

*На правах рукописи*



Макарова Анна Евгеньевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДИНАМИКЕ ИММУНОТЕРАПИИ АУТОЛОГИЧНЫМИ  
АКТИВИРОВАННЫМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ**

3.2.7. Иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2026

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ)**

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Козлов Владимир Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Смирнова Светлана Витальевна** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС), г. Красноярск

**Повещенко Ольга Владимировна** - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦИГ СО РАН), г. Новосибирск.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), г. Томск.

Защита состоится «09» апреля 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д001.001.XX (24.1.184.01) в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» по адресу: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, к.211

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИФКИ и на сайте <http://niikim.ru/ru/диссовет/объявления-диссовета> .

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета:**

кандидат биологических наук

Облеухова И.А.



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Во всем мире около 348 млн пациентов страдают бронхиальной астмой (БА) [Global Initiative for Asthma (GINA), 2024]. В России на 2022 год с диагнозом БА числилось 1,591 млн пациентов. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, однако, существенная часть больных (20–30%) рефрактерны к стандартной терапии [Российское респираторное общество], что может быть связано с низкой приверженностью к терапии, невозможностью исключения контакта с аллергенами, с вредными привычками и другими факторами.

Патогенез БА представляет собой сложный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов, нейромедиаторов и других элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. Основные иммуно-воспалительные механизмы БА включают эндотипы с высоким Th2 воспалением, низким Th2 воспалением и смешанные [Johansson S.G. и др., 2001]. Для Th2 фенотипа характерно смещение баланса Th1- и Th2-опосредованных иммунных реакций в сторону преобладания Th2 пути, что является ключевым фактором формирования предрасположенности к развитию реакций гиперчувствительности немедленного типа [Ненашева Н.М., 2012]. В большинстве случаев аллергической БА развивающийся в нижних дыхательных путях Th2 иммунный ответ составляет основу иммунологических нарушений [Global Initiative for Asthma (GINA), 2024]. В формировании низкого Th2 воспаления задействованы два основных механизма: доминирование Th-1 с высоким уровнем интерферона- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) в мокроте и IL-17-обусловленный механизм. У пациентов с доминированием Th1 ответа Th1-клетки продуцируют большое количество INF $\gamma$ , TNF и IL-1 $\beta$ , которые принимают участие в реализации гиперчувствительности замедленного типа, способствующей повреждению тканей [Ненашева Н.М., 2012]

Развитию аллергических реакций помимо преобладания функциональной активности Th2-клеток на фоне сниженной активности Th1-клеток и оказываемого ими влияния на иммунологические процессы служит и ослабление функции регуляторных Т-клеток (Treg). В формировании предрасположенности к аллергическим заболеваниям участвует как развитие дефицита, так и снижение функции Treg [Josefowicz S.Z., Rudensky A., 2009]. Регуляторные Т-клетки способны прямо и косвенно воздействовать на все клетки-участники аллергических процессов: дендритные клетки, Т-хелперы, В-лимфоциты, клетки-продуценты иммуноглобулина Е (IgE), тучные клетки, базофилы и нейтрофилы; и ограничивать аллергический ответ.

Стандартное лечение БА включает применение  $\beta$ 2-адреномиметиков, ингаляционных глюкокортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, тиотропия бромида и в том числе генно-инженерных биологических препаратов. Тем не менее, 20–30% пациентов с БА рефрактерны к проводимой терапии. Недостаточная эффективность стандартных протоколов лечения больных БА послужила основанием для поиска новых направлений системной терапии данного заболевания. Одним из таких направлений является клеточная иммунотерапия, нацеленная на активацию антиэрготипического ответа. Данный тип ответа относится к Т-Т-клеточным взаимодействиям. Известно, что при введении в организм активированных антигеном Т-лимфоцитов происходит индукция антиэрготипических и антиидиотипических Т-клеток. Так, было показано, что антиидиотипические Т-клетки распознают клоноспецифические детерминанты, а антиэрготипические - антигенные детерминанты, связанные с маркерами активации (эрготопы) [Cohen I.R. и др., 2004, Quintana F.J. и др. 2006]. К эрготопам относится, например, молекула CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора IL-2), экспрессируемая активированными Т-клетками, и белок теплового шока HSP60. Поздний маркер активации

T-клеток – HLA-DR - рассматривают в качестве эрготоп-ассоциированной молекулы, так как представление эрготопа T-клеткам должно осуществляться в составе молекул главного комплекса гистосовместимости [Королькова О. Ю. и др., 2009].

Впервые иммунизация, нацеленная на усиление природной антиэрготипической регуляторной сети, была применена в экспериментальных моделях для лечения аутоиммунных заболеваний, для которых предварительно было показано снижение антиэрготипического ответа [Гойман Е. В. И др., 2011]. Такое воздействие оказалось результативным. Успешное применение активированных аутологичных T-клеток с целью индукции антиэрготипического ответа в качестве терапии было продемонстрировано на пациентах с атопическим дерматитом [Кожевников В.С. и др., 2011]. Была показана безопасность и эффективность данного подхода. Введение активированных T-лимфоцитов способствовало активации собственных T-регуляторных клеток, ГЗТ-эффекторов, цитотоксических T-лимфоцитов и, соответственно, приводило к уменьшению выраженности аллергических реакций [Кожевников В.С. и др., 2011].

Таким образом, использование аутологичных активированных T-лимфоцитов в терапии бронхиальной астмы представляет клинический интерес. В связи с этим были сформулированы следующая цель и задачи:

#### **Степень разработанности темы исследования**

Метод индукции антиэрготипического ответа путем введения активированных аутологичных T-клеток широко изучался как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях. Значительная часть работ была сосредоточена на влиянии такой терапии на аутоиммунные заболевания, демонстрируя свой потенциал как в доклинических, так и клинических исследованиях. Кроме того, разработка и применение активированных аутологичных T-клеток также исследовались при атопическом дерматите. Этот подход является перспективным. Несмотря на значительный прогресс в этой области, многие вопросы остаются открытыми. В частности, недостаточно изучено использование аутологичных активированных T-лимфоцитов в терапии бронхиальной астмы разных форм. Представленная работа была посвящена решению указанных вопросов.

#### **Цель исследования:**

Изучить влияние терапии активированными аутологичными T-лимфоцитами в сочетании со стандартным лечением на иммунологические и клинические показатели пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы.

#### **Основные задачи:**

1. Охарактеризовать клетки, активированные IL-2 и анти-CD3 антителами *in vitro*, вводимые пациентам с бронхиальной астмой, по количеству CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>T-регуляторных клеток и CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, HLA-DR.

2. Исследовать параметры иммунного статуса пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы в динамике лечения активированными аутологичными T-лимфоцитами в сочетании со стандартной терапией и пациентов с аллергической формой БА, получающих только стандартное лечение.

3. Исследовать изменения количества CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> T-регуляторных клеток и относительного содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, HLA-DR, PD-1, у пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы в динамике комбинированной терапии, пациентов с аллергической формой БА, получающих только стандартное лечение и условно-здоровых доноров.

4. Оценить субпопуляционный состав В-лимфоцитов (В1, В2 клетки) и относительное содержание В-клеток, экспрессирующих CD23 (низкоаффинный рецептор IgE) у пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы в динамике комбинированной терапии, у пациентов с аллергической формой БА, получающих только стандартное лечение и условно-здоровых доноров.

5. Оценить относительное содержание CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы перфорина и гранзима В, у пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы в динамике комбинированной терапии, у пациентов с аллергической формой БА, получающих только стандартное лечение и условно-здоровых доноров.

6. Исследовать переносимость и оценить изменения клинических параметров (функция внешнего дыхания, опросники по уровню контроля астмы и качеству жизни) с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы в динамике комбинированной терапии, у пациентов с аллергической формой БА, получающих только стандартное лечение.

#### **Научная новизна:**

Впервые были получены данные о влиянии терапии с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией на иммунологические и клинические показатели пациентов с бронхиальной астмой. У пациентов с БА, получающих комбинированную терапию, впервые было продемонстрировано достоверное увеличение относительного содержания CD4<sup>+</sup> клеток, экспрессирующих CD25 весь период наблюдения, при этом количество CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>127-Т-регуляторных клеток в процессе комбинированного лечения не изменялось и сохранялось на уровне здоровых доноров.

При оценке показателей гуморального звена было впервые показано, что при применении комбинированного лечения у пациентов с аллергической формой БА регистрировалось снижение количества В-лимфоцитов, экспрессирующих CD23, снижение уровня общего IgE. У пациентов с неаллергической формой БА уровень В-лимфоцитов, экспрессирующих CD23, как до, так и в процессе комбинированного лечения не отличался от доноров. Установлено, что по содержанию субпопуляций В-лимфоцитов В1 (CD19+CD5<sup>+</sup>), В2 (CD19+CD5<sup>-</sup>) аллергическая и неаллергическая формы бронхиальной астмы не отличались друг от друга.

Впервые было продемонстрировано, что на стандартной терапии у пациентов с аллергической формой БА происходило достоверное увеличение количества CD8<sup>+</sup>-клеток, экспрессирующих перфорин и гранзим В.

В динамике комбинированной терапии у пациентов с аллергической формой БА наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания, увеличивается уровень контроля над астмой по опроснику ACQ5, при этом повышение качества жизни по опроснику AQLQ(s) отмечалось у пациентов не только с аллергической, но и неаллергической формами БА.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

Введение аутологичных Т-лимфоцитов, активированных с помощью рекомбинантного человеческого IL-2 и анти-CD3 антител, показало возможность влияния на показатели иммунного ответа, выражающееся в изменении количества Т-клеток, экспрессирующих эрготоп-ассоциированные маркеры, количества В-клеток, позитивных по CD23.

Практическая значимость работы заключается в новом подходе к терапии БА, который, в сочетании со стандартной терапией, оказывает корригирующее влияние на иммунологические параметры, IgE-

опосредованные реакции у пациентов с аллергической формой БА, положительно влияет на качество жизни пациентов, как с аллергической, так и с неаллергической формой БА.

Разработан протокол комбинированной терапии на основе введения активированных аутологичных Т-клеток в сочетании со стандартной терапией (Патент РФ на изобретение №2652752/28.04.2018 Бюл. №13), который может быть востребован в терапии пациентов с БА для иммунокорректирующего воздействия.

#### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа основана на результатах клинико-иммунологического обследования больных бронхиальной астмой, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в аллергологическом отделении. Исследования выполнены в рамках поисковых научно-исследовательских работ лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ. Объектом исследования были 30 пациентов с аллергической и неаллергической формой бронхиальной астмы и 13 условно здоровых доноров. Предмет исследования - изучение влияния активированных аутологичных Т-клеток в сочетании со стандартной терапией на иммунологические и клинические параметры у пациентов с БА.

Активированные аутологичные Т-клетки получали при культивировании МНК в присутствии анти-CD3 антител и ИЛ-2. Проводилось определение количества лимфоцитов, популяционного состава лимфоцитов, относительного количества субпопуляций В-клеток и экспрессии молекулы CD23, содержание перфорина и гранзима В в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитах, определение уровня экспрессии HLA-DR, CD25 и PD-1 на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитах и регуляторных Т-клетках с помощью проточной цитофлуориметрии. Определение уровня иммуноглобулинов сыворотки определялся на иммунохимическом анализаторе. Исследование фагоцитоза проводили методом проточной цитометрии с использованием коммерческого набора Phagotest. Оценка функции внешнего дыхания оценивалась с помощью инструментального обследования - спирометрии и пробы с бронхолитиком. Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием статистической программы Statistica (StatSoft), версия 6.0. Оценка проводилась до начала терапии, через 2 месяца и по окончании терапии через 7 месяцев.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Активированные аутологичные Т-лимфоциты являются фактором, индуцирующим увеличение эрготоп-ассоциированных Т-клеток при неизменном уровне CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> Т-регуляторных клеток у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА.

2. Комбинированная терапия обуславливает снижение субпопуляций В-лимфоцитов, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, и уровня общего IgE у пациентов с аллергической формой БА.

#### **Степень достоверности, апробация результатов и личное участие автора**

Достоверность полученных результатов подтверждается продуманным алгоритмом работы, достаточной выборкой исследования, использованием современных иммунологических методов анализа и адекватных методов статистической обработки. Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор участвовал в рекрутировании пациентов, проведении иммунологических исследований, статистической обработке результатов и интерпретации экспериментальных данных. Материалы исследования доложены и обсуждены на отчетных конференциях аспирантов НИИФКИ в 2016–2017, 2021–2022 гг. Результаты исследования были представлены в виде постерного доклада в 2016 г. на конференции World Allergy Organization Journal International scientific

conference, г. Иерусалим, Израиль; в виде устного доклада в 2018г. на XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых Перспективы развития фундаментальных наук, г. Томск, Россия.

Апробация диссертации состоялась 02 декабря 2025 г. на семинаре клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, и патент.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, результатов собственных исследований, отраженных в пяти главах, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Материал изложен на 119 страницах машинописного текста, включающего 12 таблиц и 2 рисунка. Работа выполнена на базе лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ, а также аллергологического отделения Клиники иммунопатологии НИИФКИ в рамках поискового научного исследования (рег.№ 0540-2017-0002).

### **Внедрение результатов в практику**

Основные результаты и выводы работы внедрены в учебный и научный процесс в НИИФКИ (лекции для ординаторов) и НГУ (курсы «Клеточные технологии в иммунотерапии»). Выявленное снижение относительного количества CD23+ В-лимфоцитов можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера эффективности иммунотерапии у пациентов с аллергической бронхиальной астмой, что может послужить основой для разработки в дальнейшем новых методов прогноза ответа на терапию.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

#### *Характеристика пациентов*

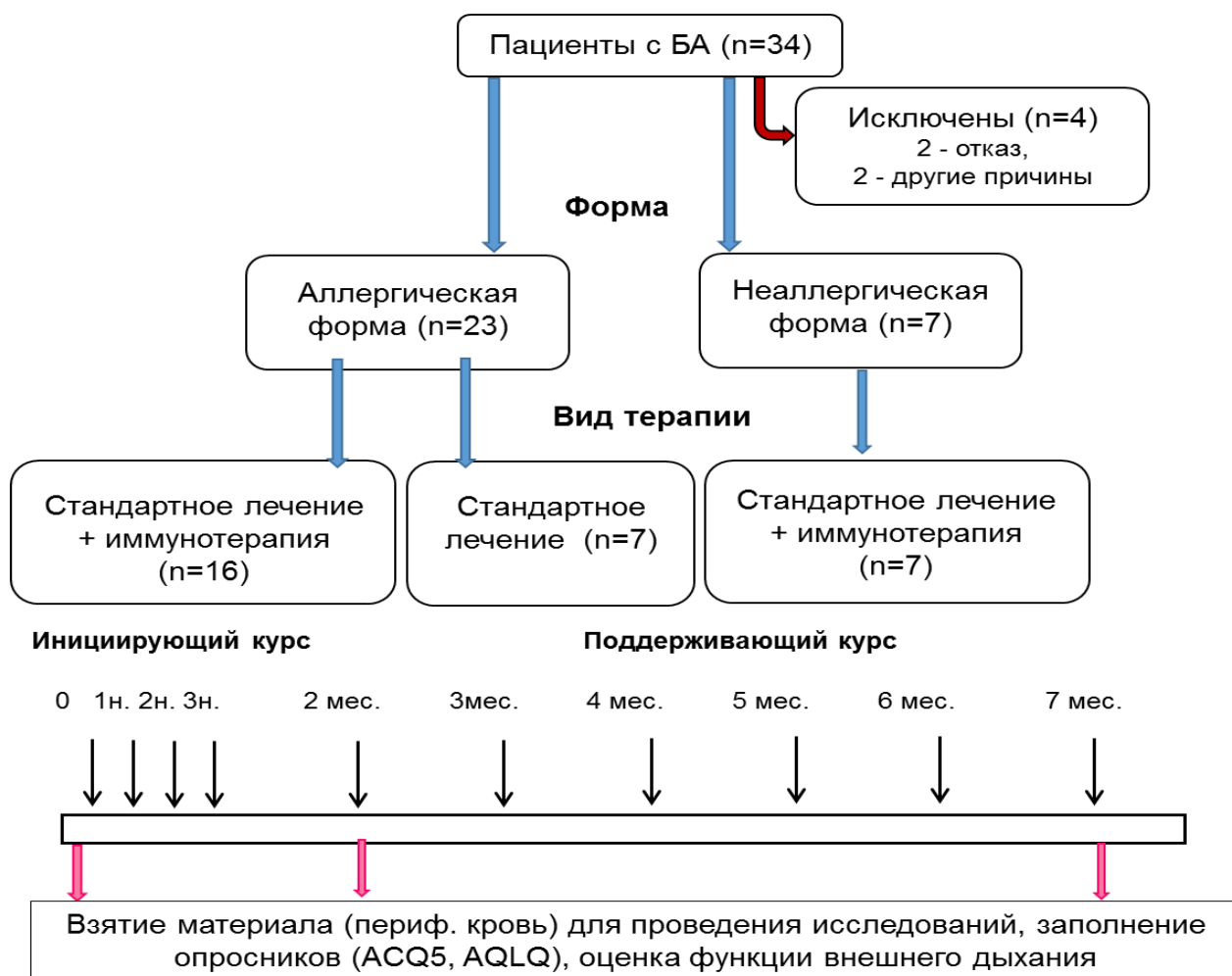
Диссертационная работа основана на результатах клинико-иммунологического обследования больных бронхиальной астмой, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в аллергологическом отделении НИИФКИ в период с сентября 2012 по июнь 2018 года. Исследования выполнены в рамках пилотного нерандомизированного клинического испытания по поисковой научно-исследовательской работе НИИФКИ. Протокол исследования № 67 от «20» января 2012 года был одобрен на заседании локального этического комитета.

В исследование было включено 43 человека, из них 30 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 23 до 61 лет, средний возраст  $39 \pm 4,3$  года и 13 условно здоровых доноров, от 24 до 42 лет, средний возраст  $28 \pm 7,03$  года. Все пациенты с БА на момент забора материала находились на лечении или наблюдались амбулаторно в Клинике иммунопатологии НИИФКИ г.Новосибирска. Забор материала у пациентов и условно-здоровых доноров производился с их предварительного информированного письменного согласия. Пациенты включались в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. У 23 пациентов была верифицирована аллергическая форма БА, из них 16 пациентов получали комбинированную терапию аутологичными Т-лимфоцитами в сочетании со стандартным лечением и 7 пациентов получали только стандартную терапию. Также комбинированную терапию получали 7 пациентов, страдавших неаллергической

формой БА (Рис 1). Диагноз БА был установлен не менее чем за 12 месяцев до включения в исследование. Все пациенты принимали базисную терапию ИГКС не менее 12 недель до начала исследования. Степень тяжести БА у пациентов, оценивалась в зависимости от степени терапии, в соответствии с которой они уже получали лечение. Из 30 пациентов, страдающих БА, 27 наблюдались со средней степенью тяжести заболевания – они получали лечение по 3 ступени (комбинация ИГКС-ДДБА ежедневно, антилейкотриеновые препараты), и 3 - с тяжелой степенью – лечение по 4 ступени (средние и высокие дозы ИГКС-ДДБА ежедневно, тиотропия бромид).

После рекрутирования в исследование пациентам с БА вводили подкожно активированные анти-CD3 антителами и IL-2 аутологичные Т-лимфоциты в количестве 30 млн клеток с кратностью 1 раз в неделю – 4 инъекции, далее 1 раз в месяц – 6 инъекций, всего 10 инъекций. Терапия активированными аутологичными Т-лимфоцитами проводилась на фоне стандартной терапии, в которую входило лечение ингаляционными глюкокортикостероидами,  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого и длительного действия, антилейкотриеновыми препаратами. Контрольная группа была представлена пациентами с БА, сопоставимыми по полу и возрасту, которые находились только на стандартном лечении, контроль проводился на тех же сроках, что и при иммунотерапии: при включении в исследование, через 2 и 7 месяцев.

**Рисунок 1** – Дизайн исследования



#### Оценка показателей иммунного статуса

В оценку врожденной и адаптивной иммунной системы включались показатели:

- абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови;
- популяционный состав лимфоцитов:

- относительное содержание CD3<sup>+</sup>T-лимфоцитов и их субпопуляций: хелперных CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов и цитотоксических CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов;
- относительное содержание CD19<sup>+</sup>B-лимфоцитов;
- относительное содержание CD16<sup>+</sup>NK-клеток;
  - иммунорегуляторный индекс: соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитов;
  - уровни IgM, IgG, IgA и IgE в сыворотке крови;
  - фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов.

Определение иммунного статуса проводилось сотрудниками лаборатории клинической иммунологии Клиники иммунопатологии НИИФКИ под руководством заведующей лабораторией к.б.н. Пронкиной Н.В.

#### *Характеристика T- и B-лимфоцитов периферической крови*

Определение уровня экспрессии HLA-DR, CD25 и PD-1 на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитах и регуляторных T-клетках, определение относительного количества B1- (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>) и B2- (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>) лимфоцитов, а также экспрессии Foxp3 в B-клетках и T-клетках, количество B-лимфоцитов, экспрессирующих CD23 (мембраносвязанный низкоаффинный рецептор IgE), определение содержания перфорина и гранзима B в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитах проводили в лаборатории клинической иммунопатологии. Регуляторные T-клетки фенотипировали как CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>. Для сравнения помимо клеток пациентов с БА на разной терапии использовали клетки условно-здоровых доноров.

#### *Оценка контроля над БА и качества жизни пациентов*

Уровень контроля над БА оценивалось по опроснику ACQ5, включающему 5 вопросов, чем ниже балл, тем выше уровень контролируемости астмы. Исследование качества жизни проводилось при помощи опросника AQLQ. Опросник содержит 32 вопроса, сгруппированных в 4 блока: выраженность симптомов болезни, ограничение активности вследствие заболевания, эмоциональное состояние, зависимость от влияния окружающей среды. Чем выше набранный балл, тем соответственно выше качество жизни.

#### *Оценка функции внешнего дыхания*

Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью инструментального обследования - спирометрии и пробы с бронхолитиком. Методика компьютерной спирометрии позволяла определить жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), отношение ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно). Проба с бронхолитиком Сальбутамол использовалась с целью оценки обратимости обструкции.

#### *Статистическая обработка данных*

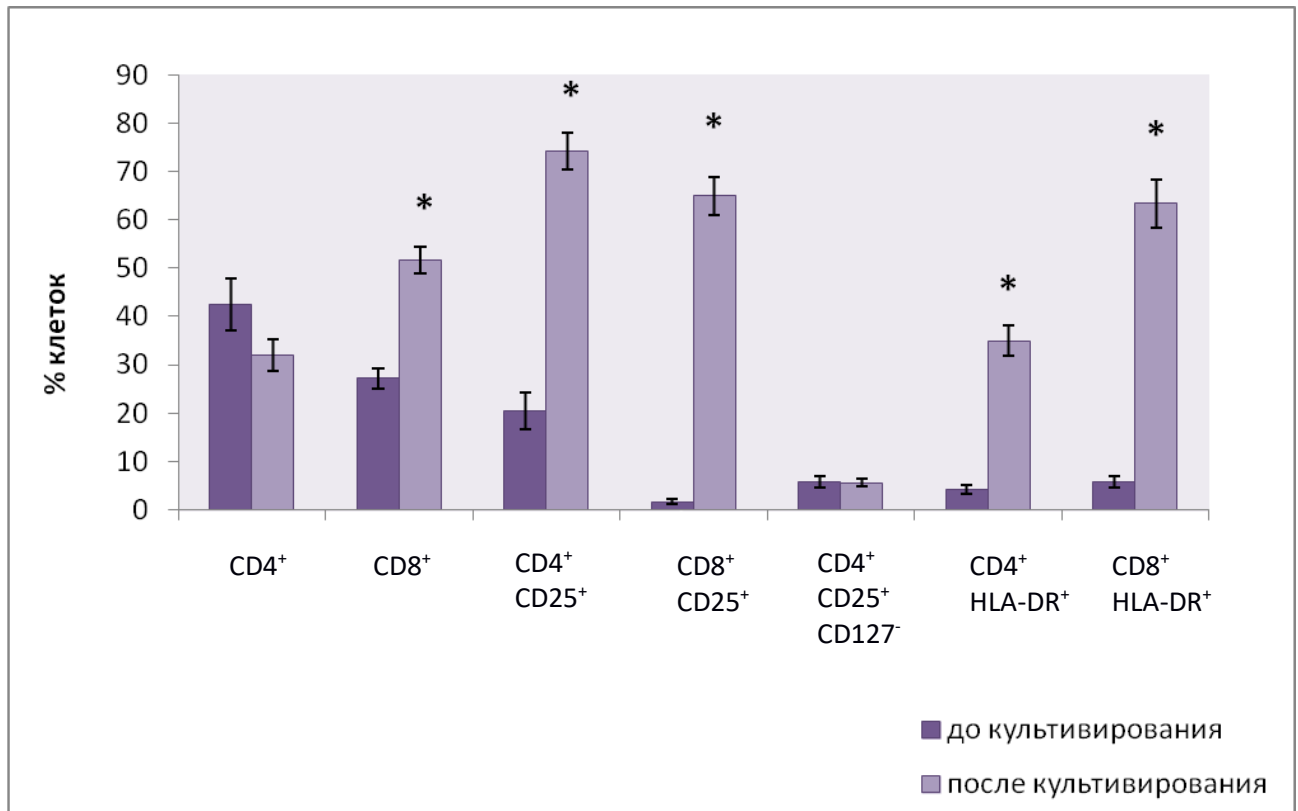
Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием статистической программы Statistica (StatSoft), версия 6.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Данные непараметрических тестов представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%; 75%). Для оценки результатов исследований использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

*Характеристика аутологичных активированных T-клеток пациентов с БА, предназначенных для терапии.*

Культированные клетки, предназначенные для введения пациентам, преимущественно были представлены  $CD3^+$ -лимфоцитами (более 85% из лимфоцитарного гейта). При этом содержание  $CD4^+$ -клеток составило  $34 \pm 4,0$  %,  $CD8^+$ -клеток -  $58 \pm 2,0$  %, то есть в культуре количество  $CD8^+$ -лимфоцитов стало достоверно больше почти в 2 раза по сравнению с числом  $CD8^+$ -лимфоцитов до культивирования (Рис. 2).

**Рисунок 2** – Характеристика клеток, предназначенных для введения пациентам с бронхиальной астмой, стимулированных *in vitro* анти-CD3 антителами и рекомбинантным человеческим IL-2.



\* - достоверные отличия при сравнении с показателями до культивирования,  $n=23$ ,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона.

Также после стимуляции *in vitro* наблюдалось увеличение экспрессии эрготоп-ассоциированных маркеров ранней и поздней активации CD25, HLA-DR на  $CD4^+$  и  $CD8^+$ -лимфоцитах, что отражает активацию Т-клеток. Уровень регуляторных  $CD4^+CD25^+CD127^-$  Т-клеток до и после культивирования оставался на одном уровне. Таким образом, в результате 10-дневной стимуляции анти-CD3 антителами и рекомбинантным человеческим IL-2 у Т-клеток пациентов с БА существенно увеличилась экспрессия CD25 и HLA-DR на Т-лимфоцитах, что говорит об их активированном состоянии и потенциальной возможности индуцировать антиэрготипический ответ при введении в организм.

#### *Переносимость иммунотерапии.*

Иммунотерапия аутологичными активированными Т-клетками характеризовалась хорошей переносимостью. Местные побочные реакции в виде покраснения, припухлости и болезненности в месте введения были зарегистрированы у 3 пациентов, т.е. в 13% случаев. Системных проявлений зафиксировано не было. Обострений в виде эпизодов нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, повышенной потребности в использовании КДБА, сопровождающихся снижением ОФВ1, требующих изменений обычного режима терапии у пациентов зафиксировано не было. Отмечалось однократное использование КДБА (Сальбутамол, Вентолин) на фоне сезонной вирусной инфекции у 57,1% (4 из 7) пациентов, получавших только стандартную терапию, 31,25% (5 из 16) пациентов с аллергической формой БА, находившихся на комбинированной терапии, и 28,6% (2 из 7) пациентов с неаллергической

формой БА, также на комбинированной терапии. Однако частота применения КДБА в группе пациентов с аллергической БА на комбинированной терапии достоверно не отличалось от таковой в группе пациентов с аллергической БА на стандартной терапии (критерий Хи-квадрат  $\chi^2 = 1,371$ ,  $p = 0,242$ ).

*Оценка популяционного состава лимфоцитов у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, в группах, получавших комбинированную терапию и стандартное лечение.*

При оценке популяционного состава у группы пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы в ходе иммунотерапии через семь месяцев отмечалось достоверное повышение числа CD3<sup>+</sup>-клеток по сравнению с показателями до терапии (Табл.1). В группе пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы на стандартной терапии достоверно увеличивался через 7 месяцев уровень НК-клеток, в то время как уровень Т-лимфоцитов не изменялся. Повышение числа CD3<sup>+</sup>-клеток связано с активацией клеточного иммунного ответа, что сопряжено именно с применением иммунотерапии на основе аутологических активированных клеток, а не с базисной терапией, на которой находились пациенты обеих групп в течение всего срока исследования. Далее нами проводилась сравнительная оценка иммунологических параметров групп пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы, получавших комбинированную терапию с группой пациентов с неаллергической формой, также получавших иммунотерапию. У пациентов с неаллергической формой достоверных изменений в субпопуляционном составе лимфоцитов в процессе иммунотерапии не выявлено.

**Таблица 1.** Популяционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатели	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма		
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев
Абсолютное количество лимфоцитов	1937 (1606– 2522)	2134 (1719– 2639)	2213 (1674– 4046)	2275 (2160– 2542)	2102 (1632– 2482)	1828 (1540– 2024)	1892 (1400– 2211)	1898 (1850– 2520)	2288 (1472– 3132)
CD3 <sup>+</sup> (%)	75,5 (69–78,5)	78 (73–82)	<b>77,5</b> <b>(74,5–</b> <b>81,5) *</b>	77 (74–79)	77 (74–77)	74,5 (71–80)	76 (57–82)	77 (68–80)	80 (65–81)
CD4 <sup>+</sup> (%)	45,5 (40,5– 53,5)	51 (44–58,5)	47,5 (44,5–54)	46 (44–52)	49 (37–52)	48 (43–52)	48 (37–50)	45 (44–51)	47 (46–49)
CD8 <sup>+</sup> (%)	25,5 (20,5–27)	25,5 (20,5–32)	25,5 (22,5–34)	29 (23–32)	26 (21–33)	23,5 (21–27)	32 (19–37)	31 (25–35)	30 (22–37)
ИРИ	1,83 (1,48– 2,27)	2,05 (1,41– 2,92)	1,9 (1,39– 2,26)	1,6 (1,43– 2,2)	1,76 (1,33–2,3)	1,96 (1,63– 2,48)	1,56 (1,2–2,18)	1,6 (1,26–1,8)	1,6 (1,21– 2,41)
CD19 <sup>+</sup> (%)	14 (10–17,5)	13 (10,5– 14,5)	12 (8,5–14)	15 (9–17)	14 (9–16)	14 (7–15)	11 (9–14)	11 (10–14)	9 (9–14)
CD16 <sup>+</sup> (%)	12 (7,5–22,5)	9,5 (6–17)	9,5 (7,5–12,5)	7 (6–12)	8 (7–12)	<b>10,5</b> <b>(7–12) *</b>	12 (9–26)	15 (7–16)	10 (6–18)

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75

перцентиль).

*Сравнительная характеристика уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, в группах, получавших комбинированную терапию и стандартное лечение*

У пациентов до начала иммунотерапии среднее значение IgE составило 231 (58–3000) МЕ/мл, в то время как у пациентов на стандартной терапии - менее 130 МЕ/мл (Табл.2), тем не менее, достоверных отличий между группами не было зафиксировано. Разницу можно объяснить тем, что при наборе групп предпочтение взятия на иммунотерапию отдавалось более тяжелым пациентам, с целью оказания наиболее эффективной помощи из гуманных соображений, а также, более высокой заинтересованностью в иммунотерапии таких пациентов, тогда как пациенты с более легким течением не испытывали необходимости в дополнительном виде терапии.

У пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы в группе, получавших иммунотерапию достоверно снижался уровень IgE через 2 месяца и 7 месяцев от начала лечения (Табл.2), что может свидетельствовать об уменьшении выраженности иммунного ответа, опосредованного IgE-антителами, и соответственно подавлению дальнейшего каскада реакций, приводящих к аллергическому воспалению и повреждению тканей. Уровень иммуноглобулина А повысился через 7 месяцев от начала лечения в группе пациентов с аллергической БА, получающих иммунотерапию. Данные изменения могут быть связаны с переключением выработки клетками антител с IgE на IgA и активацией местных факторов естественной защиты, поскольку основная доля IgA присутствует в секретах слизистых оболочек, выполняя связывание и нейтрализацию патогенов на данной поверхности, прежде всего нейтрализацию вирусных и бактериальных токсинов. В группе получавших стандартное лечение достоверных изменений по данным показателям в динамике терапии не было выявлено. Сравнение между группами при оценке аллергической и неаллергической форм БА показывает существенные отличия уровня IgE до терапии в связи с различными патогенетическими механизмами заболевания. Уровень IgE при аллергической форме достоверно выше, чем при неаллергической форме БА, при которой этот показатель находится в пределах нормальных значений: 56 (13–116) МЕ/мл. Нормативный диапазон IgE по данным клинической лаборатории составил менее 130 МЕ/мл.

**Таблица 2.** Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатель и, % клеток	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА		
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартная терапия (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев
Ig E (МЕ/мл)	231 (58–3000)	<b>163</b> (65–1721) *	<b>145,5</b> (72–1357) *	84 (32–228)	90 (13–326)	75 (11–184)	56 (13–116)	55 (11–122)	55 (19–97)
IgM (г/л)	1,4 (0,93–2,1)	1,2 (0,91–1,92)	1,3 (0,85–2,01)	1,5 (1,16–1,58)	1,5 (1,17–1,72)	1,4 (0,97–1,56)	1,2 (0,65–1,85)	1,4 (0,83–1,86)	0,95 (0,82–1,77)
IgA (г/л)	1,7 (1,02–2,5)	2,2 (1,78–2,47)	<b>3,0</b> (2,1–3,6) *	1,7 (1,37–2,56)	2,1 (1,68–3,49)	1,8 (1,46–3,09)	1,7 (1,52–3,2)	1,7 (1,59–2,98)	1,9 (1,82–3,35)
IgG (г/л)	12,4 (11,6–13,5)	12,4 (10,9–13,6)	12,9 (12,3–14,5)	9,7 (9,43–10,6)	10,2 (9,51–10,6)	9,7 (9,37–10,3)	10,6 (10,1–10,9)	10,1 (8,87–10,3)	10,2 (8,93–12,1)

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль).

*Оценка динамики фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА в процессе иммунотерапии.*

В процессе иммунотерапии через 2 месяца отмечалось снижение количества фагоцитирующих гранулоцитов и моноцитов, однако, наблюдаемое снижение сохранялось в пределах нормативных значений (Табл.3). Далее через 7 месяцев отмечалось повышение относительного количества фагоцитирующих клеток, и в том числе достоверно повышалось количество фагоцитирующих гранулоцитов у пациентов с аллергической формой БА по сравнению с показателями до лечения, что свидетельствует о стимулирующем действии проводимой иммунотерапии на показатели фагоцитарной функции. У пациентов с неаллергической формой БА достоверных изменений не было выявлено.

**Таблица 3.** Количество фагоцитирующих гранулоцитов и моноцитов у пациентов с аллергической и неаллергической формой БА, получавших комбинированную терапию

Показатели, % клеток	Формы БА					
	Аллергическая (n = 16)			Неаллергическая (n = 7)		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев
Фагоцитоз (гранулоциты)	88,5 (64–91,5)	<b>84</b> <b>(67–89)*</b>	<b>92</b> <b>(88–94,5)*</b>	93 (81–95)	92 (75–97)	92,5 (88–96)
Фагоцитоз (моноциты)	86,5 (64,5– 91)	<b>78</b> <b>(50–91)*</b>	87,5 (81,5–90,5)	87 (70–93)	93 (88–94)	88,5 (86–91)

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль).

*Динамика маркеров активации HLA-DR, CD25 и PD-1 на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитах и количество регуляторных Т-клеток у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА при проведении иммунотерапии, в сравнении с пациентами на стандартном лечении и с донорами*

У пациентов с аллергической формой БА в динамике иммунотерапии статистически значимо повышалось относительное количество CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CD25, через 7 месяцев по сравнению с уровнем до терапии (Табл.4). Также отмечалось достоверное снижение CD8<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих молекулу CD25, через 7 месяцев по сравнению с уровнем до лечения. При этом в динамике иммунотерапии количество регуляторных Т-клеток и относительное содержание PD-1<sup>+</sup> клеток среди различных субпопуляций Т-лимфоцитов значимо не менялось. Также не отмечалось достоверных отличий по количеству CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR через 2 месяца и 7 месяцев по сравнению с количеством до терапии.

У группы пациентов с аллергической формой БА, продолжавших стандартную терапию, в динамике отмечалось достоверное увеличение количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1 через 2 месяца, но через 7 месяцев происходит снижение до уровня нормальных значений, сопоставимых с таковым у условно здоровых доноров. Количество CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1 и HLA-DR, достоверно снижалось через 7 месяцев по сравнению с показателями до лечения и через 2 месяца. Также отмечалось снижение CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток через 7 месяцев стандартной терапии. Нами была проведена оценка данных показателей между указанными группами на точках контроля (до лечения, через 2 месяца и через 7 месяцев). До лечения и через 2 месяца отмечена достоверная разница между уровнем регуляторных Т-клеток пациентов с аллергической формой БА у групп пациентов, получавших иммунотерапию и только стандартную терапию.

У пациентов на стандартной терапии до лечения уровень регуляторных Т-клеток был выше, чем в группе с иммунотерапией, в динамике через 7 месяцев они снижались до уровня условно здоровых доноров. У пациентов, получавших иммунотерапию, уровень регуляторных Т-клеток весь период наблюдения сохранялся на одном уровне с донорами. Количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих CD25, у пациентов с аллергической формой БА, получавших комбинированную терапию, был достоверно выше через 7 месяцев по сравнению с группой пациентов с аллергической формой на стандартной терапии, что связано с введением активированных клеток на протяжении всего исследования. В группе пациентов с аллергической формой на стандартной терапии через 7 месяцев, наоборот, снижался до уровня, наблюдаемого у условно здоровых доноров. Количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1, через 2 месяца иммунотерапии было достоверно ниже по сравнению с показателями при стандартной терапии через 2 месяца, но при этом к 7 месяцам эти значения сравнялись.

При оценке данных показателей у пациентов с неаллергической БА в динамике иммунотерапии достоверных отличий не было, но отмечалась тенденция к увеличению доли регуляторных Т-клеток, а также к увеличению количества CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD25, HLA-DR, и снижению количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1, через 7 месяцев.

При сравнении полученных данных между группами в точках контроля (до лечения, через 2 месяца и через 7 месяцев) было обнаружено следующее: у пациентов с неаллергической формой БА, получавших иммунотерапию, через 2 месяца отмечалось достоверное увеличение уровня экспрессии PD-1 на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах по сравнению с донорами. Через 7 месяцев нами было отмечено увеличение относительного количества экспрессирующих CD25 CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов по сравнению с донорами, при этом доля экспрессирующих PD-1 CD4<sup>+</sup> Т-клеток снижалась, но оставалась достоверно увеличенной в сравнении с донорами. Достоверных различий по данным показателям между группами пациентов с различными формами БА обнаружено не было.

*Динамика относительного количества субпопуляций В-клеток и экспрессии CD23 у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА при иммунотерапии и стандартном лечении в сравнении с донорами*

У пациентов с аллергической формой БА, получавших иммунотерапию, относительное количество В1 клеток, экспрессирующих CD23, достоверно снижалось ( $p=0,024$ ) через 7 месяцев (Табл.5). Также достоверно снижалось ( $p=0,046$ ) и количество CD23<sup>+</sup> В2 клеток через 7 месяцев от начала терапии у группы пациентов с аллергической формой БА, получавших иммунотерапию. При этом в группе пациентов на стандартной терапии подобные тенденции не были выявлены. Достоверных различий между двумя группами пациентов, находившихся на иммунотерапии и получавших только стандартное лечение, не было обнаружено. Установлено, что группы пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы не отличались по содержанию субпопуляций В-лимфоцитов В1 (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>), В2 (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>). У пациентов с неаллергической формой БА экспрессия CD23 на В-лимфоцитах не отличалась от доноров. Достоверных изменений относительного количества субпопуляций В-клеток у группы пациентов с неаллергической формой БА в динамике иммунотерапии не наблюдалось. У пациентов с неаллергической формой БА уровень CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> достоверно повышался через 7 месяцев от начала терапии по сравнению с группой пациентов с аллергической формой БА, получавших иммунотерапию.

*Определение содержания перфорина и гранзима В в CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитах у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших комбинированную терапию и стандартное лечение и условно здоровых доноров*

В динамике комбинированной терапии через 7 месяцев у пациентов с аллергической формой БА (n=16) отмечалась тенденция (p=0,07) к возрастанию уровня относительного количества цитотоксических лимфоцитов, содержащих перфорин и гранзим В (Табл.6). У пациентов с аллергической формой БА на стандартной терапии (n=7) отмечалось достоверное увеличение доли CD8<sup>+</sup>, содержащих перфорин и гранзим В, через 2 и 7 месяцев по сравнению с уровнем до терапии, что говорит об активации цитотоксического Т-клеточного ответа на стандартном лечении и отсутствии подобного эффекта при дополнительном применении иммунотерапии. При этом достоверных различий между группами пациентов на иммунотерапии и получавших только стандартное лечение не было выявлено. Также не было обнаружено изменений данных показателей у пациентов обеих групп по сравнению с донорами. У пациентов с неаллергической формой БА (n=7) было отмечено достоверное снижение относительного количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, содержащих только гранзим В, через 7 месяцев после начала иммунотерапии (до лечения - 40,2 % (26,0-49,8), через 2 месяца - 29,9 % (27,5-69,2), через 7 месяцев - 23,0 % (12,0-37,1)). Уровень CD4<sup>+</sup>Perf<sup>+</sup>Gr<sup>+</sup> клеток у пациентов с неаллергической формой БА до лечения был достоверно выше уровня данных клеток у доноров, но в динамике иммунотерапии через 2 и 7 месяцев снижался до уровня, сопоставимого с показателями условно здоровых доноров.

**Таблица 4.** Экспрессия маркеров CD25, HLA-DR, PD-1 на популяциях Т-клеток периферической крови доноров и пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатели, % клеток	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА			Доноры (n=13)
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)			
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	
Treg(CD4 <sup>+</sup> C D25 <sup>+</sup> D127)	<b>5,5</b> (3,6–6,2)!	<b>5,3</b> (5,0–7,0) !!	6,1 (3,8–9,3)	<b>8,1</b> (7,4–9,2)!§	<b>8,8</b> (8,0–10,9)!!§	5,3 (3,5–5,7)	6,7 (4,8–6,7)	8,7 (7,6–11,9)	9,5 (6,6–9,8) #	4,9 (4,0–7,2)
Treg PD-1 <sup>+</sup>	9,0 (4,1–12,1)	6,0 (4,1–17,0)	9,5 (6,8–14,2)	8,6 (7,0–10,6)	<b>14,4</b> (8,5–19,2) §	7,6 (6,2–20,9)	9,9 (8,5–11,5)	8,4 (4,8–18,7)	9,1 (6,5–12,3)	5,8 (3,4–9,5)
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	22,1(16,4 – 28,3)	22,7 (12,0–31,0)	<b>26,1 (12,4– 34,9) *!!!</b>	23,5 (16,2–45,5)	25,3 (19,3–29,5)	<b>7,8</b> (6,8–8,0)*τ	25,4 (20,3–26,4)	17,7 (15,1–45,4)	<b>32,3(31,6– 39,1) # §</b>	11,6 (7,4–25,4)
CD4 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	7,0 (3,9–9,75)	7,0 (3,3–9,2)	4,8 (3,3–7,4)	6,9 (5,9–14,1)	9,1 (5,3–12,3)	<b>9,8</b> (7,5–10,9)§	3,8 (3,1–11,8)	9,5 (3,0–11,9) #	6,3 (1,9–9,3) #	3,0 (1,9–3,9)
CD4 <sup>+</sup> PD-1 <sup>+</sup>	8,9 (6,9–12,5)	<b>6,0 (3,7– 12,3)!!</b>	7,1 (4,5–13,1)	<b>13,6</b> (9,2–15,0)§	<b>17,6 (12,1– 21,6)*§</b>	5,6 (5,5–7,6)	<b>11,0 (9,7– 15,1) §</b>	<b>10,8</b> (10,8–29,8) §	<b>10,0</b> (9,9–17,7)§	6,1 (4,3–7,9)
CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	1,75 (1,1–3,9)	1,5 (0,7–2,6)	<b>1,3</b> (0,7–2,9) *	4,8 (2,2–8,9)	4,4 (1,1–6,5)	0,8 (0,6–4,1)	1,6 (1,1–1,6)	1,2 (0,5–2,9)	2,7 (2,7–5,4) #	2,5 (1,6–5,0)
CD8 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>	10,4 (5,2–21,7)	9,0 (5,0–19,7)	12,1 (4,5–20,2)	<b>22,2 (14,0– 47,0) §</b>	20,7 (13,5–33,9)	<b>17,4 (14,4– 28,4) *τ</b>	12,0 (9,2–45,2)	26,7 (14,8–38,3) #	24,7 (6,9– 37,0) #	5,1 (4,3–9,0)
CD8 <sup>+</sup> PD-1 <sup>+</sup>	6,6 (4,5–14,1)	<b>7,5 (2,4– 12,8)!!</b>	6,8 (2,3–20,3)	<b>15,8 (12,2– 18,8)§</b>	<b>17,5</b> (11,7–19,8) §	<b>4,3 (4,0–5,5)</b> *τ	10,7 (7,2–25,6)	<b>16,7</b> (13,8–24,3) §	10,8 (9,4–15,4)	7,4 (5,3–9,6)

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона; # - тенденция по сравнению с показателями до лечения,  $p = 0,08$ , критерий Вилкоксона; τ - достоверные отличия по сравнению с показателями через 2 месяца,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона; § - достоверные отличия по сравнению с донорами,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни; ! - достоверные отличия от стандартной терапии до лечения,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни; !! - достоверные отличия от стандартной терапии через 2 месяца,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни; !!! - достоверные отличия от стандартной терапии через 7 месяцев,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни. При подсчете Treg (CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>127<sup>+</sup>) за 100% была принята популяция CD4<sup>+</sup>клеток, при подсчете Treg PD-1<sup>+</sup> – Treg. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль).

**Таблица 5.** Относительное количество В-клеток, экспрессия CD23 и Foxp3 в периферической крови доноров и пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатели, % клеток	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА			Доноры (n=13)
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)			
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	
В1-клетки (CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> )	1,7 (0,9–2,0)	2,2 (1,1–6,3)	2,2 (0,8–2,3)	2,2 (0,8–6,5)	2,8 (0,4–5,0)	2,3 (0,55–5,3)	1,15 (0,65–2,85)	2,1 (1,0–3,7)	1,4 (1,0–2,2)	1,2 (0,4–2,55)
CD23 <sup>+</sup> В1-клетки	7,8 (0–23,8)	4,9 (0,9–14,85)	<b>1,7</b> <b>(0,2–4,4) *</b>	1,55 (0–24,2)	0,15 (0–13,4)	0,05 (0–0,9)	2,55 (0–5,1)	0,8 (0,1–1,5)	3,45 (1,15–5,2)	1,35 (0,5–17,9)
В2-клетки (CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> )	10,2 (5,7–20,1)	12,0 (7,4–17,45)	11,6 (4,1–13,9)	9,7 (7,5–11,1)	6,3 (5,1–17,8)	7,1 (5,8–12,2)	11,1 (5,6–14,8)	7,5 (7,0–12,2)	7,5 (5,9–9,3)	6,4 (3,75–9,05)
CD23 <sup>+</sup> В2-клетки	5,8 (0–14,9)	1,9 (0,8–9,6)	<b>0,5</b> <b>(0,2–2,3) *</b>	1,4 (0,1–19,5)	0,2 (0,1–16,9)	0,05 (0–1,85)	2,45 (0,1–4,8)	0,65 (0,1–1,2)	0,3 (0,2–2,55)	0,75 (0,2–10,75)
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> FoxP3 <sup>+</sup>	0,4 (0,2–0,6)	0,5 (0,15–0,85)	1,0 (0,8–1,1)	0,3 (0,2–0,3)	<b>0,2</b> <b>(0,1–0,3)</b> §	0,2 (0,15–0,5)	0,9 (0,5–1,35)	0,4 (0,4–1,6)	0,6 (0,3–0,8)	0,65 (0,25–0,95)
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup>	0,1 (0–0,1)	0,05 (0–0,1)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0–0,5)	0,2 (0,1–0,2)	0,1 (0–0,25)	0,1 (0,1–0,75)	0,6 (0,1–0,8)	<b>0,3</b> <b>(0,1–0,4)</b> !!!	0,1 (0–0,3)

Примечание: § - достоверные отличия по сравнению с донорами,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни; \* - по сравнению с показателями до лечения,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона; !!! - достоверные отличия от аллергической формы через 7 месяцев,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль). При подсчете CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>Foxp3<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> клеток за 100 % была принята популяция CD19<sup>+</sup>клеток

**Таблица 6.** Содержание гранул перфорина и гранзима В в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитах периферической крови доноров и пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатели, % клеток	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА			Доноры (n=13)
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)			
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	
CD8 <sup>+</sup> Perf-Gr <sup>+</sup>	33,7 (20,7–43,7)	15,3 (9,1–33,2)	15,7 (12,6–36,6)	47,0 (23,7–50,8)	35,75 (17,5–52,4)	32,1 (17,6–58,3)	40,2 (26,0–49,8)	29,9 (27,5–69,2)	<b>23,05(12,0– 37,1) *</b>	21,9 (15,1– 30,45)
CD8 <sup>+</sup> Perf <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup>	9,8 (6,0–42,0)	12,2 (9,5–34,7)	<b>25,35 (8,9– 47,4) #</b>	6,1(0,5– 24,8)	<b>11,1 (6,0– 28,0) *</b>	<b>11,0(6,0– 22,7) *</b>	12,05 (7,6–26,7)	11,5 (1,9–36,5)	16,1 (7,5–40,9)	9,6 (3,7–21,2)
CD8 <sup>+</sup> Perf <sup>+</sup> Gr <sup>-</sup>	0,3 (0,3–0,7)	0,5 (0,3–1,4)	1,05 (0,2–4,4)	0,2 (0–0,9)	0,1 (0,1–1,1)	0,1 (0,1–1,2)	0,25 (0,1–1,5)	0,6 (0,1–0,7)	0,25 (0,1–0,9)	0,2 (0,15–0,4)
CD4 <sup>+</sup> Perf-Gr <sup>+</sup>	9,7 (5,4–14,5)	5,7 (3,0–7,9)	7,65 (3,9–10,5)	12,6(3,6– 34,8)	16,4 (2,8– 28,5)	9,8 (4,5–16,6)	<b>21,55 (5,8– 25,2) §</b>	15,2 (6,3–35,0)	5,05 (2,1–13,5)	6,6 (4,0–11,95)
CD4 <sup>+</sup> Perf <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup>	2,3 (0,4–9,2)	3,1 (1,2–12,7)	5,85 (1,3–11,65)	0,8(0,4– 8,0)	4,05 (1,4–11,1)	3,8 (1,2–12,2)	6,85 (0,5–13,8)	2,4 (1,2–3,1)	5,1 (0,9–10,3)	1,15 (0,6–4,55)
CD4 <sup>+</sup> Perf <sup>+</sup> Gr <sup>-</sup>	0,1 (0,1–0,7)	0,15 (0–1,0)	0,15 (0,05–0,8)	0,1 (0–0,7)	0,1 (0–0,5)	0,1 (0,1–0,6)	0,05 (0–0,4)	0,1 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,2)	0,15 (0,05–0,2)

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона; # - тенденция по сравнению с показателями до лечения,  $p = 0,08$ , критерий Вилкоксона; § - достоверные отличия по сравнению с донорами,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни. Perf<sup>+</sup> - перфорин содержащие клетки, Gr<sup>+</sup> - гранзим В содержащие клетки. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль).

*Оценка функции внешнего дыхания пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших комбинированную терапию и стандартное лечение*

Для определения выраженности бронхиальной обструкции, степени тяжести течения БА и дальнейшего мониторинга функции легких методом выбора является спирометрия. При оценке функции внешнего дыхания оценивались такие основные параметры, как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (индекс Тиффно) (Табл.7). У пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы в группе получавших иммунотерапию (n=16) отмечается достоверное повышение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> через 7 месяцев лечения по сравнению с оценкой до иммунотерапии. Данные изменения свидетельствуют о клиническом улучшении показателей дыхания. В группе получавших стандартное лечение (n=7) наблюдалось повышение показателя ЖЕЛ через 2 месяца после начала лечения. В группе пациентов с неаллергической формой БА, получавших иммунотерапию (n=7), не наблюдалось достоверных изменений показателей.

**Таблица 7.** Оценка функции внешнего дыхания пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатели	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА		
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев
ЖЕЛ (% от должного)	105 (99–116)	110 (103–113)	<b>115</b> <b>(103–121) *</b>	103 (93–109)	<b>111</b> <b>(103–117) *</b>	112 (95–114)	101 (99–106)	105 (103–114)	109,5 (105–115)
ФЖЕЛ (% от должного)	109,5 (103–121)	112 (108–117)	<b>118</b> <b>(109–122) *</b>	103 (100–112)	110 (97–120)	103 (95–115)	103 (90–106)	107 (96–113)	110 (93–114)
ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	94 (88,5–102,5)	99 (88–114)	<b>99,5</b> <b>(93,5–112,5) *</b>	96 (93–100)	99 (92–109)	96 (95–114)	86 (78–97)	96 (84–107)	92,5 (84–105)
Индекс Тиффно (%)	91 (78–98)	93 (86–102)	97 (84–102)	97 (93–99)	96 (89–98)	103 (89–106)	91 (81–98)	94 (84–96)	88 (86–103)

Примечание:

\* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль).

*Динамика показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5 у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших комбинированную терапию и стандартное лечение*

Данный опросник используется для оценки контроля над астмой. Сумма баллов согласно ACQ-5 вычисляется как среднее по 5 вопросам, чем выше балл, тем хуже контроль над заболеванием. Изменение в 0,5 балла по опроснику ACQ5 считается минимальным клинически значимым различием.

У пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы в динамике иммунотерапии (n=16) отмечалось достоверное улучшение показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5 через 7 месяцев по сравнению с началом лечения (Табл.8). Средний балл до лечения составлял 2,02, после лечения составил 1,27, разница составила более чем 0,5 балла, что является клинически значимым в ходе лечения. В группе получавших стандартное лечение (n=7) достоверных изменений нет, у менее 30% пациентов зарегистрировано улучшение более чем на 0,5 балла через 2 месяца, и около 15% через 7 месяцев. Пациентам не увеличивался объем терапии (не получали лечение, соответствующее ступени выше), так как отсутствовали остальные (кроме неконтролируемых симптомов) факторы риска обострений, такие как чрезмерное использование КДБА более 200 доз/месяц, низкий ОФВ<sub>1</sub>, психологические проблемы, контакт с триггерами, коморбидные состояния, беременность. У пациентов с неаллергической формой БА в динамике иммунотерапии (n=7) не отмечалось достоверного улучшения показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5.

**Таблица 8.** Оценка опросника ACQ5 у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Показатели	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА		
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев
ACQ5	2,01 ±0,39	1,48 ±0,3	<b>1,3</b> <b>±0,32 *</b>	2,23 ±0,48	2,26 ±0,47	2,00 ±0,65	2,26 ±0,72	1,53 ±0,73	0,93 ±0,24

Примечание:

\* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона. Данные приведены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm SE$ ).

*Динамика оценки качества жизни по данным опросника AQLQ у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших комбинированную терапию и стандартное лечение*

Оценивались такие категории как «Активность», «Симптомы», «Эмоции», «Влияние окружающей среды», баллы от 1 до 7 имеют обратное значение, чем выше показатель, тем лучше качество жизни. Минимальный балл - максимально негативное влияние БА на качество жизни пациента, максимальный балл - отсутствие влияния БА на качество жизни пациента.

По данным оценки опросника AQLQ у группы пациентов с аллергической формой БА, получавших иммунотерапию (n=16), происходило достоверное изменение показателей в сторону улучшения к окончанию лечения во всех блоках опросника («Симптомы», «Эмоциональная сфера», «Влияние окружающей среды», «Ограничение активности»). В категории «Ограничение активности» достоверное увеличение показателя отмечалось уже через 2 месяца от начала лечения (Табл.9). Корреляция AQLQ с критериями оценки тяжести БА оказалась весьма значимой. В группе пациентов с

аллергической формой бронхиальной астмы, получавших стандартное лечение (n=7) достоверных изменений нет. У группы пациентов с неаллергической формой бронхиальной астмы в динамике иммунотерапии (n=7) достоверные изменения отмечались в категории «Симптомы» через 2 месяца от начала терапии (До лечения -  $4,75 \pm 1,68$ , через 2 месяца -  $5,18 \pm 0,72$ , через 7 месяцев -  $5,86 \pm 0,26$ ), что могло свидетельствовать о субъективном клиническом улучшении и у пациентов с неаллергической формой.

**Таблица 9.** Оценка опросника AQLQ(s) у пациентов с аллергической и неаллергической формами БА, получавших иммунотерапию, и пациентов с аллергической формой БА, получавших стандартное лечение

Категории опросника	Аллергическая форма БА						Неаллергическая форма БА		
	Комбинированная терапия (n = 16)			Стандартное лечение (n = 7)			Комбинированная терапия (n = 7)		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев	До лечения	Через 2 месяца	Через 7 месяцев
Симптомы	4,84 $\pm 0,49$	5,26 $\pm 0,39$	<b>5,72</b> $\pm 0,34$ *	4,69 $\pm 0,43$	4,56 $\pm 0,45$	5,0 $\pm 0,69$	4,75 $\pm 1,68$	<b>5,18</b> $\pm 0,72$ *	5,86 $\pm 0,26$
Ограничение активности	5,35 $\pm 0,37$	<b>5,86</b> $\pm 0,39$ *	<b>5,98</b> $\pm 0,37$ *	5,45 $\pm 0,25$	5,57 $\pm 0,33$	5,48 $\pm 0,38$	5,12 $\pm 0,67$	5,47 $\pm 0,71$	5,5 $\pm 0,37$
Эмоциональная сфера	5,15 $\pm 0,42$	5,36 $\pm 0,44$	<b>5,9</b> $\pm 0,32$ *	4,94 $\pm 0,43$	5,11 $\pm 0,49$	4,95 $\pm 0,65$	3,94 $\pm 0,81$	4,53 $\pm 0,75$	4,57 $\pm 0,79$
Влияние окружающей среды	4,88 $\pm 0,37$	5,55 $\pm 0,55$	<b>5,75</b> $\pm 0,41$ *	5,25 $\pm 0,43$	4,97 $\pm 0,41$	5,75 $\pm 0,97$	4,86 $\pm 0,86$	4,75 $\pm 0,88$	5,05 $\pm 0,78$

Примечание:

\* - достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона. Данные приведены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm SE$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутологичные активированные Т-клетки практически не обладают побочными эффектами, не приводят к развитию системных нежелательных явлений, что делает иммунотерапию безопасным подходом к лечению БА.

Клетки пациентов с БА, предназначенные для введения, в процессе культивирования приобретали статус активированных клеток, экспрессирующих эрготоп-ассоциированные маркеры, что делает их способными индуцировать антиэрготипический ответ. Было выявлено положительное корректирующее влияние аутологичных активированных Т-клеток на иммунологические параметры больных с обеими формами заболевания в процессе комбинированной терапии. В группе пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы в ходе комбинированной терапии наблюдалось достоверное увеличение Т-лимфоцитов, уровня IgA, а у пациентов с аллергической и неаллергической формами -

увеличение количества  $CD4^+$  Т-клеток, экспрессирующих маркеры ранней и поздней активации. При этом весь период наблюдения число регуляторных Т-клеток сохранялось на одном уровне. На фоне иммунотерапии происходило уменьшение количества В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, уровня общего IgE у пациентов с аллергической формой БА, что свидетельствует о положительном влиянии иммунотерапии на IgE-опосредованные механизмы.

Показано положительное влияние иммунотерапии в сочетании со стандартной терапией на клинические параметры пациентов как с аллергической, так и с неаллергической формой БА. Применение комбинированной терапии у пациентов с аллергической формой БА оказывало положительное воздействие на показатели функции легких, увеличивался контроль над астмой, наблюдалось улучшение показателей опросника по качеству жизни AQLQ(s). У группы пациентов с неаллергической формой БА отмечалось улучшение в категории «Симптомы» опросника по качеству жизни AQLQ(s). Данные изменения свидетельствуют о субъективном клиническом улучшении у пациентов с аллергической и неаллергической формами.

Все перечисленные изменения подтверждают иммуномодулирующий эффект терапии аутологичными активированными Т-клетками и положительное влияние на течение бронхиальной астмы. Работа была выполнена в рамках поискового научного исследования (рег.№ 0540-2017-0002)

### **ВЫВОДЫ**

1. Мононуклеарные клетки пациентов с БА, активированные *in vitro* IL-2 и анти-CD3 антителами, предназначенные для введения, характеризуются повышенным содержанием  $CD8^+$  Т-лимфоцитов,  $CD25$ -экспрессирующих  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, при неизменном содержании  $CD4^+CD25^+CD127^-$  Т-регуляторных клеток, что свидетельствует о генерации активированных Т-клеток, экспрессирующих эрготоп-ассоциированные маркеры, при БА.

2. Иммунологические показатели пациентов с аллергической формой БА после проведения комбинированного лечения с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией характеризуются увеличением относительного содержания  $CD3^+$  Т-лимфоцитов, возрастанием уровня IgA и снижением IgE в сыворотке крови, усилением фагоцитарной активности гранулоцитов, что свидетельствует о корригирующем эффекте терапии.

3. Проведение комбинированного лечения с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией сопровождается возрастанием относительного содержания  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, экспрессирующих  $CD25$ , при отсутствии изменений в содержании  $CD4^+CD25^+CD127^-$  Т-регуляторных клеток, что свидетельствует об активации  $CD4^+$  Т-лимфоцитов в процессе терапии.

4. Комбинированное лечение пациентов с аллергической формой БА приводит к снижению относительного содержания В-клеток, экспрессирующих  $CD23$ , что указывает на подавление IgE-опосредованных механизмов; в то время как стандартное лечение достоверно не влияет на экспрессию  $CD23$  на В-клетках, а при неаллергической форме БА экспрессия  $CD23$  на В-клетках не отличается от таковой у доноров.

5. Стандартная терапия у пациентов с аллергической формой БА приводит к возрастанию  $CD8^+$  Т-клеток, экспрессирующих перфорин и гранзим В, что свидетельствует об усилении

цитотоксического потенциала CD8<sup>+</sup> Т-клеток; достоверных различий между группами пациентов на комбинированной терапии и получавших только стандартное лечение не было выявлено.

6. Комбинированная терапия сопровождается повышением ОФВ<sub>1</sub>, улучшением качества жизни и показателей контроля над астмой по данным опросников у пациентов с аллергической формой БА и улучшением качества жизни пациентов с неаллергической формой БА, что свидетельствует о положительной динамике объективных и субъективных показателей эффективности терапии.

7. Применение комбинированной терапии у пациентов с аллергической формой БА приводит к уменьшению количества В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, уровня общего IgE, увеличению Т-лимфоцитов, уровня IgA, фагоцитарной активности, оказывает положительное воздействие на показатели функции легких, что подтверждает иммуномодулирующий эффект терапии и ее положительное влияние на течение бронхиальной астмы.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи:

1. **Макарова А.Е.**, Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.А. Влияние иммунотерапии собственными активированными Т-лимфоцитами на популяционный состав В-клеток и экспрессию на них CD23 у пациентов с различными фенотипами бронхиальной астмы. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2025. – №2. – С.31-37. DOI: 10.14427/jipai.2025.2.31

2. **Макарова А.Е.**, Блинова Е. А., Пашкина Е. А., Непомнящих В. М., Леонова М. И., Демина Д. В., Козлов В. А. Влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы. // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – №21(1). – С. 76–81. DOI:10.20538/1682-0363-2022-1-76-81

3. Блинова Е. А., **Макарова А. Е.**, Пашкина Е. А., Демина Д. В., Козлов В. А. Анализ показателей иммунного статуса и функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в динамике Т-клеточной иммунотерапии и стандартной терапии. // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13. – №1-2 (22). – С. 168–170. DOI: 10.31857/S102872210006438-6

4. Блинова Е. А., **Макарова А. Е.**, Пашкина Е. А. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой в ходе иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками. // Перспективы развития фундаментальных наук. – 2018. – С. 15–17.

Патент: Патент на изобретение RU 2652752 С1, 28.04.2018. Заявка № 2017121071 от 15.06.2017. Способ лечения бронхиальной астмы. Блинова Е. А., Пашкина Е. А., **Тевс А. Е.**, Непомнящих В. М., Леонова М. И., Демина Д. В., Козлов В. А.

### Тезисы:

1. Блинова Е. А., Кнауэр Н. Ю., **Тевс А. Е.**, Зазерный А. И., Пашкина Е. А., Леонова М. И., Непомнящих В. М., Демина Д. В., Козлов В. А. Т-регуляторные клетки и экспрессия PD-1 при аллергических заболеваниях. // Материалы IX отчетной научной сессии НИИФКИ. Фундаментальные и клинические аспекты иммунологии. Новосибирск: Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии. – 2016. – С. 64–66.

2. Блинова Е. А., Пашкина Е. А., **Тевс А. Е.**, Шестакова Н. А., Кожевников В. С., Козлов В. А. Т-клеточные вакцины: обоснование и первый опыт клинического применения. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Биотехнология – медицине будущего». - Новосибирск. – 2017. – С. 25.

3. **А.Е. Tevs**, E.A. Pashkina, M.I. Leonova, V.M. Nepomnyaschikh, D.V. Demina, V.A. Kozlov, E.A. Blinova Effect of immunotherapy autological activated T-cells on the parameters of the immune status in patients with bronchial asthma // World Allergy Organization Journal . – 2017. – Т. – 10. – 102 - P. 37.

4. Pashkina E., **Makarova A.**, Blinova E., Nepomnyashchikh V., Leonova M., Demina D., Kozlov V. Quality of life in patients with bronchial asthma during immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes. // Abstracts of the 5th European Congress of Immunology. – Amsterdam The Netherlands. – 2018. – P. 399.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТР –антилейкотриеновые препараты  
 АПК – антигенпрезентирующая клетка  
 АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия  
 БА – бронхиальная астма  
 БДБА – быстродействующие β2-агонисты  
 ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа  
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
 ДДБА –длительнодействующие β2-агонисты  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 КДБА – короткодействующие β2-агонисты  
 КЖ – качество жизни  
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду  
 ПСВ – пиковая скорость выдоха  
 СГКС – системные ГКС  
 ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких  
 АСQ – опросник по контролю астмы – Asthma Control Questionnaire  
 AQLQ – опросника качества жизни больных БА –Asthma Quality of Life Questionnaire  
 CD – кластер дифференцировки  
 CTLA-4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4

Foxp3 – транскрипционный фактор регуляторных клеток  
 GINA – глобальная инициатива по астме  
 HLA-DR – человеческие лейкоцитарные антигены МНС класса II  
 H2R –гистаминовый рецептор 2 типа  
 Ig – иммуноглобулин  
 IgE – иммуноглобулин класса E  
 ILC –innatelymphoidcells– врожденные лимфоидные клетки  
 IL-2, IL-4 и др. - интерлейкин-2, интерлейкин-4 и др.  
 IFN, ИФН-γ – интерферон, интерферон-гамма  
 МНС – главный комплекс гистосовместимости  
 НК-клетки – натуральные киллерные клетки  
 PD-1 – рецептор смерти-1  
 TCR – Т-клеточный рецептор  
 TGF-β – трансформирующий ростовой фактор-β  
 TLR – toll-like рецептор  
 TNF – фактор некроза опухоли  
 Th – Т-хелперы  
 Th0, Th1 и Th2 –субпопуляции Т-хелперных клеток  
 Treg – регуляторные Т-клетки