valeria P. Timganova
Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation.
Phone: +7 (902) 836-14-55.
Email: timganovavp@gmail.com

Образец цитирования:

В.П. Тимганова, К.Ю. Шардина, Е.В. Гутина
«Влияние трофобластического β1-гликопротеина на
экспрессию аргиназы-1 и индоламин-2,3-диоксигеназы
миелоидными супрессорными клетками» // Российский
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 403-408.
doi: 10.46235/1028-7221-10003-EOT

© Тимганова В.П. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.P. Timganova, K.Yu. Shardina, E.V. Gutina “Effects
of pregnancy-specific β1-glycoprotein on expression of arginase
1 and indoleamine 2,3-dioxygenase by myeloid-derived
suppressor cells”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 403-408.
doi: 10.46235/1028-7221-10003-EOT

© Timganova V.P. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-10003-EOT

Обнаружено, что нТБГ и рТБГ во всех исследованных концентрациях не изменяли количество MDSC, экспрессирующих Arg1. Однако оба вида белка в концентрации 10 мкг/мл вызывали статистически значимое увеличение процента клеток, экспрессирующих IDO.

Ранее нами было обнаружено, что нТБГ и рТБГ влияют на дифференцировку MDSC, увеличивая процент этих клеток, относящихся к моноцитарной субпопуляции. Однако сейчас можно сказать, что, помимо этого, ТБГ усиливает супрессивную функцию исследуемых клеток.

Полученные данные являются новыми и открывают перспективы таргетного воздействия на миелоидные супрессорные клетки с целью совершенствования клеточных технологий в науке и медицине.

Ключевые слова: миелоидные супрессорные клетки, трофобластический β 1-гликопротеин, аргиназа-1, индоламин-2,3-диоксигеназа, иммуносупрессия

EFFECTS OF PREGNANCY-SPECIFIC β 1-GLYCOPROTEIN ON EXPRESSION OF ARGINASE 1 AND INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE BY MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS

Timganova V.P., Shardina K.Yu., Gutina E.V.

Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Abstract. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) represent a population of immature myeloid cells with inhibitory properties, mainly related to T lymphocytes. Normally, MDSCs account for < 1% of peripheral blood leukocytes. These cells increase in number during physiological pregnancy. However, MDSCs seem to play a critical role in the maintenance of tumor growth and autoimmune disorders.

Due to significant role of MDSCs in immune regulation, the ways to manipulate their functions are important for development of therapies in malignant and autoimmune diseases, pregnancy disorders and post-transplant complications. The immunosuppressive mechanisms of these cells are mediated by the surface expression of certain molecules, e.g., CD73, ADAM17, PD-L1, and several enzymes including arginase 1 (Arg 1), inducible nitric oxide synthase (iNOS), and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), along with production of reactive oxygen species and anti-inflammatory cytokines IL-10 and TGF- β 1.

Pregnancy-specific β 1-glycoprotein (PSG) is a pregnancy-related protein which exerts immunomodulatory effects on natural immunity cells (dendritic cells and macrophages) and T cells in adaptive immune response. So far, the effect of PSG on MDSCs has not been investigated. Since this glycoprotein has promising pharmacological properties, it is necessary to study both the native PSG and its recombinant form. Since immunosuppression is the main function of MDSC, the aim of our work was to evaluate its effector mechanisms, i.e., the *in vitro* cellular expression of amino acid degradation enzymes Arg1 and IDO under the influence of native and recombinant PSG.

MDSC differentiation was performed from the CD11b⁺ cells isolated from peripheral blood of healthy volunteers. The cells were cultured for 7 days with stepwise addition of GM-CSF, IL-1 β , and LPS. Native PSG (1, 10, and 100 μ g/mL) and recombinant PSG (rPSG, 1 and 10 μ g/mL) were added to the cultures three days before the end of incubation. The percentage of MDSCs (Lin⁻ HLA-DR⁺CD11b⁺CD33⁺) with intracellular expression of Arg1 and IDO was determined by flow cytometry.

It was found that native PSG and rPSG did not alter the amount of Arg1-expressing MDSCs at any concentration used. However, both types of proteins applied at 10 μ g/mL, caused a statistically significant increase in the percentage of IDO-expressing cells.

We have previously reported that native PSG and rPSG affect MDSC differentiation by increasing the proportion of these cells belonging to monocytic subpopulation. Moreover, we can state now that PSG may enhance the suppressive function of the studied cells. The obtained novel data provide an outlook for targeting myeloid suppressor cells in order to improve cellular technologies in science and medicine.

Keywords: myeloid-derived suppressor cells, pregnancy-specific β 1-glycoprotein, arginase-1, indoleamine-2,3-dioxygenase, immunosuppression

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-25-00378).

Введение

Миелоидные супрессорные клетки (МСК, MDSC) представляют собой небольшую (в норме менее 1% от лейкоцитов крови) гетерогенную популяцию, состоящую из незрелых нейтрофилов и моноцитов, способных подавлять врожденный, адаптивный, а также противоопухолевый иммунный ответ. Количество MDSC возрастает при беременности и при различных патологических состояниях, таких как воспаление, заражение крови, травматический шок, аутоиммунные заболевания и рак [12].

MDSC ингибируют иммунный ответ через межклеточные взаимодействия с помощью молекул на поверхности клеток, а также короткоживущих медиаторов. Супрессивное действие этих клеток затрагивает разные звенья клеточного иммунитета, однако в первую очередь они подавляют функции Т-лимфоцитов. К поверхностным молекулам-посредникам угнетения клеточных функций относят CD73, ADAM17, PD-L1, Gal-9 и CD40. К растворимым факторам MDSC, угнетающим иммунный ответ, относят цитокины IL-10, TGF- β и активные формы кислорода [12].

Одним из самых главных механизмов иммуносупрессии для MDSC служит нарушение метаболизма аргинина и триптофана, а именно, их истощение. Фермент iNOS (индуцибельная NO-синтаза) конвертирует аргинин в NO и цитруллин, а аргиназа 1 (Arg1) – в орнитин и мочевины. Недостаток аргинина в месте иммунного ответа угнетает пролиферацию Т-клеток и подавляет экспрессию CD3-цепей TCR [15]. Аналогичным образом, STAT3 – зависимая активация индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) приводит к дефициту L-триптофана и последующему апоптозу Т-лимфоцитов [13]. Кроме того, образуются метаболиты триптофана (кинуренин, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантралиловая кислота), которые влияют на нормальное функционирование макрофагов и Т-лимфоцитов, а также могут привести к образованию Treg за счет связывания с арильными углеводородными рецепторами [7].

Благодаря большому спектру механизмов супрессии MDSC в настоящее время считаются одними из важнейших регуляторов иммунного ответа. Поиск способов контроля над ними чрезвычайно актуален с точки зрения терапии всех заболеваний и состояний, в которые вовлечены эти клетки. Кроме того, MDSC могут стать удачной фармакологической мишенью для решения проблем, связанных с иммунным отторжением как полуаллогенных эмбрионов, так и пересаженных органов или тканей.

Трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ, англ. PSG) является доминирующим фетоплацентарным белком, обладающим иммуномодулирующими свойствами. За последние 10 лет, благодаря разработке авторского метода получения нативного препарата ТБГ человека [1], мы продемонстрировали эффекты этого белка в отношении различных популяций иммунных клеток [10]. Было установлено, что ТБГ стимулирует экспрессию IDO моноцитами женщин, подавляет пролиферацию и дифференцировку Th17, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-17, IFN γ , MCP-1, TNF α) а также G-CSF и GM-CSF [10]. Помимо этого, было установлено, что ТБГ угнетал экспрессию маркеров активации CD28 и CD25 наивными Т-клетками, не влияя на продукцию ими IL-2, однако на уровне Т-клеток иммунной памяти ТБГ снижал поверхностную экспрессию CD25 одновременно со снижением продукции IL-2. Кроме того, было показано подавление экспрессии генов, регулирующих альтернативный сплайсинг CD45 (Gfi1, hnRNPLL) под действием ТБГ, что, по-видимому, в контексте нашей работы, может блокировать трансдифференцировку наивных Т-клеток в Т-клетки памяти [11]. Разнообразие иммунорегуляторных эффектов ТБГ натолкнуло нас на мысль о том, что этот уникальный гликопротеин может оказывать влияние и на популяцию MDSC.

Свойства нативного и рекомбинантного (негликозилированного) препаратов ТБГ могут отличаться. В то же время очевидно, что для практического применения препарата необходимо детальное изучение эффектов более доступных рекомбинантных форм ТБГ.

Ввиду гетерогенности MDSC и сложности получения их *in vitro*, наряду с поверхностными маркерами необходимо определять функциональное состояние этих клеток, в частности экспрессию ими ферментов деградации аминокислот, Arg1 и IDO.

Таким образом, **целью настоящей работы** является изучение влияния нативного и рекомбинантного ТБГ на экспрессию аргиназы-1 и индоламин-2,3-диоксигеназы миелоидными супрессорными клетками.

Материалы и методы

Периферическую кровь доноров-добровольцев забирали венепункцией (n = 4). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 2000 г. и Протоколом к Конвенции Совета Европы о правах человека и биоэтике 1999 г. На используемую экспериментальную схему получено одобрение Комитета по этике ИЭГМ УрО РАН (IRB00010009) от 15 февраля 2022 г., протокол № 15. У всех пациентов

было получено письменное информированное согласие.

Мононуклеарные клетки периферической крови (МПК) выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$, «Диаколл», «Диаэм», Россия). CD11b⁺ клетки выделяли из РВМС с помощью позитивной иммуномагнитной сепарации (MacsBeads, колонки LS (Miltenyi Biotec, Германия)). Полученные клетки в концентрации 1×10^6 высевали в 96-луночный планшет, содержащий полную питательную среду (RPMI-1640, 10% ЭТС, 10 мМ Нерес (ICN Ph., США), 2 мМ-глутамин (ICN Ph.) и 100 мкг/мл пенициллина-стрептомицина-амфотерицина (100 мкл на 10 мл среды, BI, Израиль)). К культурам добавляли GM-CSF (Miltenyi Biotec, Германия) в концентрации 20 нг/мл. Клетки инкубировали в течение трех дней во влажной атмосфере в CO₂-инкубаторе при 5% CO₂ и 37 °С. Затем культуральную среду заменяли, добавляли IL-1 β (20 нг/мл, Miltenyi Biotec, Германия) и ЛПС (0,1 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США) для активации клеток. На следующий день добавляли исследуемые белки: нативный ТБГ (Патент РФ № 2367449, Раев М.Б.) в концентрациях 1, 10 и 100 мкг/мл и рекомбинантный ТБГ (PSG 1, Cusabio, Китай) в концентрациях 1 и 10 мкг/мл (выбор концентраций основывался на их соответствии разным триместрам беременности [6] и предварительным экспериментам по влиянию белков на жизнеспособность клеток. Затем клетки культивировали в течение дополнительных трех дней. Через 7 суток общей продолжительности инкубации клетки окрашивали на жизнеспособность красителем Zombie Aqua (BioLegend, США) и антителами, мечеными флуорохромами, для определения фенотипа MDSC на проточном цитометре. Панель антител для поверхностного окрашивания: анти-HLA-DR-Alexa Fluor 750, анти-CD33-APC, анти-CD11b-Alexa Fluor 405, анти-CD66b-PE, анти-CD14-PerCP (R&D Systems, США). Для исключения лимфоцитов и NK-клеток из целевого гейта использовали антитела: анти-CD19-AF700, анти-CD56-AF700, анти-CD3-AF700. Экспрессию Arg1 и IDO определяли при помощи внутриклеточного окрашивания антителами anti-h Arginase 1-AF488 и anti-h IDO-AF488 (R&D Systems, США). Пробы FMO (fluorescence minus one) и изотипические контроли использовали для разделения «негативных» и «позитивных» популяций. Образцы анализировали на проточном цитометре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США). После гейтирования ZA-Lin⁻CD11b⁺CD33⁺ клеток, на отдельных гистограммах определяли процент Arg⁺ и IDO⁺ клеток. Данные проточной цитометрии обрабатывали с помощью программы CytExpert (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8.0.1 с использованием критерия Фридмана и апостериорного кри-

терия Данна для множественных сравнений. Результаты представлены в виде медианы, нижнего квартиля и верхнего квартиля – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Уровень значимости был принят за 0,05.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что ТБГ обоих типов во всех исследованных концентрациях не влиял на процент MDSC, содержащих аргиназу-1 (рис. 1).

Показано, что как рекомбинантный, так и нативный вариант ТБГ вызывали статистически значимое по отношению к контролю повышение процента клеток, экспрессирующих IDO (рис. 2). Хотя в среднем процент IDO⁺ клеток был больше в культурах с 10 мкг/мл рТБГ, чем в культурах с такой же дозой нТБГ, статистически значимых отличий между ними не было.

Таким образом, установлено, что ТБГ в нашей экспериментальной системе не модулировали экспрессию Arg1, однако стимулировал экспрессию IDO в концентрации 10 мкг/мл, соответствующей II триместру беременности.

Истощение запасов аргинина за счет активации аргиназы-1 было одним из первых механизмов супрессии Т-клеток, описанных для MDSC. Переносчик катионных аминокислот CAT-2B быстро переносит внеклеточный L-аргинин в MDSC, который впоследствии расщепляется на мочевины и L-орнитин под действием Arg1 [4]. Дефицит аргинина во внеклеточном пространстве может привести к потере цепи CD3 ζ и очевидно ингибированию пролиферации Т-клеток [15].

В целом содержание Arg1 в культурах клеток MDSC, полученных *in vitro* из клеток, выделенных из периферической крови здоровых доноров, является подтверждением наличия у них супрессивной активности, что является определенным методическим успехом. Однако как мы видим, внесение ТБГ в культуры не приводило к статистически значимым изменениям числа содержащих этот фермент клеток в культурах. Данный феномен может быть связан с тем, что Arg1 человека может продуцироваться в среде, следовательно, детектироваться только в части клеток [8]. Здесь мы представляем данные только по внутриклеточному содержанию Arg1 в MDSC, однако дальнейший анализ супернатантов может помочь прояснить ситуацию. Интересно, что наряду с информацией об экспрессируемой MDSC аргиназе-1 как об одном из основных механизмов супрессии, получены данные, что MDSC из костного мозга мышей с прогрессирующей опухолью могут не экспрессировать Arg1, и авторы сделали вывод, что Arg1 не является конститутивным ферментом, а индуцируется присутствием активирующих Т-клеток [2].

Что касается второго исследуемого фермента, нами показано, что процент клеток MDSC, экс-

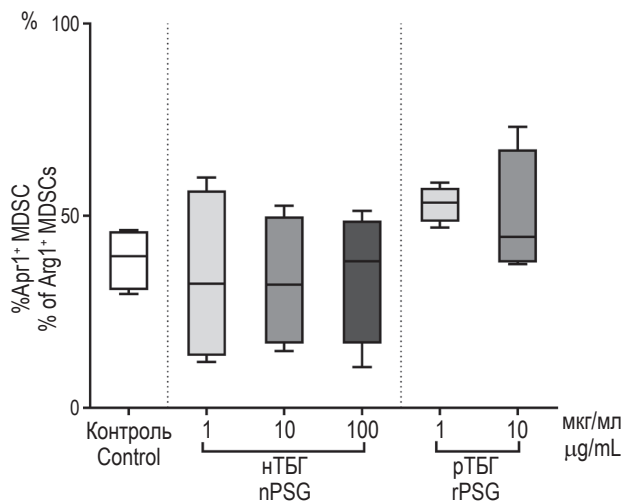


Рисунок 1. Процент MDSC, содержащих Arg1 в культурах с добавлением нативного и рекомбинантного ТБГ
Примечание. n = 4; контроль – культуры без ТБГ; по оси абсцисс тип и концентрация ТБГ; ось ординат – процент клеток, содержащих Arg1 в гейте MDSC. Показаны медианы (горизонтальные линии), межквартильные размахи (прямоугольники), максимальные и минимальные значения («усы»).

Figure 1. Percentage of MDSC containing Arg1 in cultures supplemented with native and recombinant PSG

Note. n = 4; control, cultures without PSG; x-axis, type and concentration of PSG; y-axis, percentage of cells containing Arg1 in the MDSC gate. Medians (horizontal lines), interquartile ranges (rectangles), maximum and minimum values (“whiskers”) are shown.

прессурующих IDO, возрастал под действием обоих видов ТБГ в концентрации 10 мкг/мл.

Существуют разные варианты регуляции экспрессии IDO. Активировать сигнальные механизмы, которые либо индуцируют, либо поддерживают экспрессию IDO способны толл-подобные рецепторы (TLR), члены суперсемейства фактора некроза опухоли (TNFR), рецептор интерферона бета (IFNBR), рецептор интерферона гамма (IFNGR), рецепторы трансформирующего фактора роста бета (TGFBR) и арилуглеводородный рецептор (AhR) [7]. В нашем случае в культуральной среде присутствовал ЛПС, участвующий в индукции IDO, таким образом, именно на фоне активации молекул TLR ТБГ оказывал свои стимулирующие эффекты.

Ранее нами была показана способность нативного ТБГ в тех же физиологических концентрациях стимулировать экспрессию IDO моноцитами периферической крови. Было установлено, что нативный ТБГ в концентрации 10 мкг/мл стимулировал экспрессию IDO в моноцитах в присутствии ЛПС, что согласуется с текущими результатами [14].

В контексте беременности, способность ТБГ модулировать активность IDO может вносить свой вклад в формировании иммунной толерант-

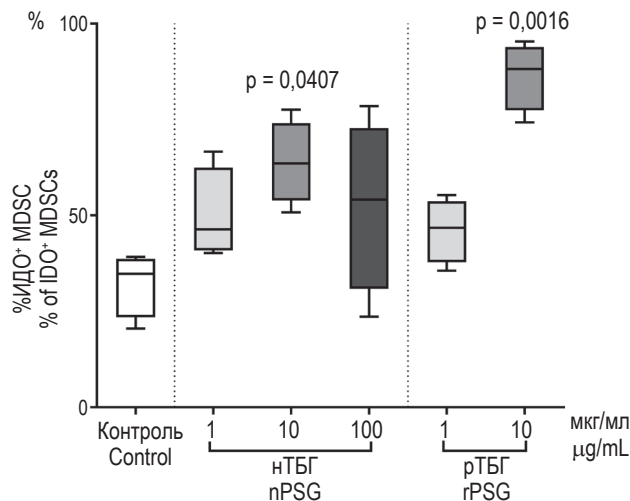


Рисунок 2. Процент MDSC, содержащих IDO, в культурах с добавлением нативного и рекомбинантного ТБГ
Примечание. n = 4; контроль – культуры без ТБГ; по оси абсцисс тип и концентрация ТБГ; ось ординат – процент клеток в гейте MDSC, содержащих IDO. Показаны медианы (горизонтальные линии), межквартильные размахи (прямоугольники), максимальные и минимальные значения («усы»). Указаны значения $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Figure 2. Percentage of MDSC containing IDO in cultures supplemented with native and recombinant PSG

Note. n = 4; control, cultures without PSG; x-axis, type and concentration of PSG; y-axis, percentage of cells in MDSC gate containing IDO. Medians (horizontal lines), interquartile ranges (rectangles), maximum and minimum values (“whiskers”) are shown. $p < 0.05$ values are given relative to control.

ности матери к полуаллогенному плоду. К настоящему времени не обнаружены рецепторы к PSG человека на поверхности клеток, однако обнаружен механизм, при помощи которого этот белок может активировать TGF- β , связываясь с его латентной формой [3].

Вероятно, именно посредством TGF- β происходит активация синтеза IDO. Известно, что в дендритных клетках в усиление биосинтеза IDO вовлечена индукция неканонического пути NF- κ B, создающая петлю положительной обратной связи для устойчивой продукции TGF- β и IDO1 через фосфатидилинозитол-3-киназа – зависимый механизм [9]. Можно предположить, что MDSC также могут использовать данный механизм для индукции экспрессии IDO и реализации супрессорной активности.

Заключение

Таким образом, нами получены новые данные, касающиеся стимуляции нативным и рекомбинантным ТБГ супрессивной функции MDSC. Эти результаты открывают возможности прицельного действия на функции миелоидных супрессоров с целью разработки и усовершенствования клеточных технологий в биомедицине.

Список литературы / References

1. Раев М.Б. Способ выделения и очистки трофобластического β 1-гликопротеина. Патент РФ № 2367449. Опубликовано 20.09.2009, Бюл. № 26. [Rayev M.B. Method for isolation and purification of trophoblastic β 1-glycoprotein. RF Patent. 2009;2367449(Bull): 26.]
2. Bian Z., Abdelaal A.M., Shi L., Liang H., Xiong L., Kidder K., Venkataramani M., Culpepper C., Zen K., Liu Y. Arginase-1 is neither constitutively expressed in nor required for myeloid-derived suppressor cell-mediated inhibition of T-cell proliferation. *Eur. J. Immunol.*, 2018, Vol. 48, no. 6, pp. 1046-1058.
3. Blois S.M., Sulkowski G., Tirado-Gonzalez I., Warren J., Freitag N., Klapp B.F., Rifkin D., Fuss I., Strober W., Dveksler G.S. Pregnancy-specific glycoprotein 1 (PSG1) activates TGF-beta and prevents dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in mice. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, pp. 3448-3458.
4. Bozkus C.C., Elzey B.D., Crist S.A., Ellies L.G., Ratliff T.L. Expression of cationic amino acid transporter 2 is required for myeloid-derived suppressor cell-mediated control of T cell immunity. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, pp. 5237-5250.
5. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., Bianchi R., Orabona C., Spreca A., Fioretti M.C., Puccetti P. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.*, 2002, Vol. 9, no. 10, pp. 1069-1077.
6. Lin T.M., Halbert S.P., Spellacy W.N. Measurement of pregnancy associated plasma proteins during human gestation. *J. Clin. Invest.*, 1974, Vol. 54, no. 3, pp. 576-582.
7. Mbongue J.C., Nicholas D.A., Torrez T.W., Kim N.-S., Fire A.F., Langridge W.H.R. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in immune suppression and autoimmunity. *Vaccines*, 2015, Vol. 3, no. 3, pp. 703-729.
8. Munder M., Mollinedo F., Calafat J., Canchado J., Gil-Lamaignere C., Fuentes J.M., Luckner C., Doschko G., Soler G., Eichmann K., Müller F.M., Ho A.D., Goerner M., Modolell M. Arginase I is constitutively expressed in human granulocytes and participates in fungicidal activity. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 6, pp. 2549-2556.
9. Pallotta M.T., Orabona C., Volpi C., Vacca C., Belladonna M.L., Bianchi R., Servillo G., Brunacci C., Calvitti M., Biccato S., Mazza E.M., Boon L., Grassi F., Fioretti M.C., Fallarino F., Puccetti P., Grohmann U. Indoleamine 2, 3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, no. 9, pp. 870-878.
10. Timganova V.P., Bochkova M.S., Rayev M.B., Khramtsov P.V., Zamorina S.A. Immunoregulatory potential of pregnancy-specific β 1-glycoprotein. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 455-468.
11. Timganova V.P., Litvinova L.S., Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Bochkova M.S., Khramtsov P.V., Raev M.B., Zamorina S.A. Effect of pregnancy specific β 1-glycoprotein on the replicative potential of naïve T cells and immune memory T cells. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2021, Vol. 172, no. 2, pp. 169-174.
12. Veglia F., Sanseviero E., Gabrilovich D.I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol., no. 21, pp. 485-498.
13. Yu J., Wang Y., Yan F., Zhang P., Li H., Zhao H., Yan C., Yan F., Ren X. Noncanonical NF- κ B activation mediates STAT3-stimulated IDO upregulation in myeloid-derived suppressor cells in breast cancer. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 5, pp. 2574-2586.
14. Zamorina S.A., Timganova V.P., Bochkova M.S., Khramtsov P.V., Rayev M.B. Effect of pregnancy-specific β 1-glycoprotein on indoleamine-2,3-dioxygenase activity in human monocytes. *Dokl. Biol. Sci.*, 2016, Vol. 469, no. 1, pp. 206-208.
15. Zea A.H., Rodriguez P.C., Culotta K.S., Hernandez C.P., DeSalvo J., Ochoa J.B., Park H.J., Zabaleta J., Ochoa A.C. L-Arginine modulates CD3zeta expression and T cell function in activated human T lymphocytes. *Cell Immunol.*, 2004, Vol. 232, no. 1-2, pp. 21-31.

Авторы:

Тимганова В.П. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Шардина К.Ю. — инженер-исследователь лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Гутина Е.В. — инженер лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Authors:

Timganova V.P., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Shardina K. Yu., Research Engineer, Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Gutina E.V., Research Engineer, Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Поступила 15.05.2023
Принята к печати 29.06.2023

Received 15.05.2023
Accepted 29.06.2023