

УДК 616.248

DOI: 10.14427/jipai.2025.2.31

Влияние иммунотерапии собственными активированными Т-лимфоцитами на популяционный состав В-клеток и экспрессию на них CD23 у пациентов с различными фенотипами бронхиальной астмы

А.Е. Макарова^{1,2}, Е.А. Блинова¹, Е.А. Пашкина^{1,2}, В.М. Непомнящих¹, М.И. Леонова¹,
Д.В. Демина¹, В.А. Козлов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

The effect of immunotherapy with self activated T lymphocytes on the population composition of B cells and the expression of CD23 on them in patients with various phenotypes of bronchial asthma

A.E. Makarova^{1,2}, E.A. Blinova¹, E.A. Pashkina^{1,2}, V.M. Nepomnyashchikh¹, M.I. Leonova¹,
D.V. Demina¹, V.A. Kozlov¹

¹ Research Institute of fundamental and clinical immunology, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk state medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Аннотация

Цель. Определить количественные характеристики популяций В-лимфоцитов, В-reg клеток, В-клеток, которые экспрессируют низкоаффинный рецептор IgE (CD23) у пациентов с разными фенотипами БА в процессе комбинированной терапии собственными активированными Т-клетками, у пациентов продолжающих только стандартную терапию и у доноров.

Методы. В исследование пилотное нерандомизированное было включено 43 человека, из которых 30 пациентов с диагнозом бронхиальная астма, средний возраст 39±4,3 года и 13 доноров, определяемых как условно здоровые, средний возраст 28±7,03 года. С аллергической формой БА 16 человек и неаллергической формой БА 7 человек получили комбинированную терапию. Аутологичные Т-лимфоциты активировались Ронколейкином и анти-CD3 антителами *in vitro*, вводились пациентам подкожно. Терапия проводилась в 2 этапа: иницирующий (1 раз в неделю – 4 инъекции) и поддерживающий этап (1 раз в месяц – 6 инъекций), всего в течение 7 месяцев 10 инъекций. Лечение происходило на фоне продолжения стандартной терапии (комбинированная терапия). Также отдельная группа пациентов с аллергической формой БА (7 человек) продолжала стандартную терапию весь период наблюдения.

Summary

Objective. To evaluate the quantitative characteristics of B-lymphocyte populations, B-reg cells, B-cells that express the low-affinity IgE receptor (CD23) in patients with different phenotypes of BA during combined therapy with autologous activated T-cells, in patients continuing only standard therapy, and in donors.

Methods. The pilot non-randomized study included 43 persons, including 30 patients diagnosed with bronchial asthma, average age 39±4.3 years, and 13 donors defined as conditionally healthy, average age 28±7.03 years. 16 persons with allergic bronchial asthma and 7 persons with non-allergic bronchial asthma were receiving combined therapy. Autologous T-lymphocytes were activated by Roncoleukin and anti-CD3 antibodies *in vitro* and administered to patients subcutaneously. The therapy was carried out in 2 stages: initiating (weekly – 4 injections) and maintaining stage (monthly – 6 injections), a total of 10 injections over 7 months. Treatment was administered alongside standard combination therapy. A separate group of patients with allergic bronchial asthma (7 persons) continued standard therapy throughout the observation period.

Results. It was found that the allergic and non-allergic forms of bronchial asthma did not differ significantly in the content of B1 (CD19+CD5+), B2 (CD19+CD5-) lymphocyte

Результаты. Установлено, что по содержанию субпопуляций В1 (CD19⁺CD5⁺), В2 (CD19⁺CD5⁻) лимфоцитов аллергическая и неаллергическая формы БА не отличались достоверно между собой. Относительное количество В1- (p=0,024) и В2- (p=0,046) клеток, имеющих молекулу CD23, снижалось достоверно к окончанию лечения Т-лимфоцитами у пациентов с аллергическим фенотипом БА, и одновременно продолжавших терапию в соответствии со ступенчатым подходом. В группе пациентов, продолжавших только ступенчатую терапию, достоверного изменения количества В-клеток, которые экспрессируют CD23, не наблюдалось. У пациентов с неаллергической формой БА относительное количество субпопуляций В-клеток и количество В-лимфоцитов, несущих рецептор CD23, не регистрируется достоверных отличий от показателей доноров, считающихся условно здоровыми, как и отсутствовали изменения исследуемых показателей в динамике комбинированной иммунотерапии. Наблюдалось достоверное увеличение количественной характеристики CD19⁺CD5⁺Foxp3⁺ В-регуляторных клеток при проведении комбинированной терапии через 7 месяцев у пациентов с неаллергической БА.

Вывод. Лечение на основе введения собственных активированных Т-лимфоцитов и продолжения ступенчатого подхода терапии у пациентов в группе с аллергическим фенотипом БА приводило к уменьшению количества В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, что отражает воздействие сочетанной иммунотерапии на патогенез аллергической БА.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, иммунотерапия, стандартная терапия, В-лимфоциты, низкоаффинный рецептор IgE (CD23).

Введение

В мире около 348 млн пациентов страдают бронхиальной астмой (БА) [1], а в России на 2022 год зарегистрировано 1,591 млн пациентов с диагнозом БА. Процент пациентов с симптомами, связанными с астмой, составляет около 25,7% от всех хронических респираторных заболеваний, по данным исследования GARD (Глобальный альянс против хронических респираторных заболеваний) [2].

Патогенез БА является сложным процессом, в который вовлечены генетические факторы, клетки врождённого и адаптивного иммунитета, естественные защитные барьеры, цитокины и другие элементы, формирующие разные фенотипы и эндотипы болезни. Отличие между аллергической и неаллергической БА в соответствии с номенклатурой аллергических болезней, предложенной ЕААСИ, заключается в том, что БА с доказанным участием IgE-антител в формировании заболевания называется аллергической. Бронхиальная астма, которая обусловлена не-IgE-зависимыми механизмами, получила название неаллергической [3,4].

subpopulations. The relative number of B1- (p=0.024) and B2- (p=0.046) cells carrying the CD23 receptor decreased significantly 7 months after the start of treatment in patients with the allergic phenotype of BA who received treatment with T-lymphocytes and simultaneously continued therapy in accordance with the stepwise approach. In the group of patients who continued only stepwise therapy, there was no significant change in the number of B-cells expressing CD23. In patients with non-allergic bronchial asthma, the relative number of B-cell subpopulations and the number of B-lymphocytes carrying the CD23 receptor did not show significant differences from the indicators of donors considered conditionally healthy, as well as no changes in the studied parameters in the dynamics of combination immunotherapy. A significant increase in the quantitative characteristic of CD19⁺CD5⁺Foxp3⁺ B-regulatory cells was observed during combination therapy after 7 months in patients with non-allergic bronchial asthma.

Conclusion. The use of therapy based on introduction of autologous activated T-lymphocytes alongside standard treatment in patients with allergic bronchial asthma contributed to a decrease in the number of B-cells expressing the low-affinity IgE receptor, which reflects the effect of combination immunotherapy on the pathogenetic mechanisms of allergic bronchial asthma.

Keywords

Bronchial asthma, immunotherapy, standard therapy, B lymphocytes, low-affinity IgE receptor (CD23).

Эндотипы БА различаются по иммунным механизмам, и это деление на эндотипы с высоким, низким и смешанным Th2-воспалением позволяет более точно оценивать патогенез заболевания и осуществлять таргетированную терапию [3]. Для Th2 эндотипа характерно преобладание клеточного и гуморального иммунных ответов, опосредованных Th2 лимфоцитами, что приводит к активации эозинофилов, продукции IgE и цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13, что в совокупности служит ключевым фактором формирования предрасположенности к развитию реакций гиперчувствительности немедленного типа [4]. В противоположность этому, эндотипы с низким Th2 воспалением могут включать в себя более сложные патогенетические механизмы, такие как Th1 и Th17 ответ.

Немаловажную роль в патогенезе БА играют В-лимфоциты, особенно в патогенезе аллергической БА. На две ключевые группы подразделяют В-лимфоциты: В1 и В2. В1 составляют 5% от всех В-лимфоцитов, они отличаются по экспрессии CD5. В1-лимфоциты находятся преимущественно в серозных полостях, на своей

поверхности экспрессируют IgM, выполняют антибактериальную функцию [5]. В2 – это обычные В-лимфоциты, которые осуществляют антител-продуцирующую функцию [6].

Среди В-лимфоцитов выделяют В-регуляторные клетки (Breg). Так, Breg, секретирующие IL-10 (Br1), осуществляют важную роль в формировании толерантности к аллергенам. *In vitro* Br1 продемонстрировали способность к продукции IgG4 антител и супрессорную активность в отношении пролиферирующих CD4⁺ Т-лимфоцитов [8]. Недавно были идентифицированы экспрессирующие Foxp3 клетки среди CD19⁺CD5⁺ В-лимфоцитов, которые также отнесли к Breg наряду с TGF- β -продуцирующими В-клетками (Br3) [7]. Возможно, данные субпопуляции Breg также участвуют в регуляции воспаления в верхних дыхательных путях при БА.

CD23 – низкоаффинный рецептор IgE, играет важную роль в контроле активности аллерген-специфических Т-клеток посредством презентации аллергена В-клетками при участии IgE. Поверхностная плотность CD23 на В-клетках пациентов с аллергией коррелирует с уровнями аллерген-специфического IgE, определяет связывание аллергена В-лимфоцитами и последующую активацию Т-клеток [9]. В клинической проточной цитометрии CD23 используется в дифференциальной диагностике хронического лимфоцитарного лейкоза, при котором опухолевые клетки позитивны по CD23 [10]. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к более эффективным стратегиям лечения, которые позволят индивидуализировать терапию и повысить её эффективность для пациентов с различными формами БА. В стандартной терапии БА используют ступенчатую схему лечения в зависимости от степени тяжести в соответствии с международными рекомендациями. У 20-30% пациентов стандартная терапия не позволяет достичь устойчивого эффекта, что может быть связано с различными факторами, такими как низкая приверженность к терапии, наличие сопутствующих заболеваний, продолжение контакта с аллергенами или курение [11].

Основанием для поиска новых направлений терапии больных БА послужила недостаточная эффективность стандартных методов лечения. Клеточная иммунотерапия, нацеленная на активацию антиэрготипического ответа, является одним из таких направлений. Индукция антиэрготипических и антиидиотипических Т-клеток происходит при введении в организм активированных антигеном Т-лимфоцитов, данный

тип ответа относится к Т-Т-клеточным взаимодействиям. Описано, что Т-клетки, которые являются антиидиотипическими, распознают детерминанты клоносpezifические, а антиэрготипические – антигенные детерминанты, связанные с эрготопами (маркерами активации), к которым можно отнести молекулу α -цепи рецептора IL-2 (CD25) [12–14]. Впервые иммунотерапия, направленная на активацию антиэрготипической регуляторной сети, была успешно применена в научных исследованиях лечения аутоиммунных заболеваний [15]. Эффективность комбинированной терапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами впервые была продемонстрирована у пациентов с атопическим дерматитом. Введение активированных Т-лимфоцитов пациентам способствовало активации собственных Т-регуляторных клеток, сенсibilизированных Th-1 клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов [16,17]. Положительное воздействие Т-клеточной иммунотерапии выразалось в достоверном клиническом улучшении и усилении естественных механизмов регуляции: снижении пролиферации антиген-реактивных клеток, изменении продукции цитокинов Th1- и Th2-клетками, что в дальнейшем приводило к снижению клинических и патофизиологических аспектов аллергических реакций [17].

Сочетанная терапия пациентов с БА, включающая использование собственных активированных Т-лимфоцитов, и ступенчатый подход, рекомендуемый международными стандартами, вызывает большой интерес с клинической точки зрения в плане воздействия на количество В-лимфоцитов разных популяций, а также экспрессию молекулы CD23.

Цель. Определить количественные характеристики популяций В-лимфоцитов, В-reg клеток, В-клеток, которые экспрессируют низкоаффинный рецептор IgE (CD23) у пациентов с разными фенотипами БА в процессе комбинированной терапии собственными активированными Т-клетками, у пациентов продолжающих только стандартную терапию и у доноров.

Методы

43 человека включено в исследование, с БА – 30 пациентов, средний возраст 39 \pm 4,3 года и 13 доноров, средний возраст 28 \pm 7,03 года. Перед включением в исследование получено письменное согласие.

Все пациенты получали ступенчатую терапию не менее 12 недель до начала исследования, диагноз БА был установлен за 12 месяцев до

включения в исследование. 27 пациентов имели среднюю степень тяжести заболевания – они получали лечение по 3 ступени (комбинация ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующих бета2-агонистов (ИГКС-ДДБА) – ежедневно низкие дозы, антилейкотриеновые препараты), и 3 пациента – с тяжёлой степенью – лечение по 4-5 ступени (средние и высокие дозы ИГКС-ДДБА ежедневно, антилейкотриеновые препараты, тиотропия бромид).

После включения в исследование пациентам с БА вводили активированные аутологичные Т-лимфоциты. Сначала проводился забор 200 мл периферической крови, центрифугировали в градиенте плотности, собирали кольцо мононуклеарных клеток, клеточный осадок ресуспендировали в 10 мл полной среды RPMI, содержащей L-глутамин, тиенам, гентамицин. Полученные МНК культивировали в культуральные флаконы из расчета 2 млн клеток на 1 мл полной среды с 10% FBS и активаторами (антиCD3 антител и IL-2). На 5-6 день заменяли 70% среды на новую с таким же составом. На 10-14 день клетки собирали, фасовали по 30 млн клеток на 1 млн в криопробирки, содержащие 10% раствор альбумина и 10% DMSO. Клетки хранили при -80 градусах, перед введением размораживали, осаждали в 10 мл физиологического раствора, ресуспендировали 2 мл физиологического раствора и вводили пациентам по схеме. Инъекции проводились подкожно 4-хкратно – 1 раз в неделю, далее 6-тикратно 1 раз в месяц. Пациенты получали сочетанную терапию: активированные аутологичные Т-лимфоциты вводились на фоне продолжения стандартного лечения. Сравнение проводилось с группой пациентов с БА, сопоставимыми по полу и возрасту, которые находились только на стандартном лечении. Исследуемые показатели определяли у пациентов с комбинированной и стандартной терапией при включении в исследование, через 2 и 7 месяцев после начала терапии.

Способ получения активированных аутологичных Т-лимфоцитов проводился по протоколу, описанному в патенте (Патент РФ на изобретение №2652752/28.04.2018 Бюл. № 13).

Определение относительного количества популяций В-клеток и экспрессии молекулы CD23

Для определения количественных характеристик В1- (CD19⁺CD5⁺) и В2- (CD19⁺CD5⁻) лимфоцитов, а также экспрессии Foxp3 в В-клетках и молекулы на них CD23 использовали протокол окрашивания маркеров. Клетки инкубировали

с моноклональными антителами к поверхностным антигенам CD3, CD19, CD5, CD23. Затем проводили отмывку клеток, надосадочную жидкость убирала, осадок ресуспендировали. После чего клетки фиксировали и пермеабилizировали набором буферов True Nuclear Factor kit (BioLegend, США) согласно инструкции производителя. Проводили окрашивание антителами к Foxp3, инкубировали 30 минут в темноте при комнатной температуре. Затем опять отмывали клетки, центрифугировали. К осадку добавляли 250 мкл Staining Buffer и проводили цитометрический анализ.

Проводили статистическую обработку данных с использованием программы Statistica (StatSoft), версия 6.0. Непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона использовали для оценки результатов исследований. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проводилась оценка субпопуляционного состава В-клеток и количества В-лимфоцитов, экспрессирующих CD23 в динамике комбинированной терапии.

Оценка групп пациентов с аллергической формой БА с разными вариантами лечения и доноров

У пациентов с БА, получавших иммунотерапию в сочетании со ступенчатым лечением, количество В1 клеток, несущих на себе рецептор CD23, достоверно снижалось ($p=0,024$) через 7 месяцев от начала терапии (табл. 2). Достоверно снижалось ($p=0,046$) и количество CD23⁺ В2 клеток через 7 месяцев от начала терапии у группы пациентов с аллергической формой БА, получавших комбинированную терапию. В группе пациентов, продолжавших стандартную терапию, не были достоверно подтверждены подобные изменения.

У пациентов, продолжавших стандартное лечение, уровень CD19⁺CD5⁻FoxP3⁺ достоверно снижался через 2 месяца по сравнению с донорами, при этом через 7 месяцев число клеток данной популяции достигало донорских значений. Достоверных различий между двумя группами пациентов, находившихся на комбинированной терапии и получавших только стандартное лечение, обнаружено не было.

Поскольку все пациенты с БА получали стандартную терапию в течение 3 месяцев до включения в исследование, то не было выявлено достоверных отличий в содержании субпопуляций

Таблица 1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой, включенных в исследование

Приглашено в исследование:	47 человек	
Исключено:	2 – отказ от исследования 2 – другие причины (хроническая ВЭБ-инфекция, онкология)	
Распределили:	Аллергическая БА 23	Неаллергическая БА 7 13
Вид терапии:	Комбинированная иммунотерапия 16	Стандартное лечение 7
Возраст	37,2 (23–59)	45,4 (23–61)
Пол:		
мужчины	6	1
женщины	10	6
Степень тяжести:		
средняя	13	7
тяжелая	3	–
		28 (21–43)

Таблица 2. Количество В-клеток, экспрессия CD23 и Foxp3 у доноров и пациентов с разными формами бронхиальной астмы в динамике комбинированной терапии, стандартного лечения

Показатели, % клеток	Группы сравнения пациентов		неаллергическая форма БА						Доноры (n=13)	
	аллергическая форма бронхиальной астмы		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		
V1-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁺)	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 ⁺ V1-клетки	7,8 (0–23,8)	4,9 (0,9–14,85)	1,7 (0,2–4,4)*	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)
V2-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁻)	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 ⁺ V2-клетки	5,8 (0–14,9)	1,9 (0,8–9,6)	0,5 (0,2–2,3)*	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 ⁺ CD5 ⁻ FoxP3 ⁺	0,4 (0,2–0,6)	0,5 (0,15–0,85)	1,0 (0,8–1,1)	0,3 (0,2–0,3)	0,2 (0,1–0,3)**	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 ⁺ CD5 ⁺ FoxP3 ⁺	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)	0,3 (0,1–0,4)***	0,1 (0–0,3)

Примечание: * – по сравнению с показателями до лечения, p<0,05, критерий Вилкоксона. ** – достоверные отличия по сравнению с донорами, p<0,05, критерий Манна-Уитни. *** – достоверные отличия от аллергической формы через 7 месяцев, p<0,05, критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде количественной характеристики клеток в % соотношении. При подсчете CD19⁺CD5⁺FoxP3⁺ и CD19⁺CD5⁻FoxP3⁺ клеток за 100% была принята популяция CD19⁺клеток. Данные приведены в виде медианы с указанием в скобках интерквартильного размаха (25–75 перцентиль).

В-лимфоцитов, так как глюкокортикостероиды негативно влияют на число В-лимфоцитов. Кроме того, было показано, что глюкокортикостероиды нарушают сигнализацию через В-клеточный рецептор и способствуют значительному повышению экспрессии генов, кодирующих IL-10 и терминальный фактор дифференциации BLIMP-1 [18].

Оценка групп пациентов с разными формами БА и доноров

У пациентов с неаллергической формой БА при оценке количества популяций В-клеток и количества В-клеток, экспрессирующих CD23, не наблюдалось достоверной разницы с донорами до терапии и изменений в процессе сочетанной терапии (табл. 2). Отмечается увеличение числа Breg (CD19⁺CD5⁺FoxP3⁺) статистически значимое в группе пациентов с неаллергическим фенотипом БА к концу комбинированной терапии, т.к. иммунотерапия способствует образованию Breg. Разные популяции В-регуляторных клеток задействуют различные механизмы иммуносупрессии [19]. B₁ клетки продуцируют IgG₄ и подавляют дифференцировку Т-хелперных клеток и опосредованно подавляют аллергические реакции; В10 клетки продуцируют IL-10 и ингибируют Th17 клетки, CD4⁺ эффекторные клетки, способствуя экспансии Т-регуляторных клеток [19], потенциально они могут быть вовлечены в регуляцию с низким уровнем Th2-зависимых цитокинов при БА.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Интернет]. Россия; 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/>. Дата доступа: 18.10.2024.
2. Khaltaev N. GARD, a new way to battle with chronic respiratory diseases, from disease oriented programmes to global partnership. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4676-4689. doi:10.21037/jtd.2017.11.91.
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force [published correction appears in *Allergy* 2001 Dec;56(12):1229]. *Allergy*. 2001;56(9):813-824. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
4. Nenasheva NM, Belevskiy AS, Fassahov RS, et al. Asthma phenotypes difficult to treat: the possibility to achieve a control. *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(4-5):43-54. doi: 10.36691/RJA365.
5. Samitas K, Lötvall J, Bossios A. B cells: from early development to regulating allergic diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(3):209-225. doi:10.1007/s00005-010-0073-2.
6. Гаврилова М.В., Снегирева Н.А., Сидорова Е.В. Влияние Breg и il-10 на гуморальный иммунный ответ. *Медицинская иммунология*. 2016;18(4):331-338. doi:10.15789/1563-0625-2016-4-331-338.

Заключение

В группе пациентов с аллергической формой БА достоверно снижалось относительное количество В1 и В2 клеток, экспрессирующих CD23, через 7 месяцев в результате комбинированной терапии. Данный факт может свидетельствовать об уменьшении количества В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, что имеет перспективное значение при аллергическом фенотипе БА.

В группе пациентов с неаллергическим фенотипом БА В-лимфоциты, которые экспрессируют CD23, не отличаются статистически от доноров как до начала лечения, так и в процессе сочетанной терапии. При различных (аллергическом и неаллергическом) фенотипах БА количественные характеристики В1 (CD19⁺CD5⁺), В2 (CD19⁺CD5⁻)-лимфоцитов не различались. Увеличение содержания Breg у пациентов с неаллергическим фенотипом БА относительно пациентов с аллергическим фенотипом БА к окончанию сочетанной терапии, возможно, говорит о том, что данная популяция слабо участвует в подавлении воспаления в лёгких при эндотипах с низким Th2-воспалением.

Введение собственных Т-клеток, активированных с помощью IL-2 и анти-CD3 антител, оказывает влияние на показатели иммунного ответа, которые выражаются в изменении количественных характеристик В-клеток, позитивных по CD23.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

7. Noh J, Choi WS, Noh G, et al. Presence of Foxp3-expressing CD19(+)CD5(+) B Cells in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Human CD19(+)CD5(+)Foxp3(+) Regulatory B Cell (Breg). *Immune Netw*. 2010;10(6):247-249. doi:10.4110/in.2010.10.6.247.
8. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204-1212. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.014.
9. Selb R, Eckl-Dorna J, Neunkirchner A, et al. CD23 surface density on B cells is associated with IgE levels and determines IgE-facilitated allergen uptake, as well as activation of allergen-specific T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):290-299.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.042.
10. Новицкий А.В., Никитин В.Ю., Сухина И.А., и др. Проточная цитометрия в дифференциальной диагностике хронических В-клеточных лимфолифферативных заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2011;3(2):149-165.
11. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма. [Электронный ресурс]. Россия: 2023. Режим доступа: <https://spulmo.ru/>. Дата доступа: 18.10.2024.

12. Cohen IR, Quintana FJ, Mimran A. Tregs in T cell vaccination: exploring the regulation of regulation. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1227-1232. doi:10.1172/JCI23396.
13. Quintana FJ, Cohen IR. Anti-ergotypic immunoregulation. *Scand J Immunol.* 2006;64(3):205-210. doi:10.1111/j.1365-3083.2006.01807.x.
14. Королькова О.Ю., Сеньюков В.В., Кожевников В.С. Экспрессия эрготоп-ассоциированных маркеров активированными Т-лимфоцитами. *Медицинская иммунология.* 2009;11(2-3):255-260.
15. Гойман Е.В., Кудяева О.Т., Колесникова О.П., и др. Анти-эрготипический ответ: влияние на иммунный ответ и развитие аутоиммунной патологии в эксперименте. *Медицинская иммунология.* 2011;13(1):29-34.
16. Кожевников В.С., Королькова О.Ю. Антиэрготипический ответ в эксперименте и клинике. *Имунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике. Материалы 8-й отчетной конференции Научно-исследовательского института клинической иммунологии СО РАМН.* 2011:106-107.
17. Шестакова Н.А., Кожевников В.С. Влияние иммунотерапии активированными т-лимфоцитами на параметры клеточного иммунитета больных разными формами атопического дерматита. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;3(2):226-230.
18. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216(2):384-406. doi:10.1084/jem.20180595.
19. Menon M, Hussell T, Ali Shuwa H. Regulatory B cells in respiratory health and diseases. *Immunol Rev.* 2021;299(1):61-73. doi:10.1111/imr.12941.

Сведения об авторах

Анна Евгеньевна Макарова – ассистент кафедры клинической иммунологии Новосибирского государственного медицинского университета, аспирант лаборатории клинической иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии. 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14. E-mail: pons99@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1126-4250.

Елена Андреевна Блинова – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии. E-mail: bliinovaelena-85@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3327-3630.

Екатерина Александровна Пашкина - к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии, доцент кафедры клинической иммунологии Новосибирского государственного медицинского университета. E-mail: pashkina.e.a@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4912-5512.

Вера Макаровна Непомнящих - заслуженный врач РФ, врач аллерголог – иммунолог отделения аллергологии Клиники иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии. E-mail: niiki_imm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8050-1280.

Марина Ивановна Леонова – врач аллерголог – иммунолог отделения аллергологии Клиники иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии. E-mail: niiki_imm@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6550-3897.

Дарья Владимировна Демина – к.м.н., заведующая отделением аллергологии Клиники иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии. E-mail: immunology@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0342-5368.

Владимир Александрович Козлов – академик РАН, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии. E-mail: vakoz40@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1756-1782.

Поступила 12.11.2024.