

6-бөлім  
**ИММУНОЛОГИЯ**

---

Раздел 6  
**ИММУНОЛОГИЯ**

---

Section 6  
**IMMUNOLOGY**

<sup>1</sup>Абдолла Н.,  
<sup>1</sup>Перфильева Ю.В., <sup>1</sup>Остапчук Е.О.,  
<sup>1</sup>Оскольченко И.А.,  
<sup>2</sup>Красноштанов В.К.,  
<sup>3</sup>Северова Е.А., <sup>3</sup>Поминова Н.М.,  
<sup>3</sup>Денисов Ю.Д., <sup>1</sup>Беляев Н.Н.

<sup>1</sup>М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Қазақстан, Алматы қ.

<sup>2</sup>Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан, Алматы қ.

<sup>3</sup>Онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан, Алматы қ.

**Тәжірибелік  
созылмалы  
қабыну кезіндегі миелоидық  
супрессорлық жасушалар**

Миелоидты супрессорлық жасушалар (MDSC) тышқандарда CD11b және Gr-1 жасушалық маркерлерінің экспрессиясы бойынша анықталған, цитотоксикалық Т-лимфоциттер мен NK-жасушалардың ісікке қарсы белсенділіктерін төмендетуге қабілетті, миеломоноцитарлық бағыттағы (нейтрофилдер және моноциттер) гемопозтикалық бастапқы өзіндік гетерогенді популяция. Біз MDSC феномені ісік процесінде бірегей болмайды, қайта оның алдында болатын және онкогенезді белгілі деңгейде белсендендіретін созылмалы қабыну патогенезімен байланысты деп жорамалдаймыз. Жұмыстың мақсаты болып созылмалы қабынудың өзіндік классикалық моделі тышқандардағы адьювант артриттің даму динамикасындағы MDSC субпопуляциясын цитофлуориметриялық зерттеу. Біз толық адьювант Фрейдпен әсер етілген, CD-1 линиялы тышқандардың артқы аяқтарындағы созылмалы қабынудың дамуының 2- аптасының соңына қарай, көкбаурындағы екі MDSC фракцияларының (M және G ) екі еседен көп жоғарлауы болатынын және ол 4-аптаның соңына дейін сақталатынын анықтадық. Бұдан басқа әртүрлі зерттеу мерзімінде CD184, CD195 және CD62L молекулаларын экспрессиялайтын CD11b+Gr-1+ жасушалар үлесі айтарлықтай жоғарлағаны белгілі болды. Бұл қабыну процесіне MDSC қатысатынын және олардың қабыну ошағына осы молекулалар көмегімен жылжитынын көрсетеді.

**Түйін сөздер:** созылмалы қабыну, MDSC, ағынды цитометрия, Эрлих ісігі, адьювант артрит.

<sup>1</sup>Abdolla N.,  
<sup>1</sup>Perfilyeva Yu.V., <sup>1</sup>Ostapchuk Ye.O.,  
<sup>1</sup>Oskolchenko I.A.,  
<sup>2</sup>Krasnoshtanov V.K.,  
<sup>3</sup>Severova E.A., <sup>3</sup>Pominova N.M.,  
<sup>3</sup>Denisov Yu.D., <sup>1</sup>Belyaev N.N.

<sup>1</sup>Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Kazakhstan, Almaty,

<sup>2</sup>Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Kazakhstan, Almaty,

<sup>3</sup>Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Kazakhstan, Almaty

**Myeloid derived suppressor  
cells in experimental chronic  
inflammation**

Myeloid derived suppressor cells (MDSC) are a heterogenic population of hematopoietic progenitors of myelomonocytic branch, identified by expression of CD11b and Gr-1, and an ability to inhibit antitumor activity of NK and T cell. We suggested that MDSC phenomenon is not a prerogative of cancer process and is linked to pathogenesis of chronic inflammation, which precedes and to a certain extent induces carcinogenesis. The purpose of this work was a cytofluorimetric analysis of MDSC subsets in mice with adjuvant arthritis, a classic model of experimental chronic inflammation. We found that by the second week of chronic inflammation, induced in hind limbs of CD-1 mice by administration of complete Freund's adjuvant, both spleen MDSC fractions (M and G) were increased twofold, compared to intact mice, the increase persisted until forth week. An increase in MDSCs, expressing molecules of adhesion/chemotaxis (CD184, CD195, CD62L) was found at different times of investigation. Results suggest that chronic inflammation induces an increase in MDSC as well as their ability to migrate into the site of inflammation.

**Key words:** Chronic inflammation, MDSC, flow cytometry, Ehrlich carcinoma, adjuvant arthritis.

<sup>1</sup>Абдолла Н.,  
<sup>1</sup>Перфильева Ю.В.,  
<sup>1</sup>Остапчук Е.О.,  
<sup>1</sup>Оскольченко И.А.,  
<sup>2</sup>Красноштанов В.К.,  
<sup>3</sup>Северова Е.А., <sup>3</sup>Поминова Н.М.,  
<sup>3</sup>Денисов Ю.Д., <sup>1</sup>Беляев Н.Н.

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, Казахстан, г. Алматы,

<sup>2</sup>Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Казахстан, г. Алматы,

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Казахстан, г. Алматы

**Миелоидные супрессорные  
клетки при экспериментальном  
хроническом воспалении**

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) представляют собой гетерогенную популяцию гемопозитических предшественников миеломоноцитарного ряда, идентифицированную у мышей по экспрессии клеточных маркеров CD11b и Gr-1, обладающих способностью угнетать противоопухолевую активность NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Мы предположили, что феномен MDSC не является прерогативой опухолевого процесса и связан с патогенезом хронического воспаления, которое предшествует и, в известной степени, индуцирует онкогенез. Целью работы явилось цитофлуориметрическое исследование различных субпопуляций MDSC у мышей в динамике развития адьювантного артрита, представляющего собой классическую модель экспериментального хронического воспаления. Мы установили, что уже к концу 2-й недели развития хронического воспаления в задней конечности мышей линии CD-1, индуцированного полным адьювантом Фрейнда, происходило более чем двукратное увеличение уровня обеих фракций MDSC (M и G) в селезенке, которое сохранилось к концу 4-й недели. Кроме того, было обнаружено значительное увеличение доли CD11b+Gr-1+ MDSC, экспрессирующих молекулы адгезии/хемотаксиса CD184, CD195 и CD62L, на разных сроках исследования. Таким образом, можно заключить, что хроническое воспаление индуцирует повышение уровня MDSC и их способности мигрировать в очаг воспаления.

**Ключевые слова:** хроническое воспаление, MDSC, проточная цитометрия, карциномы Эрлиха, адьювант артрит.

<sup>1</sup>М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты,  
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

<sup>2</sup>Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты,  
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

<sup>3</sup>Онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты,  
Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

\*E-mail: Nurshat777@mail.ru

## ТӘЖІРИБЕЛІК СОЗЫМАЛЫ ҚАБЫНУ КЕЗІНДЕГІ МИЕЛОИДЫҚ СУПРЕССОРЛЫҚ ЖАСУШАЛАР

### Кіріспе

Қазіргі уақытта қартаюмен байланысты аурудың ішінде жүрек-қан тамырлар ауруы, қатерлі ісік, Альцгеймер ауруы, Паркинсон ауруы, артрит, диабет, семіру [1] сияқты ерекшеленгендердің морфологиялық негізі созылмалы қабыну болып саналады [2]. Ол созылмалы ауруларға алып келетін, ұлпалық зақымдалу процесстерін активтендіретін, хемокиндер, цитокиндер, арахидон қышқыл метаболиттері және бос радикалдардың түзілуі нәтижесінде пайда болады [3-5].

Созылмалы қабынудың механизімі іс жүзінде, морфологиялық көрнісінде мастоциттер, нейтрофилдер және макрофагтар орталық орынды иеленетін өткір қабынудың механизімінен өзгешеленеді. Аяқталмаған өткір қабыну жағыдайында себебтері бойынша толық анықталмаған, бірақ негізгі қатысушылары Т-лимфоциттер, макрофагтар және фибробластар болатын созылмалы қабыну дамиды. Өзара бұл жасушалар қабыну аймағында бір мезгілде қатысу феноменін құрайтын қабындырғыш (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8) [6] және қабынуға қарсы (IL-10, IL-1RA, IL-27, TGF $\beta$ ) [7, 8, 9, 10,] цитокиндерімен ұзақ уақытқа жалғасатын қабыну процесін тудырады.

Біз бұл процесстегі маңызды себебті буынды рөлге адамдарда CD14+HLA-DR-/low маркерлері, тышқандарда CD11b және Gr-1 жасушалық маркерлерінің экспрессиясы бойынша анықталған, миеломоноцитарлық бағыттағы (макрофагтар, нейтрофилдер және дендриттік жасушалар) гемопэтикалық бастапқы өзіндік гетерогенді популяция миелоиды супресорлық жасушалар (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC) деп аталатын жасушалар қатысуы мүмкін деп жорамалдаймыз [11-14]. Қалыпты кезде бұл жасушалар көп мөлшерде жілік кемігінде байқалғанмен, көкбауыр мен перифериялық қанда негізінен анықталмаған. Жануарларда ісік процесінде олардың саны өседі, сонымен бірге ісіктің стромасында, ісікке қарсы иммунитеттің әлсіреуі мен сәйкес келеді (CTL, NK-жасушаларының ісікке қарсы активтілігінің төмендеуі). MDSC кейбір қосымша маркерлерінің болуы және ядро формасы бойынша:

моноцитарлы (M-MDSC) және гранулоцитарлы (G-MDSC) екі субпопуляцияға бөлінеді.

Тышқандар көкбауырында MDSC деңгейінің жоғарлауын тек қана ісіктің өсуінде ғана емес, өкпенің созылмалы туберкулез инфекциясы және бауырдың инфекция вирусы [15, 16], сонымен қатар, семіру кезінде де байқалған [17]. Паразитарлы немесе саңырауқұлақты инфекциямен байланысқан созылмалы қабыну да, MDSC активтілігінің күшейуіне алып келетіні көрсетілді [18, 19]. Біз MDSC феноменін ісік процесінде бірегей болмайды, қайта оның алдында болатын және онкогенезді белгілі деңгейде белсендендіретін созылмалы қабыну патогенезімен байланысты деп жорамалдаймыз. Ал MDSC жасушаларымен жұмыс жасау әдістерін жетілдіруде морфологиялық негізі созылмалы қабыну болып табылатын тышқандардағы Эрлих ісік моделін қолдандық. Бұл ісігінің өсуіне MDSC қатысуы зерттелмеген.

Жұмыстың мақсаты болып созылмалы қабынудың өзіндік классикалық моделі тышқандарындағы адьювант артриттің даму динамикасындағы MDSC субпопуляциясын цитофлуориметриялық зерттеу.

### Зерттеу материалдары мен әдістері

#### *Қолданылған жануарлар*

Ісік процессін моделдеу үшін ҚР ДМ Онкология және радиология ҒЗИ вивариясында ұсталған салмақтары 20-25 г СВА линиялы аталық тышқандар қолданылды. Адьювант артрит моделдеу ҚР ДМ Кардиология және ішік аурулар ҒЗИ конвенциональды вивария жағындайында ұсталған салмақтары 26-28 г CD1 линиялы аутбред тышқандарда жүргізілді. Лабораториялық жануарлармен болған барлық зерттеу жұмыстары, жануарларды қоғау, зерттеу және ғылыми мақсаттар үшін қолдану бойынша Европалық конвенция қабылдаған ережелерге сәйкес стандартты процедураға негізделген көпшілік мақұлдаған жануарлармен жұмыс этикалық нормасына сәйкес істелді [20].

#### *Ісік процессін моделдеу*

Ісік моделін алу үшін Эрлих ісік жасушалары жабайы ақ тышқандардың құрсақ қуысына залалсызданған физиологиялық ерітіндіде 5-10 млн./мл жасушалық суспензияны енгізу арқылы көшірлді. 10-15 күннен кейін асцитті сұйықтық шприц көмегімен алынып, ол жасушалар 1000 об./мин 10 мин центрифугаланды, сосын физиологиялық ерітіндіде суспензияланып СВА линиялы тышқандардың тері астына 500 мың

/0,5 мл де Эрлих ісік жасушалары енгізілді [21]. 1-3 аптадан кейін тышқандардан хирургиялық жолмен көкбауыры мен тері асты ісігі алынды. Көкбауыры көкбаур мононуклеар жасушаларын суспензиясын алу үшін қолданылды Ісіктің салмағы электрондық таразы арқылы май ұлпалары тазаланғанан кейін өлшенді.

#### *Адьювант артритті моделдеу*

Адьювант артрит сынақ тобындағы тышқандарға (12 бас) 0,1 мл толық адьювант Фрейндті ("Sigma-Aldrich", АҚШ) арты аяғының табан ұлтаның астына 100 мкл ден бір рет енгізу арқылы тудырылды. Бақылау тобындағы тышқандарға адьювант Фрейндтің орнына физиологиялық ертінді енгізілді. 2 және 4 аптадан кейін тышқандардың көкбауыры хирургиялық жолмен алынып (әр топта 6 жануар) көкбаур мононуклеар жасушаларын алу үшін қолданылды.

#### *Көкбауыр мононуклеарлық жасушалар суспензиясын алу*

Сынақ және бақылау тобындағы тышқандардан хирургиялық жолмен алынған көкбаур айнек гомогенизатор көмегімен гомогенизацияланды. Алынағн жасушалық суспензия 20°C -та 1450 g кезінде 1,083 г/мл гистопак тығыздық градиентінде 20 мин бойы центрифугаланды (3k-30, Sigma, Германия). Сақина түрінде бөлектелген мононуклеар жасушалар фракциясы 300 g кезінде 10 мин бойы центрифугаланды және натрий фосфатты буферде (phosphate-buffered saline-PBS) суспензияланды.

#### *Ағынды иммуоцитофлуориметрия*

Жасушалар фенотипі ағынды иммуоцитофлуориметрия көмегімен CD-маркерлерін анықтау жолымен бағаланды. Бұл үшін жасушалар суспензиясы фикоэритрин (PE), флуоресцеин-изотиоцианат (FITC) немесе Перидинин-хлорофилл белк (PerCP) таңбаларымен белгіленген CD-маркерлерге қарсы моноклональды антиденемен өндіруші фирмалар (BD Biosciences, АҚШ немесе Milenyi Biotec, Германия) хаттамасына сәйкес өңделді. Алынған жасуша препараттары ағынды цитометр (FACS Calibur, BD Biosciences, АҚШ) арқылы өткізілді және антиденемен байланысқан жасушалар үлесі сонымен бірге әр маркердің орташа интенсивті флуоресценциясы бағаланды.

#### *Мәліметтерді статистикалық өңдеу*

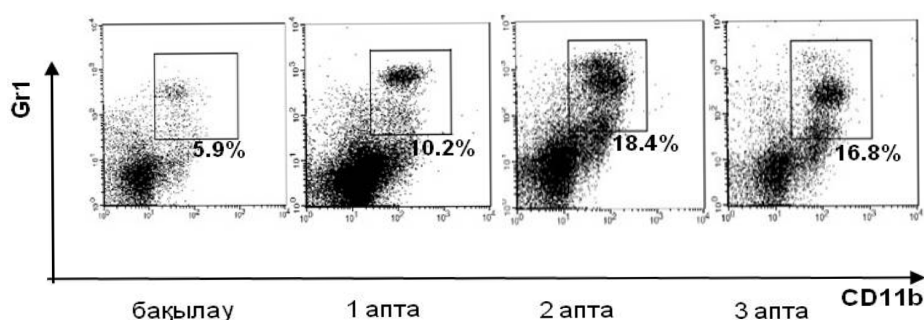
Алынған мәліметтер математикалық статистика әдістерімен қолданбалы программалар t-Студент критериасы (Ттест), арифметикалық орташа мәнді есептеу (M) және стандарты ауытқу (SD) Microsoft Excel қолданбалы программаларын қолданып компьютерде өңделді.

Екі орташа шамалардың айырмашылығы  $P \leq 0,05$  мәнділік деңгейінде анық есептеді. Есептеулер (Т-тест) үшін Excel 2010 және StatPlus Professional 2007 қолданбалы программалары қолданылды.

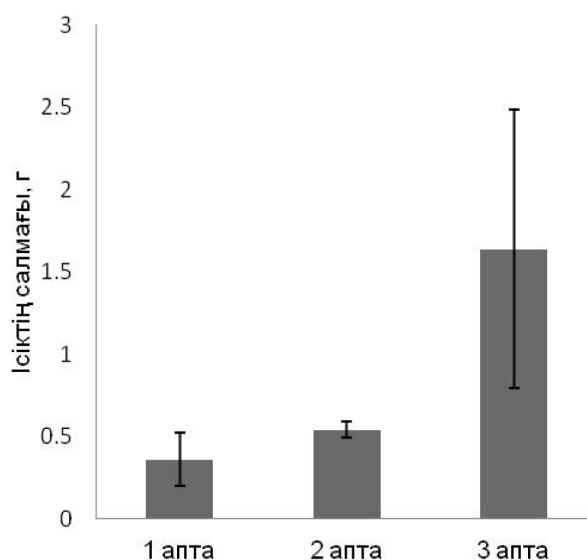
### Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Морфологиялық негізі созылмалы қабыну болатын Эрлих ісігі кезіндегі MDSC жасуша құрамының өзгерісін және оның ісік салмағына тәуелділігі зерттелді. Апта сайын әр топта 5 тышқаннан үш апта бойы хирургиялық жолмен

көкбауры мен ісігі алынды және ісік ұлпасының салмағы өлшенді, сонымен қатар ағынды цитофлуориметрия көмегімен көкбауырдағы мононуклеар жасушалар құрамындағы CD11b+Gr-1+ (MDSC) фенотипті жасушалар саналды (сурет 1). Бақылау динамикасында (Эрлих ісік жасушаларын енгізгеннен кейінгі 1-, 2-, 3-аптадан соң) ісік салмағының артуы байқалды (сурет 2). Сонымен қатар бақылау тобындағы тышқандармен салыстырғанда сынақ тобындағы тышқандардың көкбауырындағы MDSC үлесінің көбейетіні анықталды (сурет 3).



1-сурет – Бақылау және Эрлих ісігі бар тышқандар көкбауырындағы MDSC жалпы пулының репрезентация мәліметтері



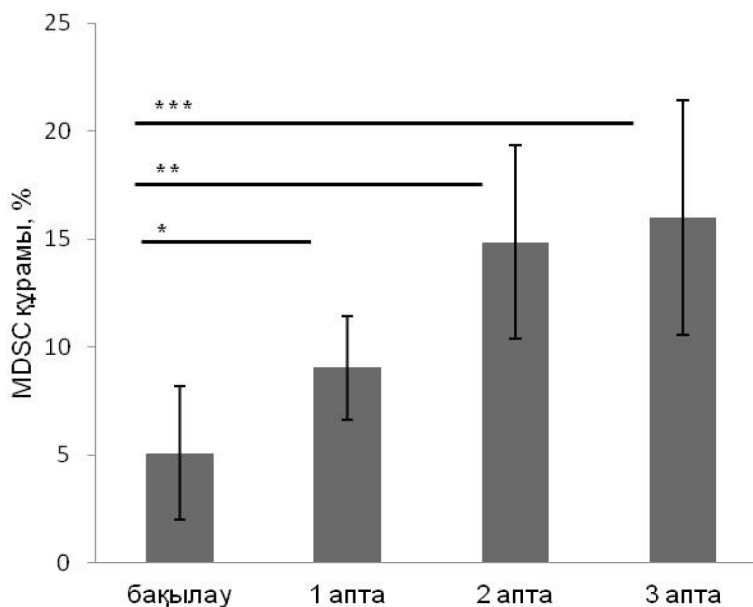
2-сурет – Ісік салмағының өзгеріс динамикасы

СВА линиялы тышқандардағы Gr-1<sup>+</sup>CD11b MDSC деңгейінің жоғарлаумен жақсы арақатынаста болатын тері асты Эрлих ісігі өсіу моделінде бекітілген MDSC фенотипикалық бағалауға жарамды ағынды цитометрия әдісі негізінде созылмалы қабынудың өзіндік классикалық моделі

адьювант артритт кезінде MDSC қатысуын зерттеу үшін әртүрлі жыныстағы 20 тышқанға жүргізіліп, түрлі бақылау динамикасында (2 апта және 4 апта) адгезия маркерлері бар MDSC субпопуляциясының көкбауырдағы құрамы зерттелді. Ағынды цитофлуориметрия көмегімен алынған

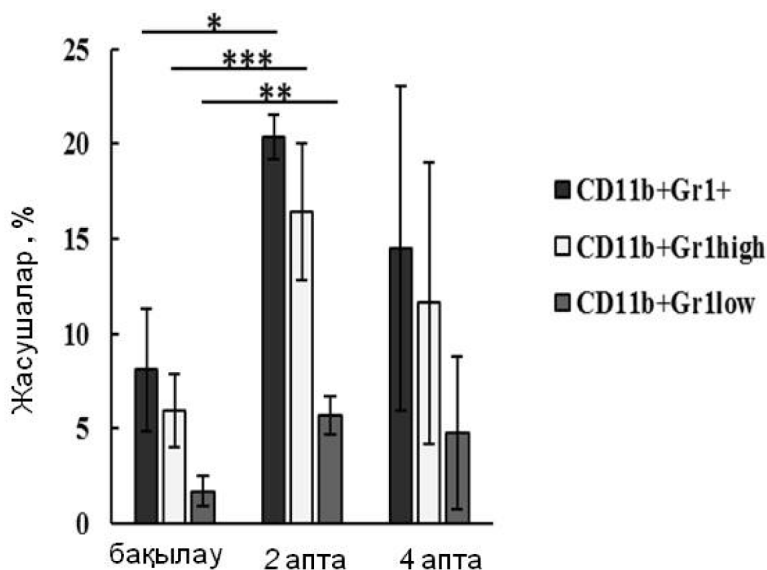
талдау мәліметтері, толық адьювант Фрейдті енгізгеннен кейінгі екі аптадан соң көкбауырдағы MDSC (CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>) құрамының екі еседен көп көбейгенін көрсетті, бұған қоса Gr-1 маркерлерінің экспрессиялану деңгейі және ядро формасы бойынша айқындалатын супрессорлық функциясы бар M-MDSC (CD11b+Gr1<sup>low</sup>) фракциясы

мен G-MDSC (CD11b+Gr1<sup>high</sup>) фракциясы жоғарлағаны байқалды (сурет 4). Бұл қабыну аумағында супрессияның басталғанын көрсетеді. Сонымен қоса CD11b+Gr-1+CD184+ құрамы жоғарлағаны байқалды (сурет 5), бұл жілік кемігінен MDSC мобилизациясына SDF-1α (CD184) хемокинінің қатысу туралы ойды туралайды.



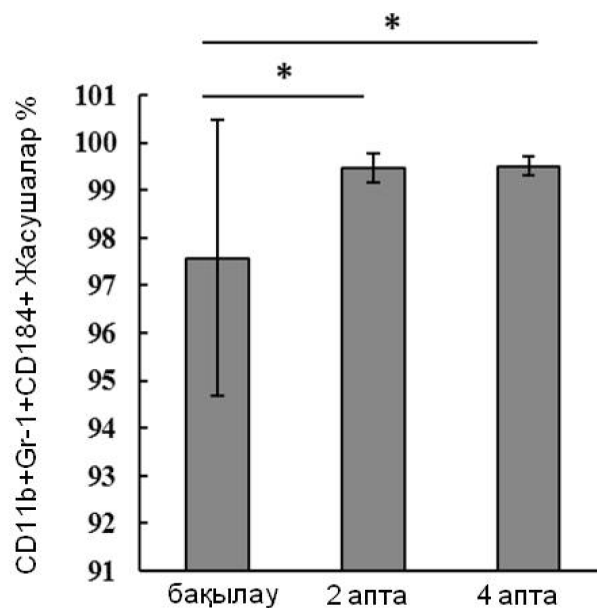
Ескерту – топтар арасындағы айырмашылықтың нақтылығы \*P≤0,01, \*\*P≤0,06, \*\*\*P≤0,01

3-сурет – Бақылау және Эрлих ісігі бар тышқандар көкбауырындағы CD11b+Gr-1+ MDSC жасушалар құрамының өзгеріс динамикасы



Ескерту – топтар арасындағы айырмашылықтың нақтылығы \*P≤0,0001, \*\*P≤0,01, \*\*\*P≤0,05.

4-сурет – Бақылау және адьювант артрит даму динамикасындағы тышқандардың көкбауырындағы MDSC құрамы

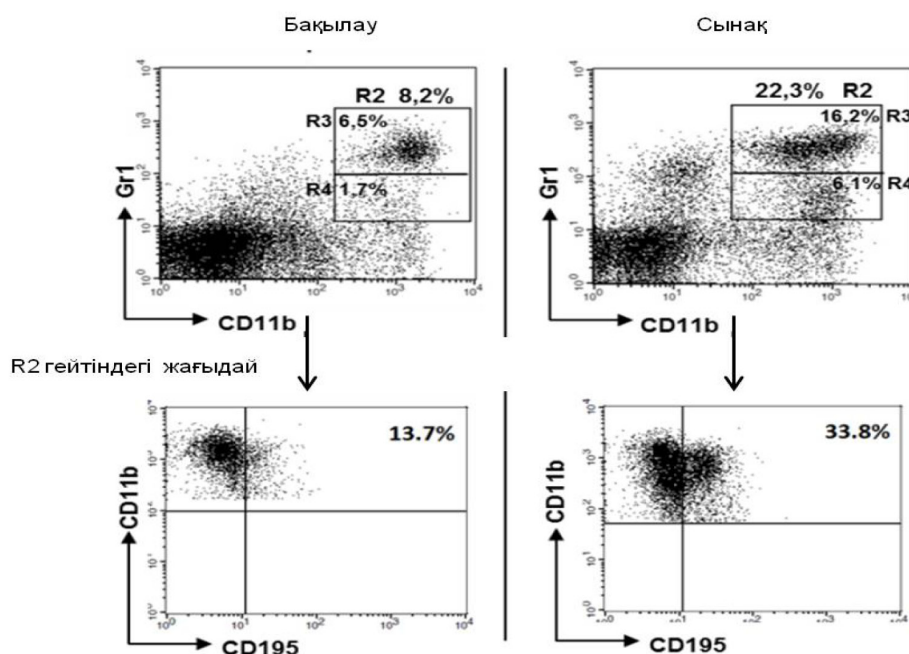


Ескерту – топтар арасындағы айырмашылықтың нақтылығы \*P<0,05.

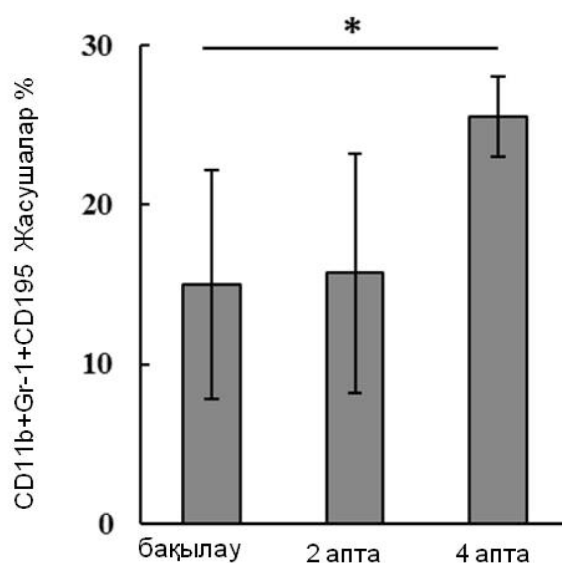
5-сурет – Бақылау және адьювант артрит даму динамикасындағы тышқандардың көкбаурындағы CD184<sup>+</sup> MDSC құрамы

4-аптаның соңына қарай көкбауырдағы MDSC деңгейі бастапқы күйіне оралды, бірақта оларда SDF-1 $\alpha$  (CD184) үшін CXCR4 рецепторы экспрессиясының жоғарлауы және RANTES хемокиндер үшін CD195 рецепторларының экспрессиясының көбеюі сақталды (сурет 6, 7). Бұл созылмалы

қабынудың даму механизімімен байланысты процесстерде MDSC деңгейінің жоғарлауына және олардың SDF-1 $\alpha$  және RANTES сияқты хемокиндерге рецепторлардың жоғары экспрессиясы есебінен қабыну ошағына жылжу қабілеттілігіне алып келетінін түсіндіреді.



6-сурет – Бақылау және адьювант артрит даму динамикасындағы тышқандар көкбаурындағы MDSC жалпы пулы мен субпопуляцияларының және CD195<sup>+</sup> MDSC құрамының репрезентация мәліметтері



Ескерту – топтар арасындағы айырмашылықтың нақтылығы \* $P \leq 0,005$ .

**7-сурет** – Бақылау және адьювант артрит даму динамикасындағы тышқандардың көкбаурындағы CD195<sup>+</sup> MDSC құрамы

Адгезии маркері CD44 экспрессиясы екі бақылау мерзімдерінде жоғары деңгейде өзгеріссіз сақталды (бақылау -  $96,0 \pm 2,5\%$ , 2 апта -  $96,5 \pm 2,1\%$ , 4 апта -  $96,3 \pm 3,8$ ). Сонымен бірге 2-аптаның соңына қарай адгезияның басқада маркері CD62L экспрессиялану деңгейі жоғарлағаны байқалып, 4-аптаға дейін тенденция сақталды (бақылау -  $28,9 \pm 5,0\%$ , 2-апта -  $38,5 \pm 2,8\%$  ( $P=0,003$ ), 4-апта -  $35,0 \pm 15,7\%$ ). CD62L экспрессиясының жоғары деңгейінің сақталуы бұл жасушалардың қабыну кезінде жақсы миграцияланатынын көрсетеді.

Қорта келгенде осы зерттеу барысында миелоиды супрессорлық жасушаларды бөлу және

фенотиптік сипаттамыс жасау әдістерін жетілдірдік және тышқандардың Эрлих ісігі кезінде MDSC құрамының көбеюі ісік салмағының артуына оң әсерін тигізетіні байқалды. Бұндай өзгерістер қабыну аумағында жоғары супрессорлық фонның әсер нәтижесі болуы мүмкін. Осындай супрессорлық әсерлер созылмалы қабынудың даму механизмімен байланысқан процесстерде MDSC деңгейінің жоғарлауына және олардың қабыну ошағына жылжу қабілеттілігіне алып келеді деп тұжырымдауға болады. Ұлпадағы ұзаққа сөзылған қабынудан организмде морфологиялық негізі созылмалы қабыну болып саналатын аурулар дамуы мүмкін.

#### Әдебиеттер

- 1 Prasad S., Sung B., Aggarwal B.B. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: Role of chronic inflammation // *Prev Med.* – 2012. – N54. – P.29–37. DOI:10.1016/j.ypmed.2011.11.011
- 2 Yu B.P., Chung H.Y. The inflammatory process in aging // *Rev Clin Gerontol.* – 2006. – N16. – P.179–187. DOI: 10.1017/S0959259807002110
- 3 Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark R.A., Roy A.K. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases // *Exp Gerontol.* – 2000. – N35. – P.521–532. DOI:10.1016/S0531-5565(00)00118-2
- 4 Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases // *J Biochem Mol Biol.* – 2003. – N36. – P.95–109. DIO: 10.5483/BMBRep.2003.36.1.095
- 5 Aggarwal B.B. Nuclear factor-kB: the enemy within // *Cancer Cell.* – 2004 - N6. – P.203–208. DIO:10.1016/j.ccr.2004.09.003
- 6 Roy S., Bagchi D., Raychandhuri S.P. Chronic inflammation Molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic interventions. – USA: CRC Press, Talar@Francis Group L.L.C. – 2013. – 472 p.
- 7 Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Györi G., Zlabinger G.J., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // *Int J Obes.* – 2007. – N31. – P.1420–1428. DIO: 10.1038/sj.ijo.0803632
- 8 Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H., Enrich B., Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes // *Biochem Biophys Res Com.* – 2004. – N323. – P.630–635. DIO: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145



- 9 Lan H.Y. Diverse roles of TGF- $\beta$ /Smads in renal fibrosis and Inflammation// *Int J Biol Sci.* – 2011. – N7. – P.1056-1067. DIO: 10.7150/ijbs.7.1056
- 10 Han G., Li F., Singh T.P., Wolf P., Wang X.J. The Pro-inflammatory Role of TGF $\beta$ 1: A Paradox? // *Int J Biol S.* – 2012. – N8(2). – P.228-235. DIO: 10.7150/ijbs.8.228
- 11 Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nature Rev Immunol.* – 2009. – N9.– P.162-174. DIO: 10.1038/nri2506
- 12 Greten T.F., Manns M.P., Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases // *Intern Immunopharm.* – 2011. – N11. – P.802–807. DIO: 10.1016/j.intimp.2011.01.003
- 13 Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer // *J Immunol.* – 2009. – N182. – P.4499–4506. DOI: 10.4049/jimmunol.0802740
- 14 Peranzoni E., Zilio S., Marigo I., Dolcetti L., Zanovello P., Mandruzzato S., Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition // *Curr Opin Immunol.* – 2010. – N22. – P.238–244. DIO: 10.1016/j.coi.2010.01.021
- 15 Obregón-Henao A., Henao-Tamayo M., Orme I.M., Ordway D.J. Gr1intCD11b+ Myeloid-derived suppressor cells in Mycobacterium tuberculosis Infection // *PLOS ONE.* – 2013. – N8. – Issue 11 e80669. DIO: 10.1371/journal.pone.0080669
- 16 Chen S., Akbar S.M., Abe M., Hiasa Y., Onji M. Immunosuppressive functions of hepatic myeloid-derived suppressor cells of normal mice and in a murine model of chronic hepatitis B virus // *Clin Exp Immunol.* – 2011. – N166. – P.134–142. DIO: 10.1111/j.1365-2249.2011.04445.x
- 17 Xia S.h., Sha H., Yang L., Ji Y., Ostrand-Rosenberg S., Qi L. Gr-1 CD11b Myeloid-derived suppressor cells suppress inflammation and promote insulin sensitivity in obesity // *J Biol Chem.* – 2011. – N286(26). – P.23591–23599. DIO: 10.1074/jbc.M111.237123
- 18 Goni O., Alcaide P., Fresno M. Immunosuppression during acute Trypanosoma cruzi infection: involvement of Ly6G (Gr1(+)) CD11b(+) immature myeloid suppressor cells // *Int Immunol.* – 2002. – N14(10). – P.1125-1131. DIO: 10.1093/intimm/14.10.1125
- 19 Mencacci A., Montagnoli C., Bacci A., Cenci E., Pitzurra L., Spreca A., Kopf M., Sharpe A.H., Romani L. CD80+Gr-1+ myeloid cells inhibit development of antifungal Th1 immunity in mice with candidiasis // *J Immunol.* – 2002. – N169. – P.3180-3189. DIO: 10.4049/jimmunol.169.6.3180
- 20 European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes // *CETS 123.* Strasbourg. – 1986. – 11 p.
- 21 Subiza J.L., Vinuela J.E., Rodriguez R., Gil J., Figueredo M.A., De la Concha E.G. Development of splenic natural suppressor (NS) cells in Ehrlich tumor-bearing mice // *Int J Cancer.* – 1989. – N44. – P307-314. DIO: 10.1002/ijc.2910440220

### References

- 1 Prasad S., Sung B., Aggarwal B.B. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: Role of chronic inflammation // *Prev Med.* – 2012. – N54. – P.29–37. DOI:10.1016/j.ypmed.2011.11.011
- 2 Yu B.P., Chung H.Y. The inflammatory process in aging // *Rev Clin Gerontol.* – 2006. – N16.– P.179–187. DOI: 10.1017/S0959259807002110
- 3 Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark R.A., Roy A.K. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases // *Exp Gerontol.* – 2000. – N35. – P.521–532. DOI:10.1016/S0531-5565(00)00118-2
- 4 Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases // *J Biochem Mol Biol.* – 2003. – N36.– P.95–109. DIO: 10.5483/BMBRep.2003.36.1.095
- 5 Aggarwal B.B. Nuclear factor-kB: the enemy within // *Cancer Cell.* – 2004 - N6.– P.203–208. DIO:10.1016/j.ccr.2004.09.003
- 6 Roy S., Bagchi D., Raychandhuri S.P. Chronic inflammation Molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic interventions. – USA: CRC Press, Talor@Francis Group L.L.C. – 2013. – 472 p.
- 7 Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Györi G., Zlabinger G.J., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // *Int J Obes.* – 2007. – N31. – P.1420–1428. DIO: 10.1038/sj.ijo.0803632
- 8 Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H., Enrich B., Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes // *Biochem Biophys Res Com.* – 2004. – N323. – P.630–635. DIO: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145
- 9 Lan H.Y. Diverse roles of TGF- $\beta$ /Smads in renal fibrosis and Inflammation// *Int J Biol Sci.* – 2011. – N7. – P.1056-1067. DIO: 10.7150/ijbs.7.1056
- 10 Han G., Li F., Singh T.P., Wolf P., Wang X.J. The Pro-inflammatory Role of TGF $\beta$ 1: A Paradox? // *Int J Biol S.* – 2012. – N8(2). – P.228-235. DIO: 10.7150/ijbs.8.228
- 11 Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nature Rev Immunol.* – 2009. – N9.– P.162-174. DIO: 10.1038/nri2506
- 12 Greten T.F., Manns M.P., Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases // *Intern Immunopharm.* – 2011. – N11. – P.802–807. DIO: 10.1016/j.intimp.2011.01.003
- 13 Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer // *J Immunol.* – 2009. – N182. – P.4499–4506. DOI: 10.4049/jimmunol.0802740
- 14 Peranzoni E., Zilio S., Marigo I., Dolcetti L., Zanovello P., Mandruzzato S., Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition // *Curr Opin Immunol.* – 2010. – N22. – P.238–244. DIO: 10.1016/j.coi.2010.01.021
- 15 Obregón-Henao A., Henao-Tamayo M., Orme I.M., Ordway D.J. Gr1intCD11b+ Myeloid-derived suppressor cells in Mycobacterium tuberculosis Infection // *PLOS ONE.* – 2013. – N8. – Issue 11 e80669. DIO: 10.1371/journal.pone.0080669

16 Chen S., Akbar S.M., Abe M., Hiasa Y., Onji M. Immunosuppressive functions of hepatic myeloid-derived suppressor cells of normal mice and in a murine model of chronic hepatitis B virus // *Clin Exp Immunol.* - 2011.- N166.- P.134–142. DIO: 10.1111/j.1365-2249.2011.04445.x

17 Xia S.h., Sha H., Yang L., Ji Y., Ostrand-Rosenberg S., Qi L. Gr-1 CD11b Myeloid-derived suppressor cells suppress inflammation and promote insulin sensitivity in obesity // *J Biol Chem.* – 2011. – N286(26). – P.23591–23599. DIO: 10.1074/jbc.M111.237123

18 Goni O., Alcaide P., Fresno M. Immunosuppression during acute *Trypanosoma cruzi* infection: involvement of Ly6G (Gr1(+)) CD11b(+) immature myeloid suppressor cells // *Int Immunol.* - 2002.- N14(10).- P.1125-1131. DIO: 10.1093/intimm/xf076

19 Mencacci A., Montagnoli C., Bacci A., Cenci E., Pitzurra L., Spreca A., Kopf M., Sharpe A.H., Romani L. CD80+Gr-1+ myeloid cells inhibit development of antifungal Th1 immunity in mice with candidiasis // *J Immunol.* – 2002. – N169. – P.3180-3189. DIO: 10.4049/jimmunol.169.6.3180

20 European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes // CETS 123. Strasbourg. – 1986. – 11 p.

21 Subiza J.L., Vinuela J.E., Rodriguez R., Gil J., Figueredo M.A., De la Concha E.G. Development of splenic natural suppressor (NS) cells in Ehrlich tumor-bearing mice // *Int J Cancer.* - 1989.- N44.- P307-314. DIO: 10.1002/ijc.2910440220