

СОДЕРЖАНИЕ МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК-СУПРЕССОРОВ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Радыгина Т.В.¹, Купцова Д.Г.¹, Петричук С.В.¹, Потапов А.С.^{1,2},
Мурашкин Н.Н.^{1,2,3}, Абдуллаева Л.М.¹, Курбатова О.В.¹,
Цветкова В.С.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Резюме. Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) играют важную роль в регуляции иммунного ответа. Показано увеличение их количества у взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями. G-MDSCs, M-MDSCs и MDSCs(M⁺G⁻) на разных стадиях аутоиммунного заболевания могут как активировать пролиферацию Т-клеток, приводя к прогрессированию заболевания, так и подавлять их, способствуя дифференцировке Тreg-клеток. Аргиназа-1 (Arg-1) — фермент MDSCs, который снижает концентрацию аргинина, необходимого для пролиферации Т-лимфоцитов. Цель — оценить содержание популяций MDSCs и функциональную активность MDSCs у детей с аутоиммунными заболеваниями. Обследовано 75 детей с воспалительными заболеваниями кишечника, 60 детей с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РС), 69 детей с вульгарным псориазом (ПС), 62 здоровых ребенка сравнимых по возрасту. Содержание общей популяции MDSCs ((CD3, CD19, CD56, HLA-DR)⁻, CD11b⁺ и CD33⁺), популяций MDSCs (M-MDSCs, G-MDSCs разделяли по экспрессии CD14 и CD15), оценку активности Arg-1 (в пермеабиллизированных лимфоцитах) проводили методом проточной цитометрии. Результаты представлены в виде Me и Q_{0,25}-Q_{0,75}. Достоверность различий между группами оценивали непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Содержание MDSCs у пациентов с ВЗК, РС и ПС было достоверно выше, чем в группе сравнения, и зависело от состояния обострение/ремиссия. В обострении и ремиссии ВЗК, РС и ПС выявлено достоверное повышение % содержания MDSCs относительно здоровых детей, наибольшие значения выявлены у детей в обо-

Адрес для переписки:

Радыгина Татьяна Вячеславовна
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.
Тел.: 8 (499) 134-13-98.
Факс: 8 (499) 134-70-01.
E-mail: tvradigina@mail.ru

Address for correspondence:

Tatyana V. Radygina
National Medical Research Center for Children's Health
2 Lomonosovsky Ave, Bldg 1
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (499) 134-13-98.
Fax: +7 (499) 134-70-01.
E-mail: tvradigina@mail.ru

Образец цитирования:

Т.В. Радыгина, Д.Г. Купцова, С.В. Петричук, А.С. Потапов, Н.Н. Мурашкин, Л.М. Абдуллаева, О.В. Курбатова, В.С. Цветкова «Содержание миелоидных клеток-супрессоров при аутоиммунных заболеваниях у детей» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 381-388.
doi: 10.46235/1028-7221-10044-COM

© Радыгина Т.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.V. Radygina, D.G. Kuptsova, S.V. Petrichuk, A.S. Potapov, N.N. Murashkin, L.M. Abdullaeva, O.V. Kurbatova, V.S. Tsvetkova "Content of myeloid-derived suppressor cells in autoimmune diseases in children", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 381-388.
doi: 10.46235/1028-7221-10044-COM

© Radygina T.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-10044-COM

стрении РС (Me-3,5 (2,5-5,6) % МНК против Me-1,6 (0,9-2,5) % МНК, $p < 0,001$). У пациентов с РС содержание G-MDSC, M-MDSC было достоверно выше, а MDSC(M-G⁻) ниже показателей здоровых детей. Показано повышение абсолютного количества G-MDSC в обострении РС по сравнению с ремиссией заболевания ($p = 0,022$). Для пациентов с ВЗК получено значимое увеличение % содержания MDSCs и M-MDSC ($p = 0,014$ и $p = 0,045$ соответственно) в обострении заболевания относительно ремиссии. У пациентов с ВЗК, РС и ПС выявлено достоверное увеличение активности Arg-1 в MDSCs при снижении количества MDSCs у пациентов в ремиссии относительно обострения заболевания. У детей с аутоиммунными заболеваниями выявлено увеличение популяций MDSCs. Активность аргиназы-1 в MDSCs увеличена в состоянии ремиссии на фоне снижения их количества.

Ключевые слова: миелоидные клетки-супрессоры, ВЗК, РС, псориаз, дети

CONTENT OF MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS IN AUTOIMMUNE DISEASES IN CHILDREN

Radygina T.V.^a, Kuptsova D.G.^a, Petrichuk S.V.^a, Potapov A.S.^{a, b},
Murashkin N.N.^{a, b, c}, Abdullaeva L.M.^a, Kurbatova O.V.^a,
Tsvetkova V.S.^a

^a National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Abstract. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) play an important role in regulation of immune response. An increase in their number in adult patients with autoimmune diseases has been reported. G-MDSCs, M-MDSCs, and MDSCs(M-G⁻) at different stages of autoimmune disease may both activate T cell proliferation, leading to disease progression, or inhibit it, thus promoting Treg differentiation. Arginase-1 (Arg-1) is an enzyme in MDSCs that reduces the concentration of arginine required for T lymphocyte proliferation. Our aim was to evaluate the content of MDSCs populations and functional activity of MDSCs in children with autoimmune diseases. 75 children with inflammatory bowel diseases (IBD), 60 children with multiple sclerosis (MS), 69 children with psoriasis (PS), 62 healthy age-matched children were included into the study. The content of MDSCs ((CD3, CD19, CD56, HLA-DR)⁻, CD11b⁺ and CD33⁺), subpopulations of MDSCs (M-MDSCs, G-MDSCs expressing CD14 and CD15), assessment of Arg-1 activity were performed by flow cytometry techniques. The content of MDSCs in patients with IBD, MS and PS was significantly higher than in the comparison group and depended on the state of exacerbation/remission. In exacerbation and remission of IBD, MS and PS, a significant increase of MDSCs was revealed when compared with healthy children; the highest values were found in children in exacerbation of MS (Me-3.5 (2.5-5.6) % MNC against Me-1.6 (0.9-2.5) % MNC, $p < 0.001$). In patients with MS, the content of G-MDSC, M-MDSC was significantly higher, and MDSC(M-G⁻) was lower than in healthy children. An increase in absolute amounts of G-MDSCs was shown in MS exacerbation compared to the disease remission state ($p = 0.022$). For patients with IBD, a significant increase in percentage of MDSCs and M-MDSCs ($p = 0.014$ and $p = 0.045$, respectively) was obtained in exacerbation of the disease relative to remission state. In patients with IBD, MS, and PS, a significant increase in Arg-1 activity in MDSCs was found, with a decreased number of MDSCs in patients in remission compared to exacerbation phase of the disease. In children with autoimmune diseases, an increase in the MDSC populations was found. The activity of arginase-1 in MDSCs is increased in remission, along with a decrease in their numbers.

Keywords: myeloid-derived suppressor cells, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, psoriasis, children

Введение

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) происходят из гемопоэтических стволовых клеток в результате измененного миелопоэза в ответ на патогенные сигналы,

такие как TLR, DAMPs, PAMPs, вызывая активацию различных воспалительных цитокинов. [8]. При патологических состояниях MDSCs, в отличие от физиологически дифференцированных миелоидных клеток, имеют незрелый фенотип, слабую фагоцитарную активность и

обладают иммуносупрессивной функцией [11]. Охарактеризованы две основные популяции MDSCs с экспрессией маркеров LIN⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD11b⁺: моноцитарные (M-MDSCs) с экспрессией CD14⁺ и полиморфноядерные (или гранулоцитарные) (PMN-MDSCs или G-MDSCs) с экспрессией CD15⁺ [3]. Кроме того, была идентифицирована новая субпопуляция MDSCs—фиброцитоидная MDSCs (F-MDSCs) с фенотипом CD11b^{low} CD11c^{low} CD33⁺IL-4ra⁺ в пуповинной крови или периферической крови пациентов с метастатической детской саркомой [15]. Иммуносупрессорная функция MDSCs реализуется за счет прямого контакта с клетками, а также вследствие истощения запасов аминокислот, необходимых для метаболизма Т-лимфоцитов. Так, в результате повышенной секреции аргиназы (Arg-1), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и индоламиндиоксидазы (IDO), ингибируется синтез ζ-цепи в TCR, что приводит к апоптозу Т-клеток [4]. Иммуносупрессивная активность MDSCs при раке и инфекционных заболеваниях неблагоприятна для прогноза заболевания [4]. Роль MDSCs при аутоиммунных заболеваниях противоречива. Имеются данные о роли MDSC в регуляции прогрессирования различных аутоиммунных заболеваний. У пациентов с рассеянным склерозом (РС) с рецидивирующе-ремиттирующим течением в обострении заболевания количество MDSC увеличивалось. У пациентов со вторично-прогрессирующим РС при обострении содержание MDSC в крови было снижено [5]. В экспериментальных работах показано, что MDSCs ускоряют анексию и апоптоз инфильтрированных Т-клеток. Легкое течение РС у животных было связано с более высоким содержанием MDSCs на периферии и меньшими демиелинизирующими поражениями в центральной нервной системе [7]. Для взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) показано, что увеличение количества M-MDSCs клеток было связано с активностью заболевания [12]. В одной из экспериментальных работ адаптивный перенос MDSCs уменьшал воспаление и способствовал эффективному восстановлению слизистой оболочки толстой кишки за счет экспансии Treg, подавления секреции цитокинов, таких как IL-17A и TNFα. Элиминация MDSCs приводила к ухудшению симптомов колита [13]. С другой стороны, G-MDSCs из периферической крови пациентов с ВЗК не только не подавляли ответ аутологичных Т-клеток, но усиливали пролиферацию Т-клеток *in vitro* [14]. Также было продемонстрировано, что делеция Arg-1 в миелоидных клетках способствует прогрессированию колита у экспериментальных животных [6]. Выявлена роль MDSCs в поляризации Th17-клеток,

являющаяся Arg-1-зависимой. Продемонстрировано на моделях мышей и у пациентов с системной красной волчанкой и артритом, что Arg-1 и IL-1β, секретируемые MDSCs, управляют дифференцировкой Т-хелперов 17-го типа (Th17). Количество MDSCs положительно коррелировало с активностью Arg-1 в сыворотке крови, с содержанием Th17 клеток и тяжестью заболевания у пациентов с СКВ [10]. MDSC, выделенные от пациентов с псориазом (ПС), не способны подавлять активацию Т-клеток с одной стороны [9]. С другой стороны, в эксперименте показано, что истощение MDSCs с помощью гемцитабина значительно подавляло псориазическое воспаление и утолщение эпидермиса, а также накопление клеток Th17 и Treg. Воздействие на MDSCs предлагается в качестве новой стратегии терапии псориаза [2].

Таким образом, MDSCs обладают как провоспалительными, так и противовоспалительными функциями. Объяснение разных функций MDSCs может заключаться в том, что иммунное микроокружение влияет на развитие и функцию MDSCs, M-MDSC и G-MDSC. Популяции MDSCs, вероятно, имеют разные иммуносупрессивные функции на разных стадиях аутоиммунного заболевания и по-разному регулируют иммунный ответ [14].

Цель – оценить содержание MDSCs, их субпопуляций и активность аргиназы-1 в MDSCs у детей с аутоиммунными заболеваниями.

Материалы и методы

Обследовано 75 детей с ВЗК в возрасте Me-14,7 (10,1-16,7) лет, 60 детей с рецидивирующе-ремиттирующим РС (PC) в возрасте Me-16,8 (15-17,6) лет, 69 детей с вульгарным псориазом в возрасте Me-12,6 (9,4-14,4) лет. По течению заболевания пациенты были поделены на группы «обострение» и «ремиссия» с использованием клинико-anamнестических данных, а также специальных индексов и методов. Пациенты с ВЗК были разделены на группы с использованием педиатрических индексов активности болезни PCDAI для БК (≤ 10 – ремиссия, > 10 – обострение) и PUCAI для ЯК (≤ 10 – ремиссия, > 10 – обострение). Для оценки состояния пациентов с псориазом применяли индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (≤ 10 – ремиссия, > 10 – обострение). Состояние пациентов с РС оценивали по результатам МРТ: пациенты с контрастнегативными очагами демиелинизации (ремиссия); с контрастпозитивными очагами демиелинизации (обострение). Группу сравнения составили 62 здоровых ребенка в возрасте Me-12,2 (10,3-17,3) без отклонений в стандартном клиническом и биохимическом исследованиях, а также при от-

сутствии острых или обострения хронических состояний, травм, аутоиммунных, онкологических и психических заболеваний.

Обследование всех групп детей проводилось согласно этическим и нормативным документам Российской Федерации. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГАУ НМИЦ здоровья детей. Перед исследованием было получено информированное согласие родителей для всех обследованных детей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Образцы венозной крови для исследования получали натощак путем забора из локтевой вены в пробирки BD Vacutainer® с антикоагулянтом K₂ЭДТА.

Содержание основных и малых популяций лимфоцитов, MDSC, популяций MDSCs, оценку активности Arg-1 проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии (Novocyte, ACEA Biosciences, США). Использовали панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флюорохромами (Beckman Coulter, Sony Biotechnology, США). Для выделения определенных популяций использовали тактику пошагового гейтирования: для выделения Treg и Thact выделяли «лимфоидный» регион по параметрам прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния, выделяли CD4⁺ лимфоциты, среди CD4⁺ клеток выделяли Treg по маркерам (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), Thact (CD4⁺CD25^{high}CD127^{high}), Th17-лимфоцитах (CD4⁺CD161⁺CD3⁺). Для оценки содержания MDSCs использовали следующую тактику гейтирования: выделяли «лимфоидно-моноцитарный» регион (МНК), далее выделяли популяцию клеток, не несущих на себе линейные лимфоцитарные маркеры CD3, CD19, CD56 и негативные по HLA-DR, из этой популяции выделяли двойную позитивную популяцию по маркерам CD11b и CD33; M-MDSCs и G-MDSCs разделяли по экспрессии CD14 и CD15 соответственно. Оценивали относительное количество (% от МНК) и абсолютное количество (кл/мкл) для популяций MDSCs. Количественную оценку активности аргиназы в MDSCs проводили в предварительно выделенных пермеабиллизированных МНК из периферической крови пациентов после добавления соответствующей панели для выделения MDSCs, а также антител к Arg-1: коктейль – (CD3, CD19, CD56, HLA-DR)- FITC, CD11b APC-Cy7 и CD33 PE-Cy7, Arg-1PE.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (нижние и верхние квартили) – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Достоверность различий между группами оценивали с помощью

непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание MDSCs, G-MDSCs, M-MDSCs, MDSCs (M-G-) у пациентов с ВЗК, РС, ПС

Относительное количество MDSCs у пациентов исследованных патологий было достоверно выше, чем в группе сравнения и зависело от состояния обострение/ремиссия (табл. 1). У пациентов с РС относительное содержание популяций M-MDSCs (Me-15,2 (8,2-22,9) % MDSCs) и G-MDSCs (Me-40,9 (31,5-64,3)) было достоверно выше, а MDSC(M-G-) (Me-29,3 (20,4-48,6)) значимо ниже относительно группы сравнения. Для пациентов с ВЗК характерно повышение популяции MDSCs за счет моноцитарной составляющей Me-21,5 (11,8-45,1) %. При анализе содержания MDSCs, M-MDSCs, G-MDSCs и MDSCs(M-G-) между пациентами с разными патологиями выявлено, что дети с РС значимо отличались от пациентов с ВЗК и ПС по популяциям клеток-супрессоров миелоидного происхождения. У детей с РС в обострении выявлено наибольшее содержание общей популяции MDSCs за счет G-MDSCs, которая составляла 53,3% от всех MDSCs. Дети с ВЗК относительно ПС имели более высокое содержание M-MDSCs и более низкое содержание двойных незрелых клеток-супрессоров.

Анализ содержания популяций клеток-супрессоров миелоидного происхождения показал достоверное повышение % содержания MDSCs в группах детей в обострении и в ремиссии заболевания для исследованных патологий по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1). Наибольшие значения MDSCs наблюдались у пациентов в обострении РС по сравнению со здоровыми детьми (Me-3,5 (2,5-5,6) % МНК против Me-1,6 (0,9-2,5), $p = 0,000$). Кроме того, у пациентов с РС как в обострении, так и в ремиссии заболевания содержание G-MDSC, M-MDSC было достоверно выше, а MDSC(M-G-) достоверно ниже показателей здоровых детей. Работ по исследованию MDSCs у пациентов с РС сравнительно немного и они противоречивы. У взрослых пациентов сообщалось о снижении содержания в циркуляции MDSCs по сравнению со здоровыми донорами [1]. Кроме того, было показано, что увеличение содержания G-MDSC у пациентов с РС связано с активностью заболевания [1]. В нашем исследовании достоверные отличия между группами детей с РС в обострении и ремиссии были получены для абсолютного количества G-MDSC (Me-38,2 (24,9-67,5) кл/мкл против Me-22,1 (14,9-42,9) кл/мкл, $p = 0,022$).

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ MDSCS У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК, РС, ПС В СОСТОЯНИИ ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

TABLE 1. CONTENT OF POPULATIONS OF MDSCS IN PATIENTS WITH IBD, MS, PS IN THE STATE OF EXACERBATION AND REMISSION RELATED TO THE COMPARISON GROUP

Параметр Parameter	Группы пациентов Patient groups	ВЗК ₁ IBD ₁	РС ₂ MS ₂	ПС ₃ PS ₃	Группа сравнения Comparison group
MDSCs, %	Обострение Exacerbation	3,17* (2,34-4,70)	3,5* (2,5-5,6)	3,2* (1,9-3,9)	1,6 (0,9-2,5)
	Ремиссия Remission	2,3* (1,6-3,2) p ₁ = 0,014	2,7* (2,1-4,5) p ₂ = 0,088	2,5* (1,5-3,4) p ₃ = 0,197	
M-MDSCs, кл/мкл M-MDSCs, cells/ μ L	Обострение Exacerbation	104* (54-166)	80* (68-115)	87* (52-123)	44 (25,4-53,9)
	Ремиссия Remission	73* (57-109) p ₁ = 0,077	64* (41-79) p ₂ = 0,018	76* (47-94) p ₃ = 0,228	
M-MDSCs, %	Обострение Exacerbation	29* (13,0-65,1)	16,3 (8,8-22,9)	16,6 (3,2-29,5)	9,8 (5,6-16,7)
	Ремиссия Remission	17,1* (5,1-38,5) p ₁ = 0,045	14,1 (6,8-27,8) p ₂ = 0,467	10,6 (4,8-20,3) p ₃ = 0,262	
M-MDSCs, кл/мкл M-MDSCs, cells/ μ L	Обострение Exacerbation	27* (9-76)	10* (6-17)	11* (3-30)	3,2 (1,3-7,5)
	Ремиссия Remission	10* (4-28) p ₁ = 0,024	8* (4-16) p ₂ = 0,082	7* (2-20) p ₃ = 0,197	
G-MDSCs, %	Обострение Exacerbation	13,1 (5,1-38,7)	53,3* (35,5-64,7)	28,9 (17,6-40,5)	20,2 (12,3-41,3)
	Ремиссия Remission	22,7 (4,5-32,9) p ₁ = 0,574	38,1* (30,2-55,9) p ₂ = 0,096	20,9 (11,1-33,0) p ₃ = 0,146	
G-MDSCs, кл/мкл G-MDSCs, cells/ μ L	Обострение Exacerbation	13* (5-41)	38* (25-68)	29* (15-40)	8,5 (4,2-15,9)
	Ремиссия Remission	13 (4-26) p ₁ = 0,712	22* (15-43) p ₂ = 0,022	13* (5-27) p ₃ = 0,055	
MDSCs (M·G), %	Обострение Exacerbation	33,5* (18,7-51,7)	28* (20,2-43,8)	51,2* (36,3-62,3)	66,3 (46,5-77,2)
	Ремиссия Remission	54,3 (26,5-67,9) p ₁ = 0,037	40,3* (20,6-58,5) p ₂ = 0,230	64,6 (44,6-76,3) p ₃ = 0,059	
MDSCs (M·G), кл/мкл MDSCs (M·G), cells/ μ L	Обострение Exacerbation	37 (19-56)	20 (12-34)	32* (23-53)	27,4 (12,3-35,0)
	Ремиссия Remission	37* (19-53) p ₁ = 0,95	19 (13-29) p ₂ = 0,843	38* (25-53) p ₃ = 0,645	

Примечание. p₁ – достоверность различий между состоянием обострения и ремиссией у пациентов с ВЗК, p₂ – достоверность различий между состоянием обострения и ремиссией у пациентов с РС, p₃ – достоверность различий между состоянием обострения и ремиссией у пациентов с ПС, * – достоверность различий между состоянием обострения и ремиссией у пациентов по сравнению со здоровыми детьми.

Note. p₁, significance of differences between the state of exacerbation and remission in patients with IBD; p₂, significance of differences between the state of exacerbation and remission in patients with MS; p₃, significance of differences between the state of exacerbation and remission in patients with PS; *, significance of differences between the state exacerbations and remissions in patients compared with healthy children.

У пациентов с ВЗК значимое увеличение относительного содержания MDSCs (Me-3,17 (2,34-4,7) % МНК против Me-2,3 (1,6-3,2), $p = 0,014$) и увеличение доли популяции M-MDSC (Me-29 (13-65,1) % MDSCs против Me-17,1 (5,1-38,5), $p = 0,045$) между группами пациентов в обострении и ремиссии были выявлены. Наши данные согласуются с данными, полученными у взрослых пациентов о прямой зависимости между увеличением количества M-MDSCs и активностью заболевания [12]. Кроме того, в нашем исследовании получено, что содержание MDSC(M⁺G⁻) у пациентов с ВЗК было достоверно выше в состоянии ремиссии по сравнению с группой детей в обострении (Me-33,5 (18,7-51,7) % MDSCs против Me-54,3 (26,5-67,9), $p = 0,037$).

В исследовании зарубежных авторов также было показано увеличение как MDSCs, так и G-MDSCs у взрослых пациентов с РС в обострении заболевания [7]. Мы также показали, что у детей с РС в обострении по сравнению с группой детей в ремиссии были достоверно выше % содержание M-MDSCs и G-MDSCs. Как уже упоминалось, MDSCs в зависимости от микроокружения могут выполнять как провоспалительные, так и противовоспалительные функции. Иммунное микроокружение может влиять на развитие и функцию G-MDSCs, M-MDSCs и MDSCs(M⁺G⁻), которые выполняют разные функции на раз-

ных стадиях аутоиммунного заболевания и по-разному регулируют иммунный ответ [14].

Активность Arg-1 в MDSCs у пациентов с ВЗК РС, ПС

Для определения функциональной состоятельности популяций MDSCs были проанализированы результаты активности внутриклеточного фермента аргиназы-1. Выявлено достоверное увеличение активности Arg-1 у пациентов с ВЗК (Me-1676 (1284,5-2540) MFI) и ПС (Me-1603 (1020,5-3030) MFI) по сравнению с группой здоровых детей (Me-980,5 (897-1113,8) MFI), $p = 0,000$. Активность Arg-1 между группами пациентов с ВЗК и ПС не отличалась, но была значимо выше, чем в группе детей с РС (Me-1096 (642-2534)) ($p < 0,05$).

Анализ активности Arg-1 в MDSCs в зависимости от состояний обострение/ремиссии выявил достоверное увеличение ферментативной активности при снижении % содержания MDSCs у пациентов в ремиссии относительно обострения заболевания для исследованных патологий (рис. 1А, Б).

Наибольшая активность Arg-1 относительно группы сравнения отмечена у пациентов с ПС (Me-2968 (1397,5-3311,5) MFI против Me-980,5 (897-1113,8) MFI, $p = 0,000$). Между группами пациентов в обострении при исследованных патологиях наблюдались достоверные отличия (рис. 1Б). У пациентов в ремиссии наблюдалось

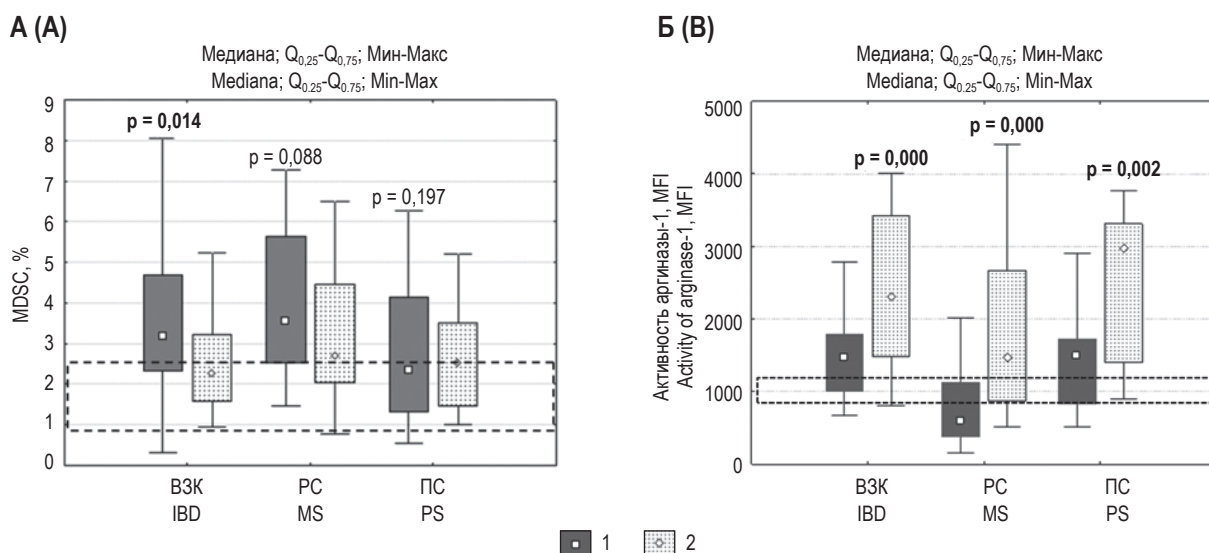


Рисунок 1. Относительное содержание MDSCs (А) и активность Arg-1 (Б) у пациентов с ВЗК, РС, ПС при обострении (1) и ремиссии (2)

Примечание. p – достоверность различий между группами обострение и ремиссия. Штрих-линией показан диапазон содержания MDSCs и Arg-1 у здоровых детей.

Figure 1. Relative content of MDSCs (A) and Arg-1 activity (B) in patients with IBD, MS, PS during exacerbation (1) and remission (2)

Note. p is the significance of differences between exacerbation and remission groups. The dashed line shows the range of MDSCs and Arg-1 content in healthy children.

значимое отличие ($p < 0,01$) активности аргиназы: активность фермента у пациентов с ВЗК и РС была выше, чем у пациентов с РС. Полученные нами данные согласуются с экспериментальными исследованиями, в которых пониженное содержание Arg-1 усугубляло проявления колита у мышей [6]. Наименьшая активность Arg-1 наблюдалась у пациентов в обострении с РС (Ме-600 (381,9-1125) MFI) и была достоверно ниже по сравнению с группами пациентов в обострении с ВЗК (Ме-1467 (1002-1785) MFI), РС (Ме-1490 (830-1723) MFI) и группой здоровых детей ($p < 0,01$). Таким образом, активность Arg-1 была значимо увеличена в состоянии ремиссии относительно обострения заболевания при ВЗК, РС и РС. Интересно отметить, что у пациентов с РС в обострении заболевания содержание общей популяции MDSCs было наибольшим, а активность Arg-1 – минимальная. Вероятно, увеличение количества MDSCs при данной патологии компен-

сирует недостаточную функциональность этих клеток.

Заключение

Количество общей популяции MDSCs у детей с ВЗК, РС и РС было значимо выше относительно группы сравнения как в обострении, так и в ремиссии заболевания. Для разных патологических состояний характерно перераспределение относительного количества популяций MDSCs, которое ассоциировано с активностью заболевания. Для детей с ВЗК характерно повышение моноцитарной популяции MDSCs, а для детей с РС – гранулоцитарной популяции MDSCs. Содержание общей популяции MDSCs у детей с ВЗК в обострении заболевания значимо выше, чем в ремиссии. Иммуносупрессорная активность MDSCs (активность аргиназы-1) увеличена в состоянии ремиссии заболевания при ВЗК, РС и РС.

Список литературы / References

1. Calahorra L., Camacho-Toledano C., Serrano-Regal M.P., Ortega M.C., Clemente D. Regulatory cells in multiple sclerosis: from blood to brain. *Biomedicines*, 2022, Vol. 10, no. 2, 335. doi: 10.3390/biomedicines10020335.
2. Chen C., Tan L., Zhu W., Lei L., Kuang Y., Liu P., Li J., Chen X., Peng C. Targeting myeloid-derived suppressor cells is a novel strategy for anti-psoriasis therapy. *Mediators Inflamm.*, 2020, Vol. 2020, 8567320. doi: 10.1155/2020/8567320.
3. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, no. 9, pp. 162-174.
4. Goedegebuure P., Mitchem J. Myeloid-derived suppressor cells: general characteristics and relevance to clinical management of pancreatic cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2011, no. 11, pp. 734-751.
5. Iacobaeus E., Douagi I., Jitschin R., Marcusson-Ståhl M., André A.T., Gavin C., Lefsihane K., Davies L.C., Mouggiakakos D., Kadri N., Le Blanc K. Phenotypic and functional alterations of myeloid-derived suppressor cells during the disease course of multiple sclerosis. *Immunol. Cell Biol.*, 2018, no. 96, pp. 820-830.
6. Ma Z., Zhen Y., Hu C., Yi H. Myeloid-derived suppressor cell-derived arginase-1 oppositely modulates IL-17A and IL-17F through the ESR/STAT3 pathway during colitis in mice. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 687. doi: 10.3389/fimmu.2020.00687.
7. Melero-Jerez C., Fernández-Gómez B., Lebrón-Galán R., Ortega M.C., Sánchez-de Lara I., Ojalvo A.C., Clemente D., de Castro F. Myeloid-derived suppressor cells support remyelination in a murine model of multiple sclerosis by promoting oligodendrocyte precursor cell survival, proliferation, and differentiation. *Glia*, 2021, Vol. 69, no. 4, pp. 905-924.
8. Millrud C.R., Bergenfelz C., Leandersson K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, pp. 3649-3665.
9. Oka T., Sugaya M., Takahashi N. CXCL17 attenuates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation by recruiting myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 10, pp. 3897-3908.
10. Wu H., Zhen Y., Ma Z., Li H., Yu J., Xu Z.G., Wang X.Y., Yi H., Yanget Y.G. Arginase-1-dependent promotion of TH17 differentiation and disease progression by MDSCs in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2016, Vol. 8, 331ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.aae0482.
11. Xu D., Li C., Xu Y., Huang M., Cui D., Xie J. Myeloid-derived suppressor cell: a crucial player in autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1021612. doi: 10.3389/fimmu.2022.1021612.
12. Xi Q., Li Y., Dai J., Chen W. High frequency of mononuclear myeloid-derived suppressor cells is associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. *Immunol. Invest.*, 2015, no. 44, pp. 279-287.
13. Zhang R., Ito S., Nishio N., Cheng Z., Suzuki H., Isobe K.I. Dextran sulphate sodium increases splenic Gr1⁺CD11b⁺ cells which accelerate recovery from colitis following intravenous transplantation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, Vol. 164, no. 3, pp. 417-427.
14. Zhao F., Gong W., Song J., Shen Z., Cui D. The paradoxical role of MDSCs in inflammatory bowel diseases: From bench to bedside. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1021634. doi: 10.3389/fimmu.2022.1021634
15. Zoso A., Mazza E., Bicciato S., Mandruzzato S., Bronte V., Serafini P., Inverardi L. Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via treg-cell expansion. *Eur. J. Immunol.*, 2014, no. 44, pp. 3307-3319.

Авторы:

Радыгина Т.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Куцова Д.Г. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Петричук С.В. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Потапов А.С. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Мурашкин Н.Н. — д.м.н., профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии и заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Абдуллаева Л.М. — младший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Курбатова О.В. — к.м.н., старший научный сотрудник, и.о. заведующего лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Цветкова В.С. — к.м.н., научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Radygina T.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kuptsova D.G., Junior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Petrichek S.V., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Potapov A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Scientific Foundations of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Head of Gastroenterology Department with Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Murashkin N.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Research Institute of Pediatric Dermatology, Dermatology Department with Laser Surgery Unit and Children's Skin Pathology Laboratory, National Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abdullaeva L.M., Junior Research Associate, Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children at the Medical Genetic Center; Neurologist, Department of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kurbatova O.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Tsvetkova V.S., PhD (Medicine), Research Associate, Gastroenterologist, Gastroenterology Department with Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation