

вировании мононуклеарных клеток с таргетными клетками линии НерG2e, авторы продемонстрировали, что гликоделин подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов и их функциональную активность. Аналогичные результаты были получены *in vivo* на экспериментальной модели на мышах *nude*, которые стали реципиентами клеток НерG2e и индуцированных CD8<sup>+</sup>-клеток человека, прединкубированных с GdA. Было показано, что и в ситуации *in vivo*, GdA ингибировал активность цитотоксических лимфоцитов (Dixit et al., 2018). Применение иммунодепрессантов для лечения отторжения аллотрансплантата связано с серьезными побочными эффектами. GdA, естественный иммуномодулятор человека, был бы идеальным альтернативным кандидатом. Было сделано и аналогичное предположение о возможном применении GdA в случае трансплантации легкого (Schneider et al., 2015, 2016).

Таким образом, рекомбинантный GdA является с точки зрения биофармацевтики перспективным иммуносупрессивным белком, способным избирательно снижать развитие иммунного ответа на аллоантигены.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовано оборудование ЦКП “Исследования материалов и вещества” Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-29-04055 мк) и в рамках государственного задания ИЭГМ УрО РАН (номер госрегистрации темы: 121112500044-9).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Содержание крыс и манипуляции с ними проведены в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”, с соблюдением требований Совета Европейского сообщества об использовании лабораторных животных (86/609/ЕЕС).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бочкова М.С., Тимганова В.П., Шардина К.Ю., Ужвиюк С.В., Логинова Н.П., Тройнич Я.Н., Заморина С.А. 2022. Влияние гликоделина на цитокиновый профиль крыс при аллогенной трансплантации клеток костного мозга. Бюллетень экспер. биол. мед. Т. 173. № 5. С. 606. (Boschkova M.S., Timganova V.P., Shardina K.Yu., Uzhviyuk S.V., Loginova N.P., Troinich Ya.N., Zamorina S.A. 2022. Effect of Glycodelin on the Cytokine Profile of Rats during Allogeneic Bone Marrow Cell Transplantation. Bull. Exp. Biol. Med. V. 173. P. 636.)  
<https://doi.org/10.1007/s10517-022-05603-2>
- Корсунский И.А., Румянцев А.Г., Быковская С.Н. 2008. Роль регуляторных Т-клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина. Онкогематология. Т. 3. С. 45. (Korsunsky I.A., Rumyantsev A.G., Bykovskaya S.N. 2008. Role of the regulatory T cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and mesenchymal marrow stem cells in suppressing a graft versus host reaction. Oncohematology. V. 3. P. 45.)  
<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2008-0-3-45-51>
- Татаринов Ю.С., Кривоносов С.К., Петрунин Д.Д., Шевченко О.П. 1976. Сравнительный иммунохимический анализ специфических βт-глобулинов “зоны беременности” человека и млекопитающих животных. Бюлл. эксп. биол. и мед., Т. 10. С. 1223. (Tatarinov Ju.S., Krivonosov S.K., Petrunin D.D., Shevchenko O.P. 1976. Comparative immunochemical analysis of specific beta globulins of the “pregnancy zone” of the humans and other mammals. Bull. Exper. Biol. Med. V. 82. № 10. P. 1223.)  
<https://doi.org/10.1007/BF00799800>
- Шардина К.Ю., Тимганова В.П., Бочкова М.С., Храмов П.В., Раев М.Б., Заморина С.А. 2022. Роль рекомбинантного гликоделина в дифференцировке регуляторных Т-лимфоцитов. Доклады российской академии наук. Науки о жизни. Т. 506. № 1. С. 417. (Shardina K.Y., Timganova V.P., Bochkova M.S., Khramtsov P.V., Rayev M.B., Zamorina S.A. 2022. The Role of Recombinant Glycodelin in the Differentiation of Regulatory T-Lymphocytes. Dokl. Biol. Sci. V. 506. P. 137.)  
<https://doi.org/10.1134/S0012496622050131>
- Alok A., Karande A.A. 2009. The role of glycodelin as an immune-modulating agent at the fetomaternal interface. J. Reprod. Immunol. V. 83. P. 124.  
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.06.261>
- Dixit A., Balakrishnan B., Karande A.A. 2018. Immunomodulatory activity of glycodelin: implications in allograft rejection. Clin. Exp. Immunol. V. 192. P. 213.  
<https://doi.org/10.1111/cei.13096>
- Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. 2008. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. V. 133. P. 775.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
- Martin-Moreno P.L., Tripathi S., Chandraker A. 2018. Regulatory T Cells and Kidney Transplantation. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. V. 13. P. 1760.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.01750218>
- Romano M., Tung S.L., Smyth L.A., Lombardi G. 2017. Treg therapy in transplantation: a general overview. Transplant Int. V. 30. P. 745.  
<https://doi.org/10.1111/tri.12909>
- Ochanuna Z., Geiger-Maor A., Dembinsky-Vaknin A., Karussis D., Tykocinski M.L., Rachmilewitz J. 2010. Inhibition of effector function but not T cell activation and increase in FoxP3 expression in T cells differentiated in the presence of PP14. PLoS One. V. 5. P. e12868.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012868>
- Schreiber G., Tsykin A., Aldred A.R., Thomas T., Fung W.P., Dickson P.W., Cole T., Birch H., De Jong F.A., Milland J. 1989. The acute phase response in the rodent. Ann. N. Y.

- Acad. Sci. V. 557. P. 61.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb24000.x>
- Hardt F., Claesson M.H. 1971. Graft-versus-host reactions mediated by spleen cells from amyloidotic and nonamyloidotic mice. *Transplantation*. V. 12. P. 36.  
<https://doi.org/10.1097/00007890-197107000-00005>
- Zohouri M., Mehdipour F., Razmkhah M., Faghih Z., Ghaderi A. 2021. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>FoxP3<sup>+</sup> T cells: a distinct subset or a heterogeneous population? *Int. Rev. Immunol.* V. 40. P. 307.  
<https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1797005>
- Zhou Y., Yang X., Zhang H., Jiang J. 2015. The roles of T helper type 17/regulatory T cells in acute rejection after liver transplantation in rats. *Transplantation*. V. 99. P. 1126.  
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000666>
- Schneider M.A., Granzow M., Warth A., Schnabel P.A., Thomas M., Herth F.J.F., Dienemann H., Muley T., Meister M. 2015. Glycodelin A new Biomarker with Immunomodulatory Functions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* V. 21. P. 3529.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2464>
- Schneider M.A., Muley T., Kahn N.C. Warth A., Thomas M., Herth F.J.F., Dienemann H., Meister M. 2016. Glycodelin is a potential novel follow-up biomarker for malignant pleural mesothelioma. *Oncotarget*. V. 7. P. 71285.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12474>

## Effect of Glycodelin on the Level of T-Regulatory Lymphocytes and Acute Phase Proteins in Wistar Rats after Introduction of Allogeneous Bone Marrow Cells

S. A. Zamorina<sup>a, b, \*</sup>, M. S. Bochkova<sup>a, b</sup>, V. P. Timganova<sup>a</sup>, S. V. Uzhviyuk<sup>a</sup>, K. Yu. Shardina<sup>a</sup>, V. V. Vlasova<sup>a</sup>, and M. B. Rayev<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (“IEGM UB RAS”) – a branch of the Federal State Budgetary Institution of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614081 Russian Federation*

<sup>b</sup>*Perm State University, Biology Faculty, Perm, 614068 Russian Federation*

\**e-mail: zamorina.sa@gmail.com*

Amniotic variant of glycodelin (GdA) has pronounced immunomodulatory properties, participating in the formation of immune tolerance during pregnancy. We investigated the effect of glycodelin on the level of T regulatory lymphocytes (Treg) and the level of acute phase proteins ( $\alpha$ -2-macroglobulin ( $\alpha$ -2M), orosomucoid, C-reactive protein (CRP)) upon administration of allogeneic red bone marrow (BM) cells to Wistar rats in a dynamic experiment *in vivo*. It was found that the introduction of GdA in animal with allogeneic BM led to an increase in the proportion of peripheral Treg among CD4<sup>+</sup> lymphocytes at the end of the experiment (on the 21st day) in comparison with the group that was injected with BM. It was shown that glycodelin reduced the level of CRP and  $\alpha$ -2M, but increased the level of orosomucoid in the serum of experimental animals at the beginning of the experiment (day 3), however, by the end of the experiment (day 21), normalization of protein values was observed in all groups of experimental animals acute phase to the level of intact animals. Thus, glycodelin is able to realize an immunosuppressive effect on allogeneic cells through an increase in the level of Treg and orosomucoid, as well as a decrease in the concentration of CRP and  $\alpha$ -2M.

**Keywords:** bone marrow, transplantation, rats, glycodelin, regulatory T lymphocytes, acute inflammation phase proteins