

## ХАРАКТЕРИСТИКА МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК И МОНОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

© 2019 г. А. Ю. Моренкова\*, М. А. Тихонова, А. Э. Сизиков, О. А. Чумасова, А. Э. Сулутьян, Е. Р. Черных

\*E-mail: morenkovasp@yandex.ru

ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 28.03.2019

В работе исследовано относительное количество различных субпопуляций миелоидных супрессорных клеток (МС) и моноцитов у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Выявлено снижение доли гранулоцитарных МС, более выраженное у пациентов, не имеющих поражения периферического скелета. Напротив, относительное количество моноцитарных МС у больных было достоверно повышенным. Доля альтернативных моноцитов возрастала у больных АС без внеаксиальных проявлений. Количество альтернативных моноцитов положительно коррелировало с показателями активности АС.

**Ключевые слова:** миелоидные супрессорные клетки (МС), моноциты, анкилозирующий спондилит (АС)

DOI: 10.31857/S102872210006917-3

Адрес: 630091 Новосибирск, ул. Ядринцевская 14 ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клеточной иммунотерапии, Моренкова Анастасия Юрьевна. Тел./факс: +7(383) 228 21 01.

E-mail: morenkovasp@yandex.ru

Авторы:

**Моренкова А. Ю.**, аспирант лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Тихонова М. А.**, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория клеточной иммунотерапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

**Сизиков А. Э.**, к.м.н., заведующий отделением ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Чумасова О. А.**, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Сулутьян А. Э.**, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Черных Е. Р.**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия.

## ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание, имеющее различные клинические фенотипы, в патогенезе которого важная роль отводится клеткам врожденного иммунитета [1]. Миелоидные супрессорные клетки (МС) и моноциты представляют фенотипически и функционально гетерогенные популяции клеток [2, 3], обладающие иммуномодулирующей активностью, однако их роль при аутоиммунной патологии в настоящее время остается неясной.

**Целью работы** явилось исследование количественного содержания различных субпопуляций миелоидных супрессорных клеток и моноцитов при АС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 21 пациент с АС, которые получили терапию нестероидными противовоспалительными препаратами в стабильных дозах в течение, как минимум, 2-х недель до начала исследования, синтетическими болезнью-модифицирующими препа-

ратами и генно-инженерными биологическими препаратами в стабильных дозах в течение, как минимум, 12 недель до начала исследования. Мононуклеарные клетки (МНК) периферической крови выделяли стандартно методом градиентного центрифугирования. Оценка ранних (Lin-HLA-DR-CD33<sup>+</sup>CD66<sup>-</sup>), гранулоцитарных (Lin-HLA-DR-CD33<sup>+</sup>CD66<sup>+</sup>) и моноцитарных (HLA-DR-CD14<sup>+</sup>) МС, а также классических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточных (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) и альтернативных (CD14<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>) моноцитов в популяции МНК проводилась методом проточной цитометрии. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Корреляционный анализ был проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении пациентов со здоровыми донорами содержание ранних МС статистически значимо не отличалось — 55,6% (45,9–67,1)% и 52,4% (48,8–60,2)%, соответственно, ( $pU=0,8$ ). По содержанию гранулоцитарных МС группа пациентов оказалась неоднородной: в подгруппе пациентов, не имеющих внеаксиальных проявлений (подгруппа № 1), относительное количество гранулоцитарных МС было сниженным — 2,4% (1,6–4,3)% против 9,4% (6,0–14,5)%, ( $pU=0,003$ ). Пациенты, имеющие поражение периферического скелета наряду с аксиальным (подгруппа № 2), также демонстрировали снижение количества данной популяции клеток, но различия не достигали значимой разницы — 5,8% (4,3–11,2)% против 9,4% (6,0–14,5)%, ( $pU=0,3$ ). Относительное количество моноцитарных МС было достоверно повышенным как у пациентов подгруппы № 1 — 4,5% (3,1–5,9)% против 2,0% (1,3–5,2)%, ( $pU=0,045$ ); так и пациентов подгруппы № 2 — 4,0% (3,0–7,0)% против 2,0% (1,3–5,2)%, ( $pU=0,047$ ). Проведенный корреляционный анализ не выявил тесной корреляционной связи между количеством субпопуляций МС и индексами активности АС. При анализе субпопуляций моноцитов содержание классических и промежуточных моноцитов у больных значимо не изменялось. В то же время доля альтернативных моноцитов в подгруппе пациентов № 1 была снижена — 0,8% (0,5–2,0)% против

3,0% (1,2–7,1)%, ( $pU=0,03$ ). При этом количество альтернативных моноцитов положительно коррелировало с такими показателями активности АС как СРБ ( $R=0,6$ ;  $p=0,01$ ), СОЭ ( $R=0,6$ ;  $p=0,008$ ), ASDAS-СРБ ( $R=0,5$ ;  $p=0,03$ ).

Данные, характеризующие количественное содержание и роль МС и моноцитов в патогенезе АС немногочисленны и противоречивы. Полученные нами результаты выявили достоверное возрастание доли моноцитарных МС, что согласуется с результатами Liu YF и др. [4] и снижение доли альтернативных моноцитов у больных АС без внеаксиальных проявлений, что согласуется с данными Guła Z и др. [5]. В то же время нами выявлено снижение гранулоцитарных МС, более выраженное у пациентов, не имеющих поражения периферического скелета, что, возможно, объясняется различиями оцениваемых фенотипов гранулоцитарных МС и разными стратегиями гейтирования. При этом нами впервые продемонстрирована положительная корреляция активности АС с относительным содержанием альтернативных моноцитов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vanaki N., Aslani S., Jamshidi A., Mahmoudi M. Role of innate immune system in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018, 105, 130–143.
2. Boyette L. B., Macedo C., Hadi K., Elinoff B. D., Walters J. T., Ramaswami B., Chalasani G., Taboas J. M., Lakkis F. G., Metes D. M. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS ONE*. 2017, 12(4): e0176460.
3. Bronte V., Brandau S., Chen S. H., Colombo M. P., Frey A. B., Greten T. F., Mandruzzato S., Murray P. J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Rodriguez P. C., Sica A., Umansky V., Vonderheide R. H., Gabrilovich D. I. Recommendations for myeloid-derived suppressor cells nomenclature and characterization standards. *Nat Commun*. 2016, 7: 12150.
4. Liu Y. F., Zhuang K. H., Chen B., Li P. W., Zhou X., Jiang H., Zhong L. M., Liu F. B. Expansion and activation of monocytic-myeloid-derived suppressor cell via STAT3/ arginase-I signaling in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy*. 2018, 20(1):168.
5. Guła Z., Stec M., Rutkowska-Zapała M., Lenart M., Korkosz M., Gąsowski J., Baran J., Baj-Krzyworzeka M., Szatanek R., Czyż J., Siedlar M. The absolute number of circulating nonclassical (CD14 + CD16 ++ ) monocytes negatively correlates with DAS28 and swollen joint count in patients with peripheral spondyloarthritis. *Pilish Archives of internal medicine*. 2017, 127 (12), 846–853.

**CARACTERIZATION OF DISTRIBUTION OF MYELOID-DERIVED  
SUPPRESSOR CELLS AND MONOCYTES IN DIFFERENT CLINICAL  
VARIANTS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS**

© 2019 **A. Yu. Morenkova\***, **M. A. Tikhonova**, **A. E. Sizikov**,  
**O. A. Chumasova**, **A. E. Sulutyan**, **E. R. Chernykh**

*\*E-mail: morenkovasp@yandex.ru*

*Federal Budget Institution of Science « Research Institute of Fundamental  
and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia*

**Received:** 15.03.2019. **Accepted:** 28.03.2019

The frequencies of myeloid-derived suppressor cell (MDSC) and monocyte subpopulations in patients with ankylosing spondylitis (AS) have been investigated. AS patients, especially with axial disease, had decreased proportion of granulocytic MDSC. In contrast, the frequencies of monocytic MDSC were significantly increased. The proportion of non-classical monocytes was increased in AS patients without peripheral manifestations. Of note, non-classical monocyte levels positively correlated with disease activity.

*Key words:* Myeloid-derived suppressor cells (MDSC), monocytes, ankylosing spondylitis (AS)

**Authors:**

**Morenkova A. Yu.**, ✉ Postgraduate Student, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia. **E-mail:** morenkovasp@yandex.ru;

**Tikhonova M. A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

**Sizikov A. E.**, PhD, Head of Rheumatology Department, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

**Chumasova O. A.**, PhD, rheumatologist, rheumatology department, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

**Sulutyan A. E.**, PhD, rheumatologist, rheumatology department, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

**Chernykh E. R.**, PhD, MD, Professor (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia.