

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Макарова О.В.¹, Постовалова Е.А.¹, Гао Ю.², Добрынина М.Т.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. На модели острого и хронического язвенного колита, индуцированного 1% раствором декстрансульфата натрия (ДСН) у мышей линии C57Bl/6, изучали половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии. Показано, что по сравнению с самцами у половозрелых самок мышей C57Bl/6 контрольной группы статистически значимо выше показатели относительного числа регуляторных Т- и цитотоксических Т-лимфоцитов. При остром язвенном колите у самок повышается относительное число хелперов, но снижается – цитотоксических Т-лимфоцитов, что отражает активацию иммунного ответа. У самцов снижается абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и цитотоксических Т- и регуляторных Т-лимфоцитов, что связано с усилением миграции этих субпопуляций в очаг воспаления и регионарные лимфатические узлы. При хроническом язвенном колите по сравнению с контрольной группой и с острым язвенным колитом у самок снижается абсолютное количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов. По сравнению с острым язвенным колитом у самок увеличивается содержание регуляторных Т-лимфоцитов. У самцов при хроническом язвенном колите по сравнению с контролем снижается абсолютное число Т-хелперов и В-лимфоцитов, но повышается число регуляторных Т-лимфоцитов; по сравнению с острым язвенным колитом выше относительное содержание и абсолютное количество регуляторных Т-лимфоцитов. Повышение содержания Т-регуляторных лимфоцитов связано с усилением их дифференцировки в тимусе и усилением их миграции в очаг воспаления – ободочную кишку. Полученные в эксперименте результаты по половым различиям субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови являются базовыми при проведении подобных исследований у человека и показывают, что лечение язвенного колита разными лекарственными средствами, включая иммуностимулирующие препараты, следует проводить с учетом пола.

Ключевые слова: половые различия, острый язвенный колит, хронический язвенный колит, мыши C57Bl/6, субпопуляционный состав лимфоцитов

Адрес для переписки:

Постовалова Екатерина Андреевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
морфологии человека»
117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3.
Тел.: 8 (965) 222-52-71.
E-mail: e.a.postovalova@gmail.com

Address for correspondence:

Postovalova Ekaterina A.
Research Institute of Human Morphology
117418, Russian Federation, Moscow, Tsyurupa str., 3.
Phone: 7 (965) 222-52-71.
E-mail: e.a.postovalova@gmail.com

Образец цитирования:

О.В. Макарова, Е.А. Постовалова, Ю. Гао,
М.Т. Добрынина «Половые различия субпопуляционного
состава лимфоцитов периферической крови при
экспериментальном остром и хроническом язвенном
колите» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22,
№ 1. С. 157-164. doi: 10.15789/1563-0625-SDO-1661

For citation:

O.V. Makarova, E.A. Postovalova, Yu. Gao, M.T. Dobrynina
“Sex differences of subpopulation composition of lymphocytes
in the peripheral blood in experimental acute and chronic
ulcerative colitis”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 1,
pp. 157-164. doi: 10.15789/1563-0625-SDO-1661

SEX DIFFERENCES OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD IN EXPERIMENTAL ACUTE AND CHRONIC ULCERATIVE COLITIS

Makarova O.V.^a, Postovalova E.A.^a, Gao Yu.^b, Dobrynina M.T.^b

^a Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

^b M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. We studied sex differences lymphocytes subpopulations of peripheral blood in adult C57Bl/6 mice during acute and chronic colitis, induced with 1% DSS. We measured subpopulations of lymphocytes with flow cytometry. We showed that in the control group the female mice had statistically significantly higher values of the relative number of regulatory and cytotoxic T lymphocytes comparing to the males. During acute colitis the females showed an increase in the relative number of T helpers and a decrease of cytotoxic T lymphocytes, which reflects the activation of immune response. The males had a decrease in the absolute number of leukocytes, lymphocytes and cytotoxic and regulatory T lymphocytes, probably because of an increase in migration of these cells to the inflammation locus and local lymph nodes. In chronic colitis the females had a decrease in the absolute number of leukocytes, lymphocytes, T helpers, cytotoxic T lymphocytes and B lymphocytes when comparing with acute colitis. During chronic colitis the males had a decrease in the absolute number of T helpers and B lymphocytes but an increase of regulatory T cells in comparison with the control group; in comparison with acute colitis the males with chronic colitis had higher relative and absolute number of regulatory T cells. The increase of T regulatory lymphocytes is due to an increase in their proliferation rate in the thymus and increase of their migration to the inflammatory locus – the colon. Future clinical studies may be based on these results, which show that the treatment of colitis, especially with immunotropic agents, must take sex differences into account.

Keywords: sex differences, acute colitis, chronic colitis, c57Bl/6 mice, lymphocytes subpopulations

Введение

Проблема половых различий иммунологических механизмов инфекционно-воспалительных заболеваний, а также особенностей тяжести их клинического течения является актуальной, так как лечение больных с учетом пола позволит повысить эффективность терапии [6]. По данным литературы, у мужчин по сравнению с женщинами выше показатели частоты встречаемости большинства воспалительных инфекционных заболеваний, а также смертности [6]. Половые гистофизиологические различия иммунной системы, играющей ключевую роль в развитии воспалительных заболеваний, определяются кариотипом и уровнем стероидных половых гормонов – эстрогенов, прогестерона, андрогенов и экспрессией клеточных рецепторов к ним [2, 3, 18]. Половые различия, обусловленные кариотипом, связаны с экспрессией генов на половых хромосомах. Эти гены кодируют специфические белки, которые участвуют в запуске и регуляции механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Половой диморфизм частоты развития и тяжести течения инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний у человека особенно ярко проявляется после полового со-

зревания, что, очевидно, обусловлено влиянием половых гормонов на морфофункциональное состояние иммунной системы [2, 3, 18]. Показано, что у женщин репродуктивного возраста выраженность реакций клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа выше, чем у мужчин [2, 4, 10]. По сравнению с мужчинами у женщин выше содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови и уровень продукции противовоспалительных цитокинов [3, 12, 15].

Половые различия воспалительных заболеваний кишечника представлены в литературе, главным образом, клиническими и статистическими данными. I.K. Kim и соавт. показали, что распространенность язвенного колита составляет 0,16 случаев на 100 000 человек [8]. Половых различий частоты развития язвенного колита не выявлено [7]. К сожалению, в большинстве клинических исследований, посвященных инфекционно-воспалительным заболеваниям, и в частности язвенному колиту, пол и репродуктивный статус не учитываются [8], в то время как они в значительной мере модифицируют как иммунный ответ, так и течение воспалительного процесса.

По данным литературы, нарушения функционирования иммунной системы при язвенном колите характеризуются изменением

баланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, а также соотношения Т-эффекторных и Т-регуляторных лимфоцитов [17]. Показано, что регуляторные Т-лимфоциты проявляют супрессорную активность *in vitro*, ингибируя пролиферацию Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов [22]. По данным М. Walecki и соавт., в периферической крови количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Т-регуляторных лимфоцитов у здоровых женщин значительно выше, чем у мужчин. Однако введение мышам супрафизиологической дозы тестостерона приводит к увеличению количества Т-регуляторных лимфоцитов и их функциональной активности [20].

Данные по оценке субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при язвенном колите у человека противоречивы и основаны на недостаточно репрезентативных группах пациентов по полу, возрасту и используемым для лечения лекарственными препаратами, а экспериментальные исследования половых различий иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови у мышей при ДСН-индуцированном язвенном колите не проводились.

Цель работы — изучение половых различий субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при остром и хроническом язвенном колите, индуцированном декстрансульфатом натрия у половозрелых мышей линии С57Bl/6.

Материалы и методы

Работа выполнена на половозрелых мышах линии С57Bl/6, самках (n = 30) и самцах (n = 30), полученных из питомника «Столбовая». Методом случайного отбора были сформированы контрольные и опытные группы, по 10 животных в каждой. Возраст животных составлял 6–8 недель, масса тела — 18–22 г. При работе с экспериментальными животными руководствовались Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (Страсбург, 18 марта 1986 г.). На проведение эксперимента получено разрешение биоэтической комиссии ФГБНУ «НИИ морфологии человека». Животные имели свободный доступ к питьевой воде и брикетированному корму ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб»).

Острый язвенный колит у половозрелых самок (n = 10) и самцов (n = 10) моделировали по I. Okayasu и соавт. (1990), заменяли питьевую воду на 5 суток на 1% водный раствор декстрансульфата натрия (ДСН, Мг ~40,000, BioChemica, Германия), затем животные опытных групп 2 дня потребляли питьевую воду и были выведены из эксперимента на 7-е сутки.

С целью моделирования хронического язвенного колита мыши опытной группы обоего пола (половозрелые самки, n = 10 и самцы, n = 10) получали 1% водный раствор декстрансульфата натрия — ДСН в течение первых четырех суток эксперимента и повторно 3 дня с 12-х по 14-е и 5 дней с 22-х по 26-е сутки. Животных с хроническим язвенным колитом выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира на 60-е сутки.

Контрольные группы мышей обоего пола (n = 10) получали питьевую воду.

Проводили забор крови из шейных вен, в качестве антикоагулянта использовали ЭДТА (5 мг/мл). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии на приборе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), использовали антитела CD3e-FITC, CD4-PE-Cy5, CD8a-PE-Cy7, CD19-PE (eBioscience, США). Выявление субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов проводили согласно протоколу с помощью наборов Mouse Regulatory T Cell Staining Kit #3 (eBioscience, США).

Статистическую обработку показателей проводили с учетом характера распределения непараметрическими методами (U-критерий Манна–Уитни) в программе Statistica 8.0. Вычисляли медиану и интерквартильный размах — Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Различия считали достоверными при p ≤ 0,05.

Результаты

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови позволил установить, что в контрольных группах у половозрелых самок мышей С57Bl/6, по сравнению с самцами, статистически значимо выше показатели относительного числа CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторных Т- и CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов (рис. 1, табл. 1).

При остром язвенном колите у самок по сравнению с контрольной группой повышалось относительное число CD3⁺CD4⁺Т-хелперов, но уменьшалось — CD3⁺CD8⁺цитотоксических Т-лимфоцитов (табл. 2). При остром язвенном колите у самцов снижалось абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, абсолютное число и относительное содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов (рис. 1, табл. 3).

При хроническом язвенном колите по сравнению с контрольной группой у самок снижается абсолютное количество лейкоцитов, лимфоцитов, CD3⁺CD4⁺Т-хелперов, CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, CD3⁺CD19⁺В-лимфоцитов, но увеличивается содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺

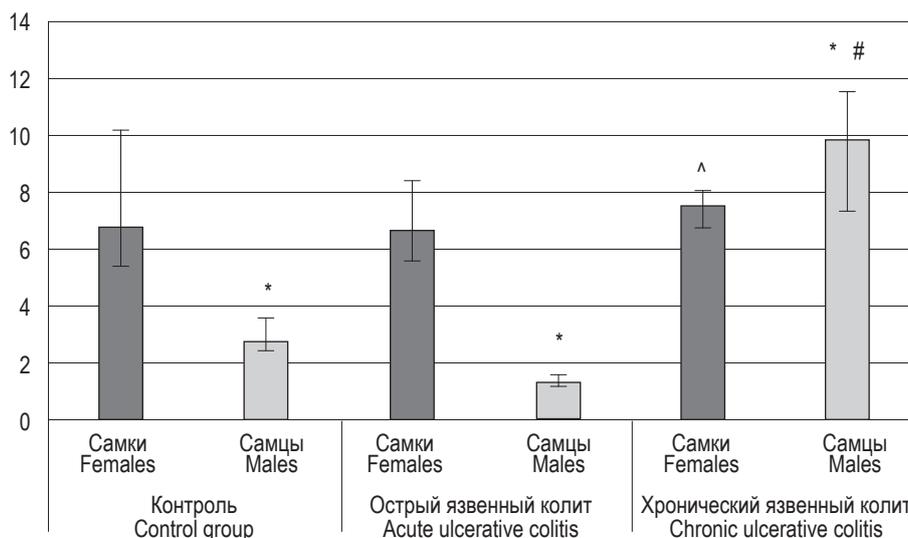


Рисунок 1. Относительное содержание регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови самок и самцов мышей линии С57В1/6

Примечание. * – по сравнению с контрольной группой самцов; # – по сравнению с самцами с острым колитом; ^ – по сравнению с самками с острым колитом.

Figure 1. The relative content of regulatory T-lymphocytes in the peripheral blood of female and male C57Bl/6 mice

Note. *, in comparison with the control group of males; #, compared to males with acute colitis; ^, compared to females with acute colitis.

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У САМОК И САМЦОВ МЫШЕЙ С57В1/6 КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. SUBPOPULATION OF LYMPHOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF FEMALE AND MALE C57Bl/6 MICE IN THE CONTROL GROUP, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Index		Самки Females	Самцы Males	Достоверность различий P-value
Лейкоциты, млн/мл (WBC) Leukocytes, million/ml (WBC)		7,80 (6,70-8,80)	9,38 (8,80-9,60)	0,08
Лимфоциты, млн/мл (LY) Lymphocytes, million/ml (LY)		5,30 (4,70-7,80)	7,50 (7,06-8,10)	0,26
Т-хелперы T-helpers (CD4 ⁺ CD3 ⁺)	% от лф % of lf	16,76 (14,80-17,70)	14,84 (14,14-16,00)	0,24
	млн/мл million/ml	0,99 (0,75-1,21)	1,18 (1,13-1,23)	0,21
Цитотоксические Т-лимфоциты Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	% от лф % of lf	16,00 (13,80-17,65)	12,88 (11,20-14,60)	0,02
	млн/мл million/ml	1,04 (0,71-1,17)	1,00 (0,91-1,17)	0,72
В-лимфоциты B lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	% от лф % of lf	58,10 (53,70-60,35)	65,80 (57,90-66,80)	0,80
	млн/мл million/ml	3,40 (2,52-4,77)	4,49 (3,04-5,35)	0,24
Регуляторные Т-лимфоциты Regulatory T lymphocytes (CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺)	% от Тх % of Th	6,80 (5,40-10,20)	2,80 (2,40-3,60)	0,02
	тыс/мл thousand/ml	41,88 (40,50-48,62)	33,56 (25,66-46,81)	0,21

Примечание. лф – лимфоциты; Тх – Т-хелперы.

Note. lf, lymphocytes; Th, T-helpers

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У САМОК МЫШЕЙ C57Bl/6, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. SUBPOPULATION OF LYMPHOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF FEMALE C57Bl/6 MICE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Index		Периферическая кровь у самок Peripheral blood in females			Достоверность различий P-value		
		Контрольная группа Control group 1	Острый колит Acute colitis 2	Хронический язвенный колит Chronic ulcerative colitis 3	1-2	1-3	2-3
Лейкоциты, млн/мл (WBC) Leukocytes, million/ml (WBC)		7,80 (6,70-8,80)	7,60 (7,20-8,10)	5,40 (5,20-5,40)	0,96	0,006	0,003
Лимфоциты, млн/мл (LY) Lymphocytes, million/ml (LY)		5,30 (4,70-7,80)	5,70 (5,40-6,08)	3,50 (3,30-3,50)	0,84	0,03	0,003
Т-хелперы T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	% от лф % of lf	16,76 (14,80-17,70)	19,80 (19,60-20,40)	17,00 (16,40-18,10)	0,03	0,62	0,06
	млн/мл million/ml	0,99 (0,75-1,21)	1,17 (1,16-1,19)	0,57 (0,56-0,68)	0,62	0,003	0,008
Цитотоксические Т-лимфоциты Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	% от лф % of lf	16,00 (13,80-17,65)	12,40 (12,00-13,30)	16,90 (14,80-17,90)	0,05	0,72	0,03
	млн/мл million/ml	1,04 (0,71-1,17)	0,75 (0,67-0,77)	0,56 (0,55-0,62)	0,28	0,03	0,03
В-лимфоциты B lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	% от лф % of lf	58,10 (53,70-60,35)	59,30 (57,10-60,50)	42,95 (39,60-50,85)	0,44	0,03	0,02
	млн/мл million/ml	3,40 (2,52-4,77)	3,44 (3,34-3,47)	1,50 (1,34-1,51)	0,98	0,01	0,008
Регуляторные Т-лимфоциты Regulatory T lymphocytes (CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺)	% от Тх % of Th	6,80 (5,40-10,20)	6,70 (5,60-8,40)	7,60 (6,75-8,00)	0,45	0,02	0,38
	тыс/мл thousand/ml	41,88 (40,50-48,62)	90,70 (78,51-92,61)	43,05 (42,00-43,76)	0,94	0,76	0,008

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

регуляторных Т-лимфоцитов (рис. 1, табл. 2); по сравнению с острым язвенным колитом у самок уменьшается количество лейкоцитов, лимфоцитов, абсолютное число CD3⁺CD4⁺Т-хелперов, CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, относительное и абсолютное количество CD3⁺CD19⁺В-лимфоцитов, а также содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов (рис. 1, табл. 2). У самцов при хроническом язвенном колите по сравнению с контролем снижается абсолютное число CD3⁺CD4⁺Т-хелперов и CD3⁺CD19⁺В-лимфоцитов, но повышается – CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов (рис. 1, табл. 3); по сравнению с острым язвенным колитом выше относительное содержание и абсолютное количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов в 7 и 5 раз соответственно (рис. 1, табл. 3).

Обсуждение

Работа посвящена половым различиям субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при экспериментальном остром и хроническом язвенном колите у половозрелых самок и самцов мышей линии C57Bl/6.

Выявленное нами у самок контрольной группы по сравнению с самцами более высокое относительное содержание в периферической крови регуляторных Т- и цитотоксических Т-лимфоцитов согласуется с данными литературы и соответствует результатам, полученным при исследовании мужчин и женщин репродуктивного возраста [20]. Показано, что тестостерон регулирует дифференцировку лимфоцитов путем супрессии IL-12-индуцированного фосфорилирования транскрипционного фактора STAT4, которому принадлежит ключевая роль в передаче

ТАБЛИЦА 3. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У САМЦОВ МЫШЕЙ C57Bl/6, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. SUBPOPULATION OF LYMPHOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF MALE C57Bl/6 MICE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Index		Периферическая кровь у самцов Peripheral blood in males			Достоверность различий P-value		
		Контрольная группа Control group 1	Острый колит Acute colitis 2	Хронический язвенный колит Chronic ulcerative colitis 3	1-2	1-3	2-3
Лейкоциты, млн/мл (WBC) Leukocytes, million/ml (WBC)		9,38 (8,80-9,60)	8,10 (6,90-8,30)	6,75 (4,40-11,70)	0,04	0,08	0,93
Лимфоциты, млн/мл (LY) Lymphocytes, million/ml (LY)		7,50 (7,06-8,10)	6,40 (6,30-6,60)	7,80 (6,50-9,40)	0,04	0,35	0,18
Т-хелперы T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	% от лф % of lf	14,84 (14,14-16,00)	15,40 (12,70-17,10)	11,75 (6,90-14,20)	0,95	0,02	0,25
	млн/мл million/ml	1,18 (1,13-1,23)	1,09 (0,80-1,13)	0,91 (0,56-1,19)	0,11	0,02	1,00
Цитотоксические Т-лимфоциты Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	% от лф % of lf	12,88 (11,20-14,60)	12,50 (9,80-14,15)	10,95 (9,30-19,40)	0,85	0,35	0,91
	млн/мл million/ml	1,00 (0,91-1,17)	0,83 (0,22-0,91)	0,97 (0,66-1,09)	0,04	0,29	0,25
В-лимфоциты B lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	% от лф % of lf	65,80 (57,90-66,80)	62,60 (57,20-62,90)	44,20 (30,00-54,00)	0,09	0,001	0,09
	млн/мл million/ml	4,49 (3,04-5,35)	4,0 (3,77-4,08)	3,27 (2,56-4,47)	0,18	0,04	0,66
Регуляторные Т-лимфоциты Regulatory T lymphocytes (CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺)	% от Тх % of Th	2,80 (2,40-3,60)	1,40 (1,20-1,60)	9,95 (7,30-11,50)	0,0005	0,0001	0,04
	тыс/мл thousand/ml	33,56 (25,66-46,81)	15,24 (4,42-15,26)	74,93 (51,10-121,67)	0,0005	0,0002	0,04

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

сигнала, приводящего к дифференцировке Тх1-клеток [9].

При остром язвенном колите в периферической крови у самок по сравнению с контрольной группой повышается показатель содержания Т-хелперов, но снижается цитотоксических Т-лимфоцитов, а у самцов в 2 раза — регуляторных Т-лимфоцитов. Повышение содержания Т-хелперов у самок отражает активацию иммунного ответа, а изменение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов соотносится с меньшей выраженностью воспалительного процесса. Снижение содержания в периферической крови у самцов с острым язвенным колитом регуляторных Т-лимфоцитов связано с усилением их миграции в очаг воспаления и регионарные лимфатические узлы [1, 16].

При хроническом язвенном колите в периферической крови у самок снижаются показатели

абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов, содержания В-лимфоцитов, но увеличиваются — регуляторных Т-лимфоцитов. У самцов при хроническом язвенном колите по сравнению с контролем показатели и относительного, и абсолютного количества Т-хелперов и В-лимфоцитов снижаются, а регуляторных Т-лимфоцитов — возрастают.

Содержание регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови у самок возрастает в 1,2, а у самцов — 3,5 раза. Содержание В-лимфоцитов у самцов снижается. Повышение содержания Т-регуляторных лимфоцитов связано с усилением их дифференцировки в тимусе и усилением их миграции в очаг воспаления — ободочную кишку. Регуляторные Т-лимфоциты супрессируют пролиферацию эффекторных клеток путем секреции IL-10 и TGF-β [13]. Полагают, что недостаточное количество Т-регуляторных лимфоцитов в пери-

ферической крови приводит к обострению аутоиммунных и воспалительных заболеваний [5, 19]. J. Maul и соавт. и Y. Wang и соавт. показали, что у больных ВЗК наблюдается снижение содержания CD4⁺CD25⁺ клеток в периферической крови, а в слизистой оболочке толстой кишки при обострении заболевания количество Т-регуляторных клеток выше, чем в стадию ремиссии [14, 21]. Авторы объясняют снижение содержания Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови их миграцией в очаг воспаления – толстую кишку. I. Kruzcek и соавт. установили, что повышение в собственной пластинке слизистой оболочки при язвенном колите FoxP3⁺IL-17⁺CD4⁺ регуляторных Т-лимфоцитов, с одной стороны, индуцирует увеличение продукции провоспалительных цитокинов, а с другой – супрессирует функцию эффекторных Т-лимфоцитов [11]. Таким образом, Т-регуляторные лимфоциты играют двоякую функциональную роль в механизмах воспалительных реакций, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований.

Полученные в эксперименте результаты по половым различиям субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови являются базовыми при проведении подобных исследований у человека и показывают, что лечение язвенного колита разными лекарственными средства-

ми, включая иммуностропные препараты, следует проводить с учетом пола.

Выводы

1. По сравнению с самцами у половозрелых самок мышей C57Bl/6 статистически значимо выше показатели относительного числа регуляторных Т- и цитотоксических Т-лимфоцитов.

2. При остром язвенном колите у самок повышается относительное число хелперов, но снижается – цитотоксических Т-лимфоцитов. У самцов снижается абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и цитотоксических Т- и регуляторных Т-лимфоцитов.

3. При хроническом язвенном колите по сравнению с контрольной группой и с острым язвенным колитом у самок снижается абсолютное количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов. По сравнению с острым язвенным колитом увеличивается содержание регуляторных Т-лимфоцитов. У самцов при хроническом язвенном колите по сравнению с контролем снижается абсолютное число Т-хелперов и В-лимфоцитов, но повышается регуляторных Т-лимфоцитов; по сравнению с острым язвенным колитом выше относительное содержание и абсолютное количество регуляторных Т-лимфоцитов.

Список литературы / References

1. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы // Труды Карельского научного центра РАН, 2013. № 3. С. 18-30. [Kravchenko P.N., Oleinik E.K. The system of regulatory T cells and autoimmunity. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences*, 2013, no. 3, pp. 18-30. (In Russ.)]
2. Angele M.K., Frantz M.C., Chaudry I.H. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics*, 2006, Vol. 61, no. 5, pp. 479-488.
3. Bouman A., Heineman M.J., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum. Reprod. Update*, 2005, Vol. 11, no. 4, pp. 411-423.
4. Fish E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 9, pp. 737-744.
5. Frisullo G., Nociti V., Iorio R., Patanella A.K., Caggiula M., Marti A., Sancricca C., Angelucci F., Mirabella M., Tonali P.A., Batocchi A.P. Regulatory T cells fail to suppress CD4⁺T-bet⁺ T cells in relapsing multiple sclerosis patients. *Immunology*, 2009, no. 127, pp. 418-428.
6. Giefing-Kröll C., Berger P., Lepperdinger G., Grubeck-Loebenstein B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 309-321.
7. Glickman R.M. Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Wilson J.D., Braunwald E., Isselbacher K.J. Harrison's principles of internal medicine. New York, NY: McGraw-Hill, Inc., 1991, pp. 1268-1281.
8. Kim I.K., Park K.J., Kang G.H., Im J.P., Kim S.G., Jung H.C., Song I.S., Kim J.S. Risk factors for complications after total colectomy in ulcerative colitis. *Turk J. Gastroenterol.*, 2012, Vol. 23, no. 5, pp. 515-522.
9. Kissick H.T., Sanda M.G., Dunn L.K., Pellegrini K.L., On S.T., Noel J.K., Arredouani M.S. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 27, pp. 9887-9892.
10. Knöferl M.W., Angele M.K., Schwacha M.G., Bland K., Chaudry I.H. Preservation of splenic immune functions by female sex hormones after trauma-hemorrhage. *Crit. Care Med.*, 2002, Vol. 30, pp. 888-893.
11. Kruzcek I., Wu K., Zhao E., Wei S., Vatan L., Szeliga W., Huang E., Greenson J., Chang A., Roliński J., Radwan P., Fang J., Wang G., Zou W. IL-17⁺ regulatory T cells in the microenvironments of chronic inflammation and cancer. *J. Immunol.*, 2011, no. 186, pp. 4388-4395.

12. Latham K.A., Zamora A., Drought H., Subramanian S., Matejuk A., Offner H., Rosloniec E.F. Estradiol treatment redirects the isotype of the autoantibody response and prevents the development of autoimmune arthritis. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, pp. 5820-5827.
13. Levings M.K., Bacchetta R., Schulz U., Roncarolo M.G. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002, no. 129, pp. 263-276.
14. Maul J., Loddenkemper C., Mundt P., Berg E., Giese T., Stallmach A., Zeitz M., Duchmann R. Peripheral and intestinal regulatory CD4⁺CD25^(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2005, no. 128, pp. 1868-1878.
15. Mullen A.C., High F.A., Hutchins A.S., Lee H.W., Villarino A.V., Livingston D.M., Kung A.L., Cereb N., Yao T.P., Yang S.Y., Reiner S.L. Role of T-bet in commitment of Th1 cells before IL-12-dependent selection. *Science*, 2001, Vol. 292, pp. 1907-1910.
16. Pedros C., Duguet F., Saoudi A., Chabod M. Disrupted regulatory T cell homeostasis in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2016, Vol. 22, no. 3, pp. 974-995.
17. Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, no. 1029, pp. 132-141.
18. Roberts C.W., Walker W., Alexander J. Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Rev. Clin. Microbiol.*, 2010, Vol. 14, pp. 476-488.
19. Suen J.L., Li H.T., Jong Y.J., Chiang B.L., Yen J.H. Altered homeostasis of CD4(+) FoxP3(+) regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Immunology*, 2009, no. 127, pp. 196-205.
20. Walecki M., Eisel F., Klug J., Baal N., Paradowska-Dogan A., Wahle E., Hackstein H., Meinhardt A., Fijak M. Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T-cells. *Mol. Biol. Cell*, 2015, Vol. 26, no. 15, pp. 2845-2857.
21. Wang Y., Liu X.P., Zhao Z.B., Chen J.H., Yu C.G. Expression of CD4⁺ forkhead box P3 (FOXP3)⁺ regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.*, 2011, no. 12, pp. 286-294.
22. Yu T.Q., Saruta M., Avanesyan A., Fleshner R.F., Banham H.A., Papadakis A.K. Expression and functional characterization of FOXP3CD4 regulatory T cells in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, Vol. 13, no. 2, pp. 191-199.

Авторы:

Макарова О.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

Постовалова Е.А. — научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

Гао Юань — аспирант кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Добрынина М.Т. — к.б.н., старший преподаватель кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Поступила 07.12.2018

Отправлена на доработку 26.12.2018

Принята к печати 10.04.2019

Authors:

Makarova O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Head, Laboratory of Immunomorphology of Inflammation, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

Postovalova E.A., Research Associate, Laboratory of Immunomorphology of Inflammation, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

Gao Yuan, Postgraduate Student, Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Biology, M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Dobrynina M.T., PhD (Biology), Senior Lecturer, Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Biology, M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Received 07.12.2018

Revision received 26.12.2018

Accepted 10.04.2019