

Миелоидные супрессорные клетки у пациентов с аксиальным спондилоартритом при различных вариантах терапии

А.Ю. Моренкова¹, Т.В. Тыринова¹, А.В. Федорова², М.А. Тихонова¹, Н.А. Ильина¹,
О.А. Чумасова¹, А.З. Сизиков¹, Е.Р. Черных¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14
²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»
630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

¹Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14
²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

Контакты: Моренкова Анастасия Юрьевна,
morenkovasp@yandex.ru
Contacts:
Anastasiia Morenkova,
morenkovasp@yandex.ru

Поступила 23.02.2024
Принята 16.04.2024

Цель исследования — оценка содержания субпопуляций миелоидных супрессорных клеток (МС) и их супрессорного потенциала у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), а также анализ изменения анализируемых показателей на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов с аксСпА, получающих терапию 1-й линии (нестероидные противовоспалительные препараты ±сульфасалазин/метотрексат), и 44 сопоставимых по полу и возрасту донора. Восьми пациентам впервые инициирована терапия ГИБП (ингибиторами фактора некроза опухоли α и интерлейкина 17). Оценку циркулирующих гранулоцитарных МС (Г-МС), моноцитарных МС (М-МС) и МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС), а также экспрессию ингибиторных молекул (PDL1, Arg-1 и IDO) проводили методом проточной цитометрии.

Результаты. Пациенты с аксСпА характеризовались повышенным содержанием Г-МС ($p < 0,01$), которое проявлялось при высокой активности заболевания. Отсутствие внеаксиальных проявлений ассоциировалось с сочетанием повышенного содержания Г-МС и Р-МС ($p < 0,05$). У пациентов с внеаксиальными проявлениями выявлено изолированное повышение Г-МС ($p < 0,05$), тогда как наличие коксита сопровождалось повышением числа Г-МС и М-МС ($p < 0,05$). При низкой активности регистрировалось изолированное повышение количества М-МС ($p = 0,045$). Больные характеризовались сниженной экспрессией большинства изучаемых супрессорных молекул в МС. У пациентов без вовлеченности периферических суставов отмечалась сниженная экспрессия PDL1 и IDO в Г-МС и Р-МС ($p < 0,05$), а также Arg-1 — в Р-МС и М-МС ($p < 0,05$). При внеаксиальных проявлениях (в том числе и при коксите) регистрировалось наиболее критичное снижение экспрессии всех трех ингибиторных молекул в М-МС. Высокая активность аксСпА ассоциировалась со снижением PDL1⁺ Г-МС и Р-МС ($p < 0,05$), а также Arg-1- и IDO-экспрессирующих М-МС ($p < 0,05$). При низкой активности большая часть анализируемых показателей статистически значимо не отличалась от донорских значений, за исключением сниженного количества Arg-1⁺ М-МС ($p = 0,04$). Лечение ГИБП приводило к снижению содержания Г-МС у 75% пациентов до значений, схожих с донорскими.

Заключение. Несмотря на снижение супрессорного потенциала МС, пациенты, получающие терапию 1-й линии, при высокой активности аксСпА характеризуются повышенным количеством Г-МС, тогда как для низкой активности характерно изолированное повышение числа М-МС. При этом назначение ГИБП блокирует накопление Г-МС.

Ключевые слова: миелоидные супрессорные клетки, аксиальный спондилоартрит, генно-инженерные биологические препараты, аргиназа-1, индоламин-2,3 диоксигиназа, PDL1

Для цитирования: Моренкова АЮ, Тыринова ТВ, Федорова АВ, Тихонова МА, Ильина НА, Чумасова ОА, Сизиков АЭ, Черных ЕР. Миелоидные супрессорные клетки у пациентов с аксиальным спондилоартритом при различных вариантах терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):300–308.

MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF THERAPY

Anastasiia Yu. Morenkova¹, Tamara V. Tyrinova¹, Anastasia V. Fedorova², Marina A. Tikhonova¹,
Nadezhda A. Ilina¹, Oksana A. Chumasova¹, Alexey E. Sizikov¹, Elena R. Chernykh¹

Aim — to evaluate myeloid-derived suppressor cell (MDSC) subset counts and their suppressor potential in axial spondyloarthritis (axSpA) patients, as well as to analyze changes in the studied parameters in biological therapy (BT).

Materials and methods. The study included 50 axSpA patients receiving 1st line therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs ±sulfasalazine/methotrexate) and 44 age- and sex-related healthy donors. Eight patients were initiated with BT (TNFα or IL-17 inhibitors). Peripheral blood granulocytic (G-MDSC), monocytic (M-MDSC) MDSCs, early-stage differentiation MDSCs (E-MDSC), and inhibitory molecule expression (PDL1, Arg-1, and IDO) were evaluated by flow cytometry.

Results. The axSpA patients were characterized by increased G-MDSC counts ($p < 0.01$), particularly manifested with high disease activity. Axial manifestation was associated with a combination of increased G-MDSC and E-MDSC numbers ($p < 0.05$). The extra-axial group showed an isolated increase in G-MDSC ($p < 0.05$), whereas coxitis was associated with an increase in both G-MDSC and M-MDSC ($p < 0.05$). Low activity was associated with an isolated M-MDSC increase ($p = 0.045$). Patients had reduced expression of majority of the studied suppressor molecules in MDSCs. Axial manifestation was characterized by a decreased expression of PDL1 and IDO in G-MDSCs and E-MDSCs ($p < 0.05$), as well as Arg-1 in E-MDSCs and M-MDSCs ($p < 0.05$). Patients with extra-axial manifestations (including coxitis) exhibited the most significant reduction in the expression of all three inhibitory molecules in M-MDSCs. High activity was associated with a decrease in PDL1⁺ G-MDSCs and E-MDSCs ($p < 0.05$), as well as Arg-1- and IDO-expressing M-MDSCs ($p < 0.05$). In low disease activity, most of the analyzed parameters did not differ significantly from donor

values, with the exception of a reduced Arg-1⁺ M-MDSC frequency ($p=0.04$). BT reduced G-MDSC counts in 75% of patients to levels comparable to those of healthy donors.

Conclusion. Despite the reduced suppressor potential of MDSCs, patients undergoing first-line therapy with high activity demonstrated increased G-MDSC counts, while low activity axSpA was characterized by an isolated increase in M-MDSCs. The BT administration blocked G-MDSC accumulation

Key words: myeloid-derived suppressor cells, axial spondyloarthritis, biological therapy, arginase-1, indolamine-2,3-dioxygenase, PDL1

For citation: Morenkova AY, Tyrtinova TV, Fedorova AV, Tikhonova MA, Ilina NA, Chumasova OA, Sizikov AE, Chernykh ER. Myeloid-derived suppressor cells in axial spondyloarthritis patients with different types of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):300–308 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-300-308

Введение

Основным проявлением аксиального спондилоартрита (аксСпА) является воспалительная боль в спине, обусловленная хроническим воспалительным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, что приводит к деструкции суставных поверхностей с последующей избыточной пролиферацией костной ткани, а также формированием анкилозов при длительном течении патологического процесса. Кроме того, при аксСпА могут страдать периферические суставы и энтезисы, а также присутствовать характерные внесуставные проявления в виде иридоциклита, воспалительных заболеваний кишечника, поражения кожи и др. Вышеперечисленные проявления аксСпА наносят существенный ущерб качеству жизни пациентов, приводят к ранней инвалидизации, что вместе с очень высокой стоимостью лечения обуславливает непрерывный научный поиск в области механизмов развития аксСпА с целью обнаружения новых терапевтических мишеней, а также маркеров-предикторов эффективности терапии.

Развитие аксСпА обусловлено сложным взаимодействием генетических факторов, факторов окружающей среды, микробиома кишечника и биомеханического стресса, приводящего к развитию aberrantного воспалительного ответа [1]. При этом важную роль в патогенезе аксСпА играют дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунного ответа и активация различных провоспалительных факторов [1]. Так, в периферической крови больных аксСпА повышен уровень интерлейкина (ИЛ) 17, увеличено количество ИЛ17-продуцирующих клеток, изменено соотношение Т-хелперов (Th, T helper) 1 и Th2 в пользу первых, а также снижено количество регуляторных Т-клеток (Treg) [2]. При этом появляется все больше доказательств того, что в патогенезе аксСпА доминирующую роль играют клетки врожденного иммунитета, среди которых особое место в регуляции иммунного ответа отводят миелоидным супрессорным клеткам (МС) [3]. Количество МС повышается при патологиях, сопровождающихся хроническим воспалением, в том числе при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях [4].

МС представляют собой популяцию незрелых клеток, обладающих выраженной супрессорной активностью в отношении клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета, однако главной мишенью МС являются Т-лимфоциты [5]. Наряду с продукцией растворимых медиаторов, включая ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), активные формы кислорода и т. д., супрессорная активность МС опосредуется различными ферментами и ингибиторными молекулами. Среди них ключевыми в реализации супрессорной активности являются аргиназа-1 (Arg-1) и индуцируемая синтаза оксида

азота, способные снижать во внеклеточном микроокружении концентрацию аргинина, необходимого для пролиферации и функционирования Т-лимфоцитов [5]. Также МС через экспрессию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) участвуют в метаболизме триптофана, повышая уровень его токсических метаболитов, что приводит к угнетению функций Т-клеток [6]. Кроме того, МС через мембранно-связанный лиганд рецептора программируемой клеточной гибели (PDL1, programmed death-ligand 1) индуцируют апоптоз и анегрию Т-лимфоцитов, экспрессирующих ингибиторный рецептор PD1 [7].

У человека выделяют три субпопуляции МС: МС ранней стадии дифференцировки (Р-МС), моноцитарные МС (М-МС) и гранулоцитарные МС (Г-МС), отличающиеся как фенотипически, так и ведущими механизмами иммуносупрессии. Для Г-МС в большей степени описана экспрессия Arg-1 и продукция пероксинитрита, реактивных форм кислорода, простагландина E2, тогда как для М-МС — экспрессия чек-пойнт молекулы PDL1, продукция оксида азота (NO) и иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β [5].

С точки зрения супрессорного потенциала МС можно было бы предположить, что данные клетки должны играть позитивную роль при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях. Ряд исследований, проведенных при ревматоидном артрите (РА), подтвердили это предположение [8]. Однако при сахарном диабете 1-го типа и системной красной волчанке (СКВ) был выявлен дефект супрессорной активности МС или, наоборот, прямая корреляция содержания МС с количеством Th17 и уровнем ИЛ-17 в периферической крови [9, 10]. Изучение роли МС при аксСпА на сегодняшний день ограничивается единичными исследованиями, которые не позволяют сделать однозначные выводы [11, 12]. Кроме того, остается неясным, как содержание МС изменяется на фоне терапии аксСпА, прежде всего на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), мишенями для которых служат провоспалительные цитокины. В настоящем исследовании мы оценили содержание трех субпопуляций МС и их супрессорный потенциал (по экспрессии ингибиторных молекул) у пациентов с аксСпА, получающих терапию 1-й линии, а также динамику анализируемых показателей после назначения ГИБП.

Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов с аксСпА (34 мужчины и 16 женщин в возрасте от 19 до 70 лет), проходившие обследование и лечение на базе клинико-иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ). Диагностика аксСпА проводилась

в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. и/или критериями аксСпА ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) 2009 г. Все пациенты длительно получали терапию 1-й линии – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в непрерывном режиме и, в случае наличия внеаксиальных и/или внесуставных проявлений, сульфасалазин ($n=14$) или метотрексат ($n=6$). Полная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Контрольную группу составили 44 сопоставимых по полу и возрасту здоровых донора. Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИФКИ (протокол заседания № 1 от 09.02.2021).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=50$)

Параметры	Значения
Пол, n (%)	
Мужчины	34 (68)
Женщины	16 (32)
Возраст (лет), $M \pm SD$	41,2 \pm 10,9
Длительность заболевания (лет), $M \pm SD$	13,3 \pm 8,7
Стадии аксСпА, n (%)	
Нерентгенологическая	3 (6)
Развернутая	26 (52)
Поздняя	21 (42)
Наличие внеаксиальных проявлений, n (%)	
Без внеаксиальных проявлений	13 (26)
С внеаксиальными проявлениями, в том числе:	37 (74)
с периферическим артритом	31 (88,8)
с энтезитами	25 (67,6)
с дактилитами	1 (2,7)
HLA-B27-статус, n (%)	
Позитивный	36 (72)
Негативный	13 (26)
н/д	1 (2)
Индексы активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]	
ASDAS _{CO3}	2,94 [2,54; 4,0]
ASDAS _{CRP}	3,28 [2,5; 4,06]
BASDAI	5,0 [3,3; 6,2]
Активность, n (%)	
Низкая/умеренная (ASDAS \leq 2,1)	10 (20)
Высокая/очень высокая (ASDAS \geq 2,1)	40 (80)
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,0; 6,3]
Увеит (+), n (%)	15 (30)
Коксит (+), n (%)	18 (36)

Примечание: аксСпА – аксиальный спондилоартрит; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CO3 – скорость оседания эритроцитов; CRP – С-реактивный белок; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; увеит (+) – наличие активного увеита/увеитов анамнезе; коксит (+) – наличие активного коксита/кокситов анамнезе; н/д – нет данных

Мононуклеарные клетки (МНК) из периферической крови выделяли стандартно методом центрифугирования цельной гепаринизированной венозной крови в градиенте плотности фиколла-верографина ($\rho=1,077$).

Лизис эритроцитов по необходимости проводили раствором BD Pharm Lyse™ в соответствии с инструкцией производителя (BD Biosciences, США). Относительное содержание Г-МС (Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁺), М-МС (CD14⁺HLA-DR^{low/-}) и Р-МС (Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁻) оценивали методом проточной цитометрии с использованием анти-Lineage Cocktail 1 (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56; FITC, BD Biosciences), анти-CD14 (FITC, BD Biosciences), анти-CD33 (PerCP-Cy5.5, BD Biosciences, США), анти-CD66b (APC, BioLegend, США), анти-HLA-DR (FITC, Сорбент, Россия; APC-Cy7, BD Biosciences, США; PerCP, BD Biosciences, США) моноклональных антител. Оценку МС проводили по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями V. Bronte и соавт. [13] с использованием параметров прямого (FSC, forward scatter) и бокового (SSC, side scatter) светорассеяния, при этом в область гейтирования включали регион МНК (лимфоциты и моноциты; регион P1). Для оценки количества Г-МС и Р-МС в регионе P1 исследовали популяцию клеток, негативных по экспрессии линейных маркеров и HLA-DR. Далее в регионе Lin⁺HLA-DR⁻-клеток оценивали распределение клеток по экспрессии CD33 и CD66b. Регион CD33⁺CD66b⁺-клеток относили к Г-МС, регион CD33⁺CD66b⁻-клеток – к Р-МС. Относительное содержание Г-МС и Р-МС вычисляли как долю (%) клеток с фенотипом Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁺ и Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁻ соответственно среди МНК. Для оценки количества М-МС из региона P1 анализировали распределение CD14 и HLA-DR и клетки с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} относили к М-МС. Анализ проводили после накопления не менее 10 000 событий в регионе Lin⁺HLA-DR⁻-клеток при оценке Г-МС и Р-МС или в регионе CD14⁺HLA-DR^{low/-}-клеток при оценке М-МС.

Абсолютное количество МС рассчитывали по формуле: [относительное количество МС \times количество МНК ($\times 10^9$ /л)] / 100%, – и представляли в виде $\times 10^9$ /л или $\times 10^6$ /мл.

Экспрессию PDL1 на МС оценивали, используя PE-меченные anti-PDL1 моноклональные антитела (BD PharMingen, США), среди Г-МС, Р-МС и М-МС согласно стандартной методике для определения поверхностных антигенов. Для оценки внутриклеточной экспрессии Arg-1 и IDO МНК инкубировали с флуорохром-конъюгированными моноклональными антителами к Г-МС, Р-МС и М-МС согласно стандартной методике для определения поверхностных антигенов, описанной выше. Далее проводили процедуру пермеабиллизации клеток, используя коммерческий набор растворов для фиксации/пермеабиллизации Transcription Factor Buffer Set (Becton Dickinson, США) и PE-конъюгированные анти-Arginase-1 (BD PharMingen, США) или PE-конъюгированные анти-IDO (BD PharMingen, США) моноклональные антитела. Относительное количество МС, экспрессирующих Arg-1, IDO и PDL1, оценивали среди клеток с фенотипом Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁺, Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁻, CD14⁺HLA-DR^{low/-}. В качестве негативного контроля использовали изотипические антитела, конъюгированные с аналогичными флуорохромами.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Данные представлены в виде медианы (Ме) и [25-го; 75-го перцентилей]. Для выявления статистически значимых различий сравниваемых показателей использовали непараметрический

U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции Спирмена (Rs). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из рисунка 1, у пациентов с аксСпА было выявлено более чем двукратное повышение относительного и абсолютного количества Г-МС ($p=0,0002$ и $p=0,005$ соответственно). Кроме того, пациенты характеризовались выраженным трендом к повышению относительного количества М-МС ($p=0,07$). Содержание Р-МС у больных аксСпА было сопоставимо с донорскими значениями.

Согласно данным однофакторного анализа, такие факторы, как пол, возраст, HLA-B27-статус, стадия заболевания не оказывали влияния на содержание Г-МС при аксСпА. В то же время отмечалась выраженная тенденция к увеличению количества М-МС и Р-МС у больных старше 40 лет (F-критерий – 3,28; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,86–3,10; $p=0,08$ и F-критерий – 2,98; 95% ДИ: 0,97–1,69; $p=0,09$ соответственно).

Как известно, аксСпА характеризуется клиническим полиморфизмом. У части пациентов наблюдается поражение только крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, тогда как у некоторых пациентов имеются внеаксиальные проявления болезни, такие как энтезиты, дактилиты, периферический артрит. В связи с этим был проведен анализ содержания МС в зависимости от клинической симптоматики.

Согласно полученным данным (рис. 2А), относительное и абсолютное количество Г-МС было статистически значимо повышено как при наличии внеаксиальных проявлений, так и при их отсутствии ($p < 0,05$ для всех показателей). Содержание М-МС не зависело от клинических проявлений и статистически значимо не различалось между группами пациентов. В то же время относительное и абсолютное содержание Р-МС, сопоставимое с донорскими значениями в общей группе больных, у пациентов без внеаксиальных проявлений было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой доноров ($p=0,05$ и $p=0,03$ соответственно), а также по сравнению с пациентами с внеаксиальными проявлениями ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

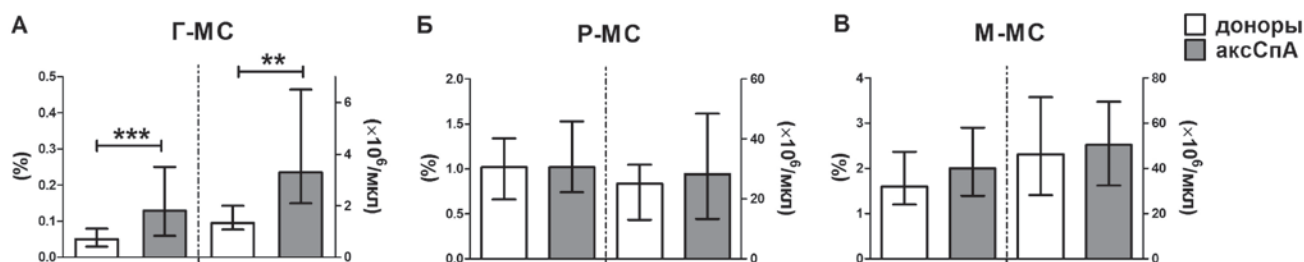


Рис. 1. Содержание миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Представлено относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС) (А), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) (Б) и моноцитарных МС (М-МС) (В) у больных аксСпА и здоровых доноров. Здесь и далее данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

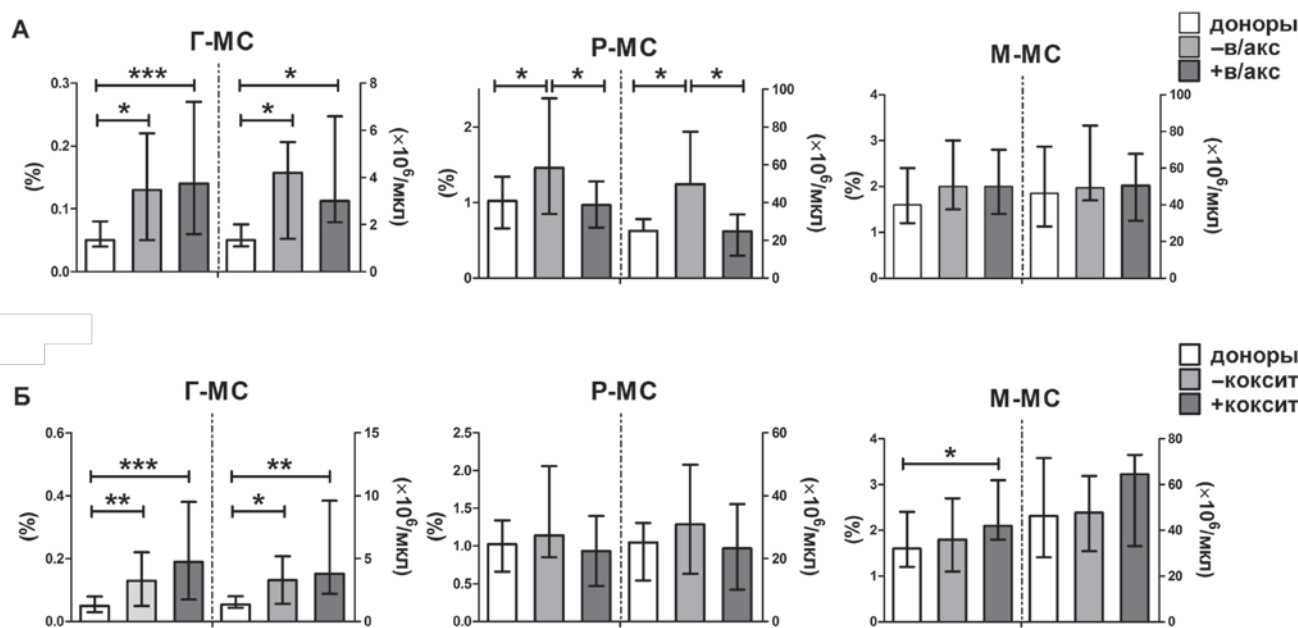


Рис. 2. Содержание миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных с различными клиническими формами аксиального спондилоартрита (аксСпА). Представлено относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) и моноцитарных МС (М-МС) у здоровых доноров и больных аксСпА с наличием (–в/акс) и отсутствием (+в/акс) внеаксиальных проявлений (А), а также с наличием (+коксит) или отсутствием (–коксит) коксита (Б)

Поскольку коксит является фактором неблагоприятного прогноза при аксСпА, мы проанализировали содержание субпопуляций МС у больных в зависимости от наличия или отсутствия поражения тазобедренных суставов. Как видно из рисунка 2Б, для пациентов, страдающих кокситом, было характерно повышенное относительное количество М-МС в сравнении с донорами ($p=0,01$), тогда как содержание Г-МС было одинаково повышенным у больных с кокситом и без коксита ($p=0,003$ и $p=0,0006$ – для относительного количества, $p=0,03$ и $p=0,003$ – для абсолютного количества соответственно).

Далее мы проанализировали содержание МС в зависимости от активности заболевания. Активность аксСпА в рутинной клинической практике определяется с помощью ряда индексов, часть из которых учитывают клинические проявления болезни (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)), а при расчете других используются также и лабораторные показатели воспаления ($ASDAS_{CO3}$ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score и определением скорости оседания эритроцитов), $ASDAS_{CRP}$ ($ASDAS$ с определением уровня С-реактивного белка)). Для удобства все пациенты, у которых $ASDAS_{CO3}$ и/или $ASDAS_{CRP}$ были ниже 2,1, были отнесены к подгруппе с низкой активностью, тогда как пациенты с вышеуказанными индексами на уровне 2,1 и выше определялись как имеющие высокую активность заболевания.

Большая часть пациентов (40 из 50; 80%) характеризовалась высокой активностью. Именно у этой категории пациентов было выявлено статистически значимое почти трехкратное повышение относительного абсолютного количества Г-МС по сравнению с донорами ($p=0,0001$ и $p=0,003$ соответственно; рис. 3). У пациентов с низкой активностью было выявлено повышение процентного содержания М-МС по сравнению с донорскими значениями ($p=0,045$), которое, как было показано выше, в общей группе пациентов носило характер тренда.

Учитывая выявленную ассоциацию содержания МС с вовлеченностью периферических суставов, стоит отметить, что больные с высокой и низкой активностью были сопоставимы по частоте внеаксиальных проявлений ($p=0,94$). При высокой активности коксит регистрировался в 28%, а при низкой – в 30% случаев.

Относительное и абсолютное количество Г-МС прямо коррелировало с BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ($R_s=0,326$; $p=0,04$ и $R_s=0,308$; $p=0,047$ соответственно). Кроме того, слабая корреляция регистрировалась между относительным количеством Г-МС и BASDAI ($R_s=0,292$; $p=0,057$). Для Р-МС и М-МС

статистически значимых корреляционных взаимосвязей не было выявлено.

Для определения супрессорного потенциала на следующем этапе мы изучили экспрессию Arg-1, IDO и PDL1 в субпопуляциях МС. Как видно из рисунка 4А, больные характеризовались сниженной экспрессией большинства изучаемых супрессорных молекул в МС. Так, статистически значимое снижение по сравнению с донорами было установлено для Г-МС, экспрессирующих PDL1 ($p=0,01$). Наименее низкое количество PDL1⁺ Г-МС было у пациентов, не имеющих поражения периферического скелета ($p=0,006$ по сравнению с донорами; рис. 4Б). Аналогично, снижение содержания Arg-1- и IDO-экспрессирующих Г-МС, выявленное в общей группе пациентов на уровне тренда, было также характерно только для пациентов, не имеющих поражения периферических суставов ($p=0,11$ и $p=0,017$ соответственно; рис. 4Б).

В популяции М-МС у пациентов было выявлено статистически значимо сниженное по сравнению с донорами количество Arg-1- и IDO-экспрессирующих клеток ($p=0,00002$ и $p=0,0007$ соответственно) независимо от внеаксиальных проявлений (рис. 4А, Б). Однако в отличие от Г-МС, наиболее критичное снижение экспрессии этих молекул в популяции М-МС наблюдалось у пациентов, имеющих внеаксиальные проявления.

В популяции Р-МС статистически значимое снижение экспрессии супрессорных молекул в общей группе пациентов по сравнению с донорами было выявлено только для PDL1 ($p=0,03$; рис. 4А). При этом, как и для Г-МС, доля PDL1-экспрессирующих Р-МС у пациентов без внеаксиальных проявлений была статистически значимо снижена по сравнению с донорами ($p=0,03$; рис. 4Б), тогда как при наличии признаков поражения периферического скелета эти изменения были на уровне тренда ($p=0,11$). Несмотря на то, что количество Arg-1⁺ и IDO⁺ Р-МС среди пациентов было сопоставимо или статистически значимо не отличалось от донорских значений, у пациентов без поражения периферических суставов доля этих клеток была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями в подгруппе пациентов с внеаксиальными проявлениями ($p=0,02$ и $p=0,02$ соответственно). Количество IDO-экспрессирующих Р-МС у пациентов с отсутствием внеаксиальных проявлений было также ниже и по сравнению с донорами ($p=0,02$).

При оценке влияния поражения тазобедренного сустава на супрессорный потенциал МС было выявлено статистически значимое снижение количества Arg-1- и IDO-экспрессирующих М-МС по сравнению

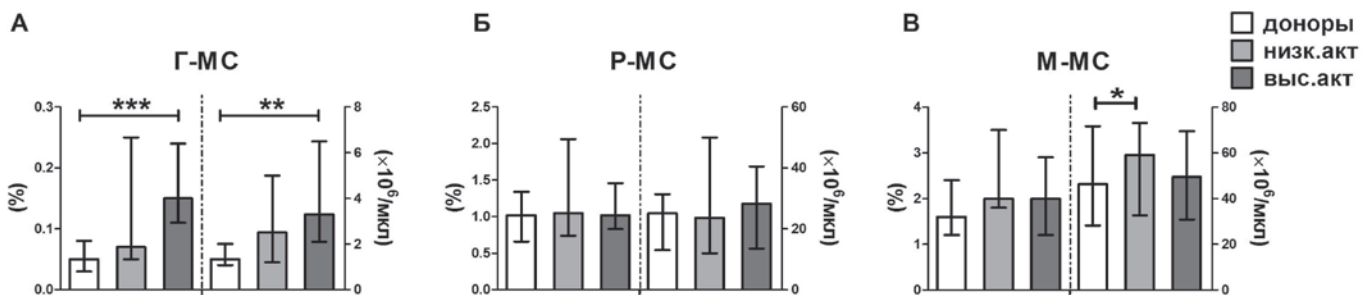


Рис. 3. Содержание миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных с различной степенью активности аксиального спондилоартрита (аксСпА). Представлено относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС) (А), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) (Б) и моноцитарных МС (М-МС) (В) у здоровых доноров и больных аксСпА с низкой (низк. акт.) и высокой (выс. акт.) активностью

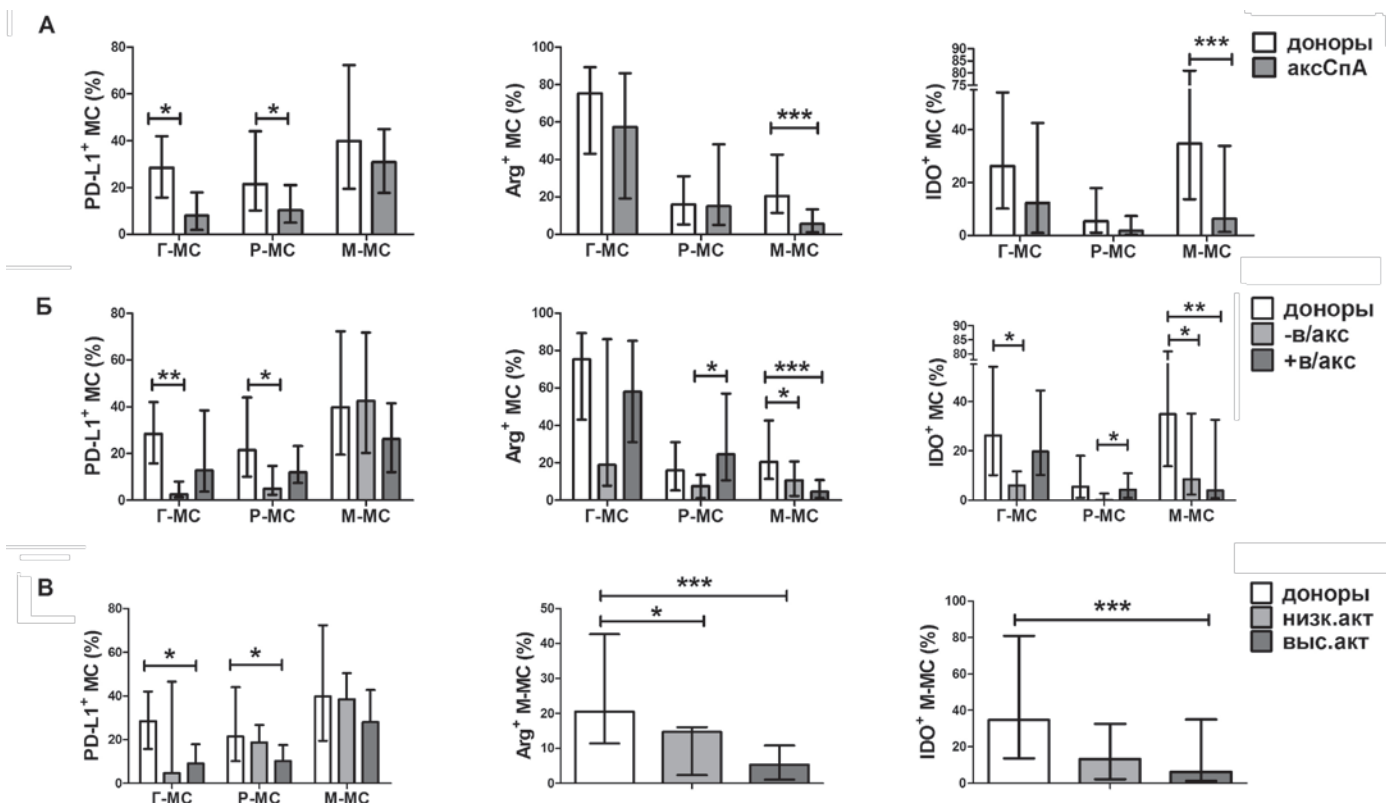


Рис. 4. Экспрессия ингибиторных молекул миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Представлено относительное содержание PDL1-, Arg-1- и IDO-экспрессирующих гранулоцитарных МС (Г-МС), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) и моноцитарных МС (М-МС) у здоровых доноров и больных аксСпА в общей группе (А), в зависимости от наличия или отсутствия внеаксиальных проявлений (Б), а также в зависимости от активности заболевания (В)

с донорами независимо от наличия коксита (для всех показателей $p < 0,05$). В то же время пациенты, не имеющие коксита, характеризовались сниженным количеством Г-МС и Р-МС, экспрессирующих PDL1 (Me – 8,0%, Me доноров – 28,5%, $p = 0,008$ – для PDL1⁺ Г-МС; Me – 7,2%, Me доноров – 21,5%, $p = 0,01$ – для PDL1⁺ Р-МС).

Анализ экспрессии супрессорных молекул в зависимости от активности заболевания (рис. 4В) показал, что высокая активность ассоциировалась со снижением экспрессии большинства супрессорных молекул в МС. У пациентов с высокой активностью по сравнению с донорами была статистически значимо снижена экспрессия PDL1 в Г-МС ($p = 0,01$) и Р-МС ($p = 0,01$). Кроме того, при высокой активности, несмотря на сопоставимое с донорами содержание М-МС, мы обнаружили статистически значимое почти 4–5-кратное снижение количества Arg-1- и IDO-экспрессирующих М-МС ($p = 0,00002$ и $p = 0,0009$ соответственно), а также на уровне тренда умеренное снижение М-МС, экспрессирующих PDL1 ($p = 0,15$).

Для пациентов с низкой активностью большая часть анализируемых показателей статистически значимо не отличалась от донорских значений. Однако для этой группы пациентов также было характерно снижение по сравнению с донорами доли Arg-1-экспрессирующих М-МС ($p = 0,04$), оно было менее выраженным, чем при высокой активности, а также снижение на уровне тренда относительного количества М-МС, экспрессирующих IDO ($p = 0,08$).

Проведенный корреляционный анализ показал обратную зависимость между экспрессией супрессорных молекул в МС и параметрами активности аксСпА,

а также индексом BASFI. Так, количество PDL1-позитивных Р-МС обратно коррелировало с уровнем СРБ ($R_s = -0,431$; $p = 0,02$) и BASFI ($R_s = -0,557$; $p = 0,002$). Для М-МС была выявлена обратная зависимость между Arg-1⁺-клетками и ASDAS_{CO2} ($R_s = -0,347$; $p = 0,03$), а также между PDL1⁺-клетками и BASDAI ($R_s = -0,371$; $p = 0,04$).

На следующем этапе мы проанализировали, как лечение ГИБП может влиять на содержание МС при аксСпА. 9 пациентам, включенным в исследование, была инициирована терапия ГИБП (ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) или ИЛ-17). 8 из них продемонстрировали стабильный ответ на лечение через 12 недель (табл. 2). 1 пациент был исключен из анализа, поскольку

Таблица 2. Динамика показателей активности аксиальным спондилоартритом на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

Показатели	До назначения ГИБП	После 12 недель лечения ГИБП	<i>p</i>
СОЭ, мм/ч	20,5 [13,5; 47,5]	12,0 [4,0; 15,0]	0,058
СРБ, г/л	12,7 [3,5; 24,65]	2,0 [1,35; 4,05]	0,03
ASDAS _{CO2}	3,07 [2,22; 3,99]	1,76 [1,25; 1,90]	0,01
ASDAS _{СРБ}	2,76 [2,24; 3,90]	1,59 [1,53; 1,84]	0,003
BASDAI	4,15 [3,05; 6,20]	2,2 [1,55; 2,70]	0,009
BASFI	3,0 [1,6; 5,1]	1,5 [0,9; 2,75]	0,16

Примечание: параметры представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей]; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

характеризовался отсутствием ответа на проводимую терапию ГИБП через 12 недель (на фоне терапии не снижались индексы BASDAI, ASDAS_{COЭ}, ASDAS_{CPБ}).

Как видно из таблицы 3, через 12 недель после назначения ГИБП у большинства пациентов (у 6 из 8; 75%) исходно высокое относительное содержание Г-МС снижалось в среднем почти в 10 раз до значений, схожих с донорскими, и даже ниже (до назначения ГИБП Ме – 0,35%, после 12 недель лечения ГИБП Ме – 0,036%). Двое пациентов с исходно низким количеством Г-МС (0,01% и 0,03%), продемонстрировали отсутствие изменений (П. 3) или увеличение (П. 4) числа Г-МС на фоне терапии.

Относительное и абсолютное количество М-МС и Р-МС после 12 недель лечения ГИБП статистически значимо не отличалось от их содержания до назначения терапии (данные не приведены).

Анализ экспрессии супрессорных молекул в МС выявил возрастание количества Arg-1-экспрессирующих МС, однако наиболее близкие к статистической значимости изменения были среди Arg-1⁺ Г-МС (Ме увеличилась с 74,0 [39,6; 83,4] до 94,6 [78,0; 97,5]%; $p=0,11$). Кроме того, через 12 недель после начала лечения ГИБП экспрессия Arg-1 в М-МС (18,3 [7,1; 22,8]%) приближалась к донорским значениям (20,5 [11,4; 42,7]%), а в Г-МС и Р-МС даже превышала таковые (94,6 [78,0; 97,5] и 75,3 [43,0; 89,4]%, $p=0,07$ – для Г-МС; 43,0 [39,2; 45,6] и 16,0 [5,3; 31,0]%, $p=0,15$ – для Р-МС).

Количество IDO- и PDL1-экспрессирующих МС за 12 недель терапии существенно не менялось, сохранялось сниженное содержание IDO⁺ Г-МС и IDO⁺ М-МС в сравнении с донорами (5,4 [1,1; 6,7] и 26,3 [10,2; 54,0]%, $p=0,04$ – для Г-МС; 1,1 [0,6; 9,0] и 34,8 [13,7; 81,0]%, $p=0,004$ – для М-МС).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило оценить содержание трех субпопуляций МС и их супрессорный потенциал на основе экспрессии ингибиторных молекул у больных аксСпА, получающих терапию 1-й линии (НПВП ± сульфасалазин/метотрексат), а также отследить динамику изменений МС в ответ на ГИБП. При использовании терапии 1-й линии общей чертой пациентов с аксСпА независимо от клинической формы являлось повышенное содержание Г-МС, которое в большей степени регистрировалось при высокой активности заболевания. В свою очередь, клинический фенотип аксСпА дополнительно ассоциировался с изменениями содержания двух других субпопуляций МС. Так, пациенты с изолированным аксиальным поражением вместе с повышенным количеством Г-МС характеризовались увеличением числа Р-МС. У пациентов с внеаксиальными проявлениями при наличии коксита повышение содержания Г-МС сопровождалось повышенным количеством М-МС, тогда как при поражении других периферических суставов было выявлено только увеличение числа Г-МС. При низкой активности регистрировалось изолированное повышение количества М-МС. При использовании ГИБП у большей части пациентов на фоне снижения активности аксСпА исходно повышенное количество Г-МС снижалось до контрольных значений.

В литературе имеются единичные сообщения о субпопуляциях МС при аксСпА, согласно которым у больных, в том числе на фоне терапии, сохраняется повышенное

Таблица 3. Динамика содержания гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

№ пациента	Единицы	До назначения ГИБП	После 12 недель лечения ГИБП	Препарат
1	%	2,44	0,06	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	78,6	1,7	
2	%	0,13	0,01	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	2,6	0,3	
3	%	0,01	0,01	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	0,15	0,13	
4	%	0,03	0,52	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	0,4	9,1	
5	%	0,33	0,0	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	7,9	0,08	
6	%	0,37	0,07	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	7,8	1,8	
7	%	0,42	0,16	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	13,9	6,2	
8	%	0,12	0,01	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	3,3	0,3	

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-17 – интерлейкин 17

количество Г-МС и М-МС [11, 12]. При этом число М-МС позитивно коррелирует с показателями активности аксСпА (BASDAI, COЭ, CPБ) [11]. Однако ранее не изучалась роль Р-МС при аксСпА, а также не учитывались такие клинические особенности, как наличие коксита.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии связи содержания отдельных субпопуляций МС у пациентов, получающих терапию 1-й линии, с фенотипом и активностью аксСпА, что может указывать на различную роль Г-МС, Р-МС и М-МС в патогенезе заболевания.

Поскольку индукторами дифференцировки МС служат факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и провоспалительные медиаторы (ФНО-α, ИЛ-17 и др.), обнаруженное нами повышенное количество Г-МС при высокой активности аксСпА на фоне терапии 1-й линии может отражать, с одной стороны, экспансию незрелых клеток миелоидного ряда в условиях выраженного воспалительного процесса, а с другой стороны – запуск компенсаторных механизмов, направленных на подавление воспаления. Так, например, на модели рассеянного склероза (РС) показано, что по мере нарастания симптомов экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита возрастает количество Г-МС, достигая максимальных значений на пике заболевания, а в фазе разрешения снижается до исходного уровня [7]. При этом адаптивный перенос Г-МС мышам снижает выраженность воспалительного процесса в центральной нервной системе, подавляет экспансию аутореактивных Т-клеток, пролиферацию Th1- и Th17-клеток. Зачастую количество МС прямо коррелирует с показателями активности аутоиммунного заболевания [11, 14].

В нашем исследовании мы не обнаружили выраженных корреляций между индексами активности аксСпА и содержанием МС, за исключением связи между

относительным количеством Г-МС и индексом функционального статуса BASFI, а также на уровне слабо выраженной связи — с индексом BASDAI. В то же время мы впервые продемонстрировали, что Г-МС, несмотря на увеличение их числа, характеризуются статистически значимо сниженной экспрессией PDL1 при высокой активности аксСпА. Снижение содержания PDL1⁺ Г-МС регистрировалось также и в группе пациентов с низкой активностью аксСпА, однако в этой группе оно не достигало статистической значимости. О важной роли PDL1 в реализации супрессорных свойств Г-МС свидетельствуют данные М. Иоанноу и соавт. [7], показавших, что Г-МС при РС ингибируют *in vitro* пролиферацию аутологических Т-лимфоцитов, в том числе через PDL1-зависимый механизм, а блокирование этого пути частично отменяет супрессорную активность Г-МС. В этом аспекте можно предположить дефектность PDL1-опосредованной супрессорной активности Г-МС при аксСпА. С другой стороны, в условиях хронического воспаления Г-МС, подобно другим субпопуляциям МС, могут вместо супрессорной функции проявлять провоспалительную активность, что продемонстрировано при СКВ и воспалительных заболеваниях кишечника [10, 15]. В этом случае Г-МС характеризуются повышенной экспрессией провоспалительных факторов (CCR1, субъединицы NADPH-оксидазы gp91phox), а также способностью усиливать пролиферацию аутологических Т-клеток *in vitro*.

Для пациентов с низкой активностью характерно изолированное повышение содержания М-МС, что может свидетельствовать об их участии в ограничении воспалительных реакций. По данным ряда авторов, М-МС обладают большей иммуносупрессорной активностью, чем Г-МС [16]. При изучении пациентов с аутоиммунной патологией показано, что повышенный уровень М-МС может быть предиктором более благоприятного течения РС и ассоциируется с менее выраженным неврологическим дефицитом [17]. Однако повышенное содержание М-МС мы также обнаружили у пациентов с кокситом. При этом в обоих случаях наблюдалось схожее снижение экспрессии Arg-1 и IDO в М-МС, что в целом было характерно для всей группы пациентов. Стоит отметить, что часть пациентов (30%) с кокситом составляли группу больных с низкой активностью. На основе этих данных, а также данных о повышенном количестве Г-МС при высокой активности аксСпА можно предположить, что такой фактор, как активность заболевания, действительно играет важную роль с точки зрения экспансии МС независимо от клинической формы. Кроме того, нами были выявлены обратные корреляционные связи доли Arg-1⁺ М-МС и PDL1⁺ М-МС с показателями активности (ASDAS_{CO3} и BASDAI соответственно), что может указывать на возможное снижение супрессорного потенциала М-МС при высокой активности аксСпА.

Характерно, что в группе с внеаксиальными проявлениями повышенное содержание М-МС и Г-МС отмечалось только у пациентов с кокситом, тогда как при поражении других периферических суставов возрастание числа Г-МС не сопровождалось увеличением количества М-МС. В этом аспекте можно предположить, что повышение содержания М-МС у пациентов с кокситом связано с вовлеченностью данной субпопуляции МС в механизмы поражения тазобедренных суставов, в том числе за счет повышенного остеокластогенеза, а сниженная экспрессия Arg и IDO в этих клетках свидетельствует о дефекте супрессорного потенциала М-МС при аксСпА. Это предположение подтверждается данными других исследователей.

Так, показано, что МС, прежде всего М-МС, могут дифференцироваться в остеокласты, а количество М-МС коррелирует с развитием костных эрозий при РА (с уровнем маркеров деструкции кости β-CTX и TRAP5b) [18]. С учетом полученных данных нельзя исключать и переключение активности МС с противовоспалительной на провоспалительную и остелитическую.

Популяция Р-МС на сегодняшний день остается малоизученной. Интересным результатом нашего исследования стало обнаружение повышенного количества Р-МС у больных, не имеющих внеаксиальных проявлений. Поскольку на момент исследования в эту группу входили пациенты с высокой активностью и большой длительностью аксСпА, можно предположить, что Р-МС участвуют в ограничении и стабилизации клинических симптомов при аксСпА. При этом, поскольку повышенное количество Г-МС и Р-МС у пациентов без внеаксиальной симптоматики сопровождалось сниженной экспрессией ингибиторных молекул в этих клетках, накопление данных субпопуляций МС может являться компенсаторным механизмом на фоне сниженного супрессорного потенциала. В то же время при наличии внеаксиальных проявлений изменения экспрессии супрессорных молекул в Г-МС и Р-МС были менее критичными.

Одним из ограничений нашего исследования явилось отсутствие группы нелеченых или впервые выявленных пациентов, что позволило бы точнее оценить вклад МС в иммунопатогенез аксСпА, а также выяснить, каким образом достижение ремиссии на фоне терапии 1-й линии ассоциируется с изменениями МС. С другой стороны, важнейшей частью стратегии медикаментозного лечения при аксСпА являются ГИБП, назначение которых позволяет быстро снизить активность, замедлить рентгенологическое прогрессирование и улучшить качество жизни пациентов. В связи с этим второй частью нашей работы явилось изучение влияния ГИБП на МС у больных аксСпА, в результате чего было продемонстрировано снижение исходно повышенного содержания Г-МС после 12 недель терапии у большинства ответивших пациентов. Индивидуальный анализ экспрессии супрессорных молекул в МС показал тенденцию к увеличению экспрессии Arg-1 во всех субпопуляциях МС, что, по-видимому, имеет большое значение с точки зрения регуляции воспаления. В литературе отсутствуют данные о влиянии ГИБП на МС при аксСпА. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке крови коррелирует с количеством МС [11, 12], что может свидетельствовать о возможном участии этих цитокинов в рекрутировании МС при аксСпА. Кроме того, провоспалительные цитокины, участвующие в персистенции воспаления, способствуют экспансии незрелых миелоидных клеток, активируя в них экспрессию специфических генов [19]. Соответственно, если в условиях воспаления МС потенциально могут проявлять провоспалительную активность, то антицитокиновые ГИБП, ингибируя внеклеточные цитокин-опосредованные сигнальные пути, могут блокировать накопление МС при аксСпА, а также участвовать в переключении провоспалительной активности МС на противовоспалительную/иммуносупрессорную.

Таким образом, полученные данные впервые продемонстрировали, что ГИБП оказывают влияние на содержание циркулирующих МС и могут быть потенциальными индукторами экспрессии супрессорных молекул в МС, что имеет большое значение с точки зрения ингибирования воспалительного ответа при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь содержания МС и их супрессорного потенциала с клиническим полиморфизмом и показателями активности аксСпА, а также позволило оценить количественные и фенотипические изменения МС в ответ на терапию ГИБП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с аксСпА, получающие препараты 1-й линии, при высокой активности заболевания характеризуются повышенным содержанием Г-МС, тогда как для низкой активности характерно изолированное увеличение числа М-МС. При этом лечение ГИБП, уменьшая активность аксСпА, снижает исходно повышенное содержание Г-МС до контрольных значений, что позволяет рассматривать Г-МС как потенциальный биомаркер

активности аксСпА и эффективности проводимой терапии. Однако для построения прогностической модели требуются дальнейшие исследования.

Работа выполнена в рамках государственного задания FGMN 0415-2021-0004 и FGMN 0415-2024-0011.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van de Sande MGH, Elewaut D. Pathophysiology and immunological basis of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(3):101897. doi: 10.1016/j.berh.2023.101897
- Wang C, Liao Q, Hu Y, Zhong D. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):250-256. doi: 10.3892/etm.2014.2046
- Vanaki N, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Role of innate immune system in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:130-143. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.097
- Pawelec G, Verschoor CP, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: Not only in tumor immunity. *Front Immunol*. 2019;10:1099. doi: 10.3389/fimmu.2019.01099
- Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(1):3-8. doi: 10.1158/2326-6066
- Yu J, Du W, Yan F, Wang Y, Li H, Cao S, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J Immunol*. 2013;190(7):3783-3797. doi: 10.4049/jimmunol.1201449
- Ioannou M, Alissafi T, Lazaridis I, Deraos G, Matsoukas J, Gravanis A, et al. Crucial role of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in the regulation of central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*. 2012;188(3):1136-1146. doi: 10.4049/jimmunol.1101816
- Jiao Z, Hua S, Wang W, Wang H, Gao J, Wang X. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlated negatively with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):85-90. doi: 10.3109/03009742.2012.716450
- Whitfield-Larry F, Felton J, Buse J, Su MA. Myeloid-derived suppressor cells are increased in frequency but not maximally suppressive in peripheral blood of type 1 diabetes mellitus patients. *Clin Immunol*. 2014;153(1):156-164. doi: 10.1016/j.clim.2014.04.006
- Ji J, Xu J, Zhao S, Liu F, Qi J, Song Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells contribute to systemic lupus erythematosus by regulating differentiation of Th17 cells and Tregs. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(16):1453-1467. doi: 10.1042/CS20160311
- Liu YF, Zhuang KH, Chen B, Li PW, Zhou X, Jiang H, et al. Expansion and activation of monocytic-myeloid-derived suppressor cell via STAT3/arginase-I signaling in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):168. doi: 10.1186/s13075-018-1654-4
- Wu J, Lu AD, Zhang LP, Zuo YX, Jia YP. [Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;40(1):52-57 (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010
- Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Gretchen TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun*. 2016;7:12150. doi: 10.1038/ncomms12150
- Wu H, Zhen Y, Ma Z, Li H, Yu J, Xu ZG, et al. Arginase-1-dependent promotion of TH17 differentiation and disease progression by MDSCs in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2016;8(331):331ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.aae0482
- Kontaki E, Boumpas DT, Tzardi M, Mouzas IA, Papadakis KA, Verginis P. Aberrant function of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in experimental colitis and in inflammatory bowel disease (IBD) immune responses. *Autoimmunity*. 2017;50(3):170-181. doi: 10.1080/08916934.2017.1283405
- Soler DC, Young AB, Fiessinger L, Galimberti F, Debanne S, Groft S, et al. Increased, but functionally impaired, CD14(+) HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cells in psoriasis: A mechanism of dysregulated T cells. *J Invest Dermatol*. 2016;136(4):798-808. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.036
- Ortega MC, Lebrón-Galán R, Machín-Díaz I, Naughton M, Pérez-Molina I, García-Arocha J, et al. Central and peripheral myeloid-derived suppressor cell-like cells are closely related to the clinical severity of multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2023;146(2):263-282. doi: 10.1007/s00401-023-02593-x
- Chen S, Guo C, Wang R, Feng Z, Liu Z, Wu L, et al. Monocytic MDSCs skew Th17 cells toward a pro-osteoclastogenic phenotype and potentiate bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2409-2420. doi: 10.1093/rheumatology/keaa625
- Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(3):208-220. doi: 10.1016/j.it.2016.01.004

Моренкова А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0980-1157>

Тыринова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7987-2017>

Федорова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3285-0568>

Тихонова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2366-1667>

Ильина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>

Чумасова О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-6392>

Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>

Черных Е.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-6279>