

здоровой беременности (0.2 и 2 мкг/мл), Gd увеличивал долю MDSC в индуцированных культурах мононуклеарных клеток человека. При анализе подмножеств было выявлено, что этот эффект был обусловлен повышением уровня PMN-MDSC, в то время как уровень M-MDSC оставался неизменным. Этот результат можно интерпретировать как фетопротекторный эффект Gd, так как повышение уровня PMN-MDSC связано с подавлением иммунного ответа на отцовские антигены (Заморина и др., 2021). В нашей работе мы продемонстрировали, что Gd способен также модулировать и M-MDSC, непосредственно стимулируя их супрессорную активность.

В отношении использованных в работе концентраций Gd можно сказать следующее: очевидно, что высокая концентрация Gd оказывала более выраженные эффекты на MDSC, что может дать основание определить иммунофармакологический потенциал этого белка. В то же время в концентрации 2 мкг/мл, соответствующей II-III триместру беременности, Gd индуцировал генерацию M-MDSC и цитокиновый профиль, снижая продукцию IL-19, IL-26 и TWEAK/TNFSF12.

Важно отметить, что другие фетоплацентарные белки также могут стимулировать дифференцировку MDSC *in vitro*: так, нами было показано, что ТБГ увеличивал их количество, преимущественно за счет M-MDSC (Timganova et al., 2023), а АФП повышал количество M-MDSC, экспрессию IDO этими клетками, а также снижал уровень IL-19 (Shardina et al., 2023).

Таким образом, при изучении влияния Gd на генерацию MDSC в условиях *in vitro* установлено следующее.

1. В результате цитокиновой индукции CD11b⁺-клеток генерируются преимущественно M-MDSC, но не PMN-MDSC, и практически не детектируется уровень Arg1.

2. Gd в концентрациях 2 и 10 мкг/мл повышает процентное содержание M-MDSC в культурах клеток.

3. Gd повышает процентное содержание MDSC, экспрессирующих IDO (10 мкг/мл).

4. В физиологической концентрации (2 мкг/мл) Gd модулирует цитокиновый профиль CD11b⁺-клеток, подавляя продукцию IL-19, IL-26 и TWEAK/TNFSF12, а в сверхфизиологической концентрации (10 мкг/мл) – продукцию IFN- α 2 и IL-26.

Таким образом, фетоплацентарные белки способны непосредственно регулировать генера-

цию MDSC, что в условиях беременности способствует формированию иммунной толерантности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-29-04055 “Изучение роли гликоделина (PP14, PAEP) в регуляции ключевых факторов иммунной толерантности в контексте его потенциального применения в трансплантологии” и темы НИОКТР 124020500027-7 (Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проводили в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Изыскания также были одобрены комитетом по этике Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь, Россия (IRB00010009) от 15 февраля 2022 г., протокол № 15. Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Заморина С.А., Тимганова В.П., Бочкова М.С., Шардина К.Ю., Ужвиук С.В., Храмов П.В., Кропанева М.Д., Раев М.В. 2021. Роль гликоделина в регуляции дифференцировки миелоидных супрессорных клеток. Мед. иммунология. Т. 21. № 4. С. 603 (Zamorina S.A., Timganova V.P., Bochkova M.S., Shardina K.Yu., Uzhviuk S.V., Khramtsov P.V., Kropaneva M.D., Raev M.V. 2021. The role of glycodelin in the regulation of differentiation of myeloid-derived suppressor cells. Meditsinskaya Immunologiya. V. 23. P. 641). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROG-2209>
- Тимганова В.П., Шардина К.Ю., Бочкова М.С., Ужвиук С.В., Усанина Д.И., Заморина С.А. 2023. Влияние трофобластического β 1-гликопротеина на дифференцировку миелоидных супрессорных клеток. Мед. иммунология. Т. 25. № 3. С. 513. (Timganova V.P., Shardina K.Yu., Bochkova M.S., Uzhviuk S.V.,

- Usanina D.I., Zamorina S.A. 2023. Effect of pregnancy-specific β 1-glycoprotein on myeloid-derived suppressor cell differentiation. *V. 25. P. 513*.
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOP-2838>
- Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., Bianchi R., Orabona C., Spreca A., Fioretti M.C., Puccetti P. 2002. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell. Death. Differ. V. 9. P. 1069*. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401073>
- Gantt S., Gervasi A., Jaspan H., Horton H. 2014. The role of myeloid-derived suppressor cells in immune ontogeny. *Front. Immunol. V. 5. P. 1*.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00387>
- Halttunen M., Kämäräinen M., Koistinen H. 2000. Glycodelin: a reproduction-related lipocalin. *Biochim. Biophys. Acta. Protein Struct. Mol. Enzymol. V. 1482. P. 149*.
[https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00158-8](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00158-8)
- Köstlin-Gille N., Gille C. 2020. Myeloid-derived suppressor cells in pregnancy and the neonatal period. *Front. Immunol. V. 11*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584712>
- Lam K. K., Chiu P. C., Lee C., Pang R.T., Leung C.O., Koistinen H., Seppala M., Ho P.C., Yeung W.S. 2011. Glycodelin-A protein interacts with siglec-6 protein to suppress trophoblast invasiveness by down-regulating extracellular signal-regulated kinase (ERK)/c-Jun Signaling Pathway. *J. Biol. Chem. V. 286. P. 37118*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.233841>
- Li K., Shi H., Zhang B., Ou X., Ma Q., Chen Y., Shu P., Li D., Wang Y. 2021a. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Sig. Transduct. Target. Ther. V. 6. P. 362*.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00670-9>
- Li W.X., Xu X.H., Jin L.P. 2021b. Regulation of the innate immune cells during pregnancy: an immune checkpoint perspective. *J. Cell. Mol. Med. V. 25. P. 10362*.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.17022>
- Lim H.X., Kim T.S., Poh C.L. 2020. Understanding the differentiation. expansion. recruitment and suppressive activities of myeloid-derived suppressor cells in cancers. *Int. J. Mol. Sci. V. 21. P. 3599*.
<https://doi.org/10.3390/ijms21103599>
- Ostrand-Rosenberg S., Sinha P., Figley C., Long R., Park D., Carter D., Clements V.K. 2017. Frontline Science: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) facilitate maternal-fetal tolerance in mice. *J. Leukoc. Biol. V. 101. P. 1091*. <https://doi.org/10.1189/jlb.1HI1016-306RR>
- Rieber N., Gille C., Köstlin N., Schäfer I., Spring B., Ost M., Spieles H., Kugel H.A., Pfeiffer M., Heining V., Alkhaled M., Hector A., Mays L., Kormann M., Zundel S., Fuchs J., Handgretinger R., Poets C.F., Hartl D. 2013. Neutrophilic myeloid-derived suppressor cells in cord blood modulate innate and adaptive immune responses. *Clin. Exp. Immunol. V. 174. P. 45*.
<https://doi.org/10.1111/cei.12143>
- Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. 2010. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol. V. 63. P. 601*.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>
- Santegoets K.C.M., Gielen P.R., Büll C., Schulte B.M., Kers-Rebel E.D., Küsters B., Bossman S.A.J.F.H., Ter Laan M., Wesseling P., Adema G.J. 2019. Expression profiling of immune inhibitory Siglecs and their ligands in patients with glioma. *Cancer. Immunol. Immunother. V. 68. P. 937*. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02332-w>
- Savasan Z.A., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Xu Y., Dong Z., Kim C.J., Hassan S.S. 2012. Interleukin-19 in fetal systemic inflammation. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. V. 25. P. 995*.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2011.605917>
- Shardina K., Timganova V., Bochkova M., Uzhviyuk S. 2023. Generation of human myeloid-derived suppressor cells from CD11b⁺ cells *in vitro*. In: Isaeva E., Rocha Á. (eds) *Science and Global Challenges of the 21st Century – Innovations and Technologies in Interdisciplinary Applications*. Perm Forum 2022. Lect. Not. in Netw. and Syst. 622. Springer. Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-28086-3_49
- Timganova V.P., Shardina K.Yu., Bochkova M.S., Uzhviyuk S.V., Usanina D.I., Zamorina S.A. 2023. Effect of pregnancy-specific β 1-glycoprotein on myeloid-derived suppressor cell differentiation. *Med. Immun. (Russia). V. 25. P. 513*.
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOP-2838>
- Uchida H., Maruyama T., Nishikawa-Uchida S., Miyazaki K., Masuda H., Yoshimura Y. 2013. Glycodelin in reproduction. *Reprod. Med Biol. V. 12. P. 79–84*.
<https://doi.org/10.1007/s12522-013-0144-2>
- Vijayan M., Lee C-L., Chiu P.C.N., Lee K.F. 2018. Glycodelin-A polarized human macrophages exhibit characteristics and functions similar to decidual macrophages. *Am. J. of Reprod. Immun. V. 80. P. 81*.
https://doi.org/10.1111/aji.55_12984
- Weng J., Couture C., Girard S. 2003. Innate and adaptive immune systems in physiological and patholog. pregn. biology. *V. 12. P. 402*.
<https://doi.org/10.3390/biology12030402>
- Wiley S.R., Cassiano L., Lofton T., Davis-Smith T., Winkles J.A., Lindner V., Liu H., Daniel T.O., Smith C.A., Fanslow W.C. 2001. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity. V. 15. P. 837*.
[https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(01\)00232-1](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(01)00232-1)

THE ROLE OF GLYCODELIN IN THE CONVERSION OF CD11b⁺ CELLS TO MDSC AND THE REGULATION OF THEIR FUNCTIONAL ACTIVITY

K. Yu. Shardina^{a, *}, S. A. Zamorina^{a, b}, M. S. Bochkova^{a, b},
V. P. Timganova^a, S. V. Uzhviyuk^a, M. B. Raev^{a, b}

^a*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Division of the Russian Academy of Sciences —
Branch of Perm State Research Center, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia*
^b*Perm State National Research University, Perm, Russia*

*e-mail: Shardinak@gmail.com

The amniotic variant of glycodelin (Gd) has pronounced immunomodulatory properties and is involved in the formation of immune tolerance during pregnancy. The role of recombinant Gd at physiological (0.2 and 2 µg/ml) and superphysiological (10 µg/ml) concentrations in regulating the differentiation and functional activity of human myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) was investigated in vitro. MDSCs were generated from CD11b⁺ peripheral blood cells of healthy donors by two-step induction (IL-1β + GM-CSF and then lipopolysaccharide (LPS)). The effect of Gd on the content of polymorphonuclear MDSC (PMN-MDSC) and monocytic MDSC (M-MDSC), intracellular expression of indoleamine 2.3-dioxygenase (IDO), arginase-1 (Arg1), and cytokine profile in cell cultures was investigated. In general, the transformation of CD11b⁺ cells into MDSCs exhibits the following characteristics: as a result of cytokine induction, predominantly M-MDSCs but no PMN-MDSCs are formed and Arg1 expression is virtually undetected. Gd was found to increase the number of M-MDSCs at concentrations of 2 and 10 µg/ml. Gd was found not to affect Arg1 expression but increased the percentage of MDSCs expressing IDO (10 µg/ml). Gd also modulated the cytokine profile of CD11b⁺ cells by suppressing the production of IL-19, IL-26 and TWEAK/TNFSF12 at a physiological concentration of 2 µg/ml and the production of IFN-α2 and IL-26 at a supraphysiological concentration. Thus, the role of Gd in the conversion of CD11b⁺ cells to MDSCs was examined under conditions of cytokine induction in vitro.

Keywords: arginase 1, glycodelin immune tolerance, indoleamine 2.3-dioxygenase, cell culture, myeloid suppressor cell, cytokine