

СОДЕРЖАНИЕ PD-1⁺ И PD-L1⁺ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЛИЦ С ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Барковская М.Ш.¹, Севастьянов П.В.², Демина Д.В.¹, Козлов В.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Имеющиеся данные о вкладе молекулы PD-1 и ее лигандов в иммунорегуляторные процессы позволяют предположить их участие в развитии толерантности при иммунотерапии. В настоящий момент аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным способом лечения, позволяющим повлиять на исход аллергических заболеваний. Цель исследования – оценка экспрессии молекул PD-1/PD-L1 на клетках иммунной системы у пациентов с подтвержденной сенсibilизацией к аллергенам пыльцы растений в сравнении со здоровыми донорами до и после АСИТ. В исследование были включены пациенты с бронхиальной астмой (БА) (n = 5, возраст 33,8±2,7), аллергическим ринитом (АР) (n = 7, возраст 31,6±2,8) и здоровые доноры (n = 12, возраст 32,8±1,8). Образцы венозной крови получали у пациентов трижды: до начала АСИТ, после завершения курса АСИТ и в период сезонного обострения. У больных АР количество В-лимфоцитов снижалось, а экспрессия PD-L1 В-лимфоцитами повышалась после АСИТ в сравнении с донорскими показателями. В то же время у больных БА количество В-лимфоцитов было повышено до АСИТ и нормализовалось после АСИТ. При АР количество CD8⁺PD-1⁺Т-лимфоцитов было снижено до АСИТ, но нормализовалось после завершения АСИТ. Тогда как сниженное количество CD4⁺PD-1⁺Т-лимфоцитов нормализовалось после АСИТ только в сезон поллинииции. У больных БА экспрессия PD-1 и PD-L1 на CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитах не отличалась от аналогичных маркеров группы доноров до и после АСИТ. Экспрессия PD-1 регуляторными Т-клетками (Treg) была снижена по сравнению с донорами до АСИТ при БА, а также до и после лечения у больных АР. Ранее было показано, что низкая экспрессия PD-1 циркулирующими CD4⁺Т-клетками связана с высокими концентрациями специфических IgE. Таким образом, низкий уровень PD-1 на CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитах и Treg может свидетельствовать о наличии у них функциональных нарушений при аллергопатологии. В совокупности наши результаты свидетельствуют о регуляторной роли оси PD-1/PD-L1 в иммунном ответе в ходе АСИТ и отражают различия в патогенезе аллергических нарушений, которые связаны с дисбалансом процессов актива-

Адрес для переписки:

Барковская Маргарита Шамилевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 227-01-35.
Тел./факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: margaritabarkovskaya@gmail.com

Address for correspondence:

Barkovskaya Margarita Sh.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 227-01-35.
Phone/fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: margaritabarkovskaya@gmail.com

Образец цитирования:

М.Ш. Барковская, П.В. Севастьянов, Д.В. Демина,
В.А. Козлов «Содержание PD-1⁺ и PD-L1⁺
лимфоцитов периферической крови у лиц с пыльцевой
сенсibilизацией до и после проведения аллерген-
специфической иммунотерапии» // Российский
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 385-392.
doi: 10.46235/1028-7221-1192-COP
© Барковская М.Ш. и соавт., 2022

For citation:

M.Sh. Barkovskaya, P.V. Sevastyanov, D.V. Demina,
V.A. Kozlov "Content of PD-1⁺ and PD-L1⁺ peripheral blood
lymphocytes in individuals with pollen sensitization before
and after allergen-specific immunotherapy", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022,
Vol. 25, no. 4, pp. 385-392.
doi: 10.46235/1028-7221-1192-COP
DOI: 10.46235/1028-7221-1192-COP

ции и подавления клеток. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить роль взаимодействий PD-1/PD-L1 в процессе АСИТ-индуцированной модификации аллергических реакций.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, молекулы PD1/PD-L, В-лимфоциты, Т-хелперы, регуляторные Т-лимфоциты

CONTENT OF PD-1⁺ AND PD-L1⁺ PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN INDIVIDUALS WITH POLLEN SENSITIZATION BEFORE AND AFTER ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Barkovskaya M.Sh.^a, Sevastyanov P.V.^b, Demina D.V.^a, Kozlov V.A.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The available data on the contribution of the PD-1 and its ligands to immunoregulatory processes suggest their involvement into development of tolerance during immunotherapy. Currently, allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the single treatment option that can influence the outcome of allergic diseases. Our purpose was to evaluate the PD-1/PD-L1 expression on the immune cells in patients with confirmed sensitization to plant pollen allergens in comparison with healthy controls before and after ASIT. The patients with bronchial asthma (BA) (n = 5, age 33.8±2.7), allergic rhinitis (AR) (n = 7, age 31.6±2.8), and healthy donors (n = 12, age 32.8±1.8) were included. Venous blood samples were obtained from the patients three times: before starting ASIT, upon completion of the ASIT course, and during the period of seasonal exacerbation. In patients with AR, the number of B lymphocytes was decreased, and the expression of PD-L1 by B lymphocytes increased after ASIT in comparison with donor parameters. At the same time, B lymphocyte counts were increased in BA patients before ASIT and returned to normal after ASIT. In AR, the CD8⁺PD-1⁺T lymphocyte count was reduced before ASIT, however, returning to normal values after ASIT was completed. Meanwhile, the reduced number of CD4⁺PD-1⁺T lymphocytes returned to normal only during the pollination season following ASIT. In BA patients, both before or after ASIT, PD-1 and PD-L1 expression on CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes did not differ from the donor parameters. The PD-1 expression in the T regulatory cells (Tregs) was decreased comparing with donors before ASIT in BA, and in the patients with AR, both before and after treatment. It was shown earlier that low PD-1 expression in the circulating CD4⁺ T cells is associated with high specific IgE concentrations. Thus, low PD-1 levels on CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes and regulatory T cells may indicate their functional disorders in allergic pathology. In summary, our results show a regulatory role of PD-1/PD-L1 axis in the immune response during ASIT and reflect differences in pathogenesis of allergic disorders, which are associated with imbalance of the cell activation and suppression. Further studies are required to establish the role of PD-1/PD-L1 interactions in the process of ASIT-induced modification of allergic responses.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, PD1/PD-L molecules, B lymphocytes, T helpers, regulatory T lymphocytes

Введение

Данная работа выполнена в рамках ПНИ (номер гос. регистрации в ЕГИСУ НИОКТР 122012000386-7).

Аллергический ринит (АР) и атопическая бронхиальная астма (БА) являются широко распространенными хроническими заболеваниями,

которые опосредованы IgE-зависимым воспалением респираторного тракта, возникающим в результате действия аллергенов [1, 3]. Единственным этиотропным методом лечения АР и атопической БА, который способен повлиять на течение заболевания и достичь стойкой ремиссии, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Цель АСИТ – достижение имму-

нологической толерантности к причинно-значимому аллергену путем введения его экстракта в организм пациента в постепенно возрастающих дозах [4]. Тем не менее у части пациентов клинический эффект от лечения отсутствует, что может быть связано с особенностями регуляции иммунного ответа. Важными иммунорегуляторными молекулами являются рецептор программируемой клеточной смерти (PD-1) и его лиганды (PD-L1 и PD-L2), основной функцией которых является коингибирование и костимуляция иммунного ответа при инфекционных, аутоиммунных, аллергических, а также онкологических заболеваниях [6]. Известно, что передача сигнала через молекулу PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов приводит к ингибированию их пролиферации и передачи сигнала через Т-клеточный рецептор. Этот механизм играет роль в поддержании иммунологической толерантности [9]. Роль PD-1 пути при аллергических заболеваниях описана в научной литературе на моделях БА и АР [10]. Имеющиеся данные о вкладе оси PD-1/PD-L в иммунорегуляторные процессы позволяют предположить участие этих механизмов в развитии толерантности при проведении иммунотерапии. Поэтому задача исследования экспрессии PD-1 и его лиганда PD-L1 на различных субпопуляциях лимфоцитов периферической крови (ПК) пациентов, страдающих АР и БА в динамике проведения АСИТ представляется актуальной.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая венозная кровь, получаемая от пациентов с аллергопатологией и условно здоровых доноров. Критерием включения считалось наличие диагноза АР средней и тяжелой степени, а также наличие контролируемой атопической БА легкой или средней степени тяжести. Диагнозы АР и БА выставлялись в соответствии с клиническими рекомендациями ПРАКИ «Аллергический ринит» от 2018 г. и GINA-2019, соответственно. Забор крови производился с предварительного информированного согласия испытуемых, у доноров — однократно, у пациентов, в целях оценки изменений в динамике, трижды: вне обострения до начала АСИТ; вне обострения после завершения АСИТ; в период предполагаемого обострения после завершения АСИТ, т. е. во время поллинииции причинно-значимых растений. Наличие сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам во всех случаях подтверждалось результатами кожного скарификационного тестирования. Лечение проводилось по стандартной схеме предсезонной подкожной АСИТ (пкАСИТ) вне сезона цветения растений, являющихся причинно-значимыми аллергенами.

Мононуклеарную фракцию (МНК) выделяли из ПК в градиенте плотности фиколл-урографин в соответствии со стандартной методикой. Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов и оценка уровня экспрессии молекул PD-1 и PD-L1 на них осуществлялись методом проточной цитофлуориметрии. Для каждого человека, участвующего в исследовании, использовали 1×10^6 МНК ПК, окрашивание проводили моноклональными антителами, меченными флуорохромом, в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем (Biolegend, San Diego, CA, США). Анализ фенотипа лимфоцитов проводился на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США) с использованием программного обеспечения FACS Diva (BD, США). Клетки с фенотипом $CD19^+CD4^-$ расценивались как В-лимфоциты; цитотоксические Т-лимфоциты распознавались по фенотипу $CD3^+CD4^-$; Т-хелперы определялись как $CD3^+CD4^+$ клетки; фенотип $CD3^+CD4^+CD127^{low}CD25^{high}$ соответствовал регуляторным Т-лимфоцитам (Treg). Для оценки экспрессии PD-1 и PD-L1 применялся также FMO-контроль (fluorescence minus one) для каждой пробы, который включал всю соответствующую панель, за исключением антител к указанным антигенам. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий между группами пациентов и условно здоровых доноров использовался критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследуемая группа составила 12 пациентов с АР и БА (6 женщин и 6 мужчин), в возрасте от 22 до 46 лет, из них 7 пациентов с АР (средний возраст $31,6 \pm 2,8$ года) и 5 пациентов с БА (средний возраст $33,8 \pm 2,7$ года). В качестве группы сравнения были обследованы условно здоровые доноры в количестве 12 человек (6 женщин и 6 мужчин), в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст $32,8 \pm 1,8$ года). В среднем стаж заболевания в группе пациентов с аллергопатологией составил 13,6 лет (4–29 лет). Все пациенты с БА имели в качестве сопутствующего диагноза АР. Более 50% всех пациентов имели сопутствующий аллергический конъюнктивит, у 33% пациентов проявления аллергического ринита сопровождалась перекрестной пищевой непереносимостью, у 17% наблюдалась лекарственная аллергия.

Все пациенты с БА имели поливалентную сенсibilизацию. Большинство пациентов с АР — 6 человек (85,7%) также были сенсibilизированы к 2 и более аэроаллергенам, тогда как моновалентная сенсibilизация к пыльце деревьев наблюдалась лишь у 1 пациента с АР. Наиболее

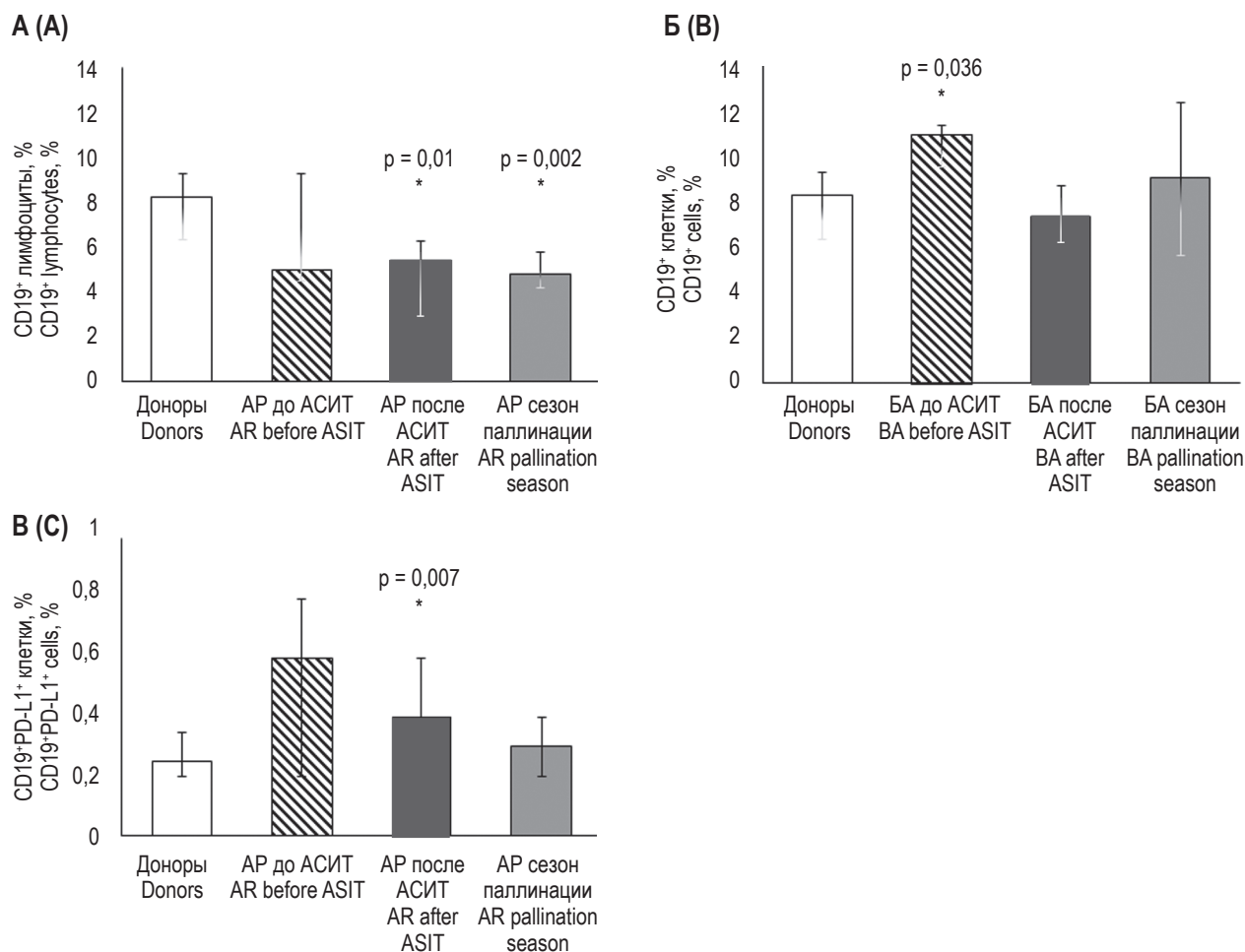


Рисунок 1. Относительное содержание В-лимфоцитов и PD-L1-позитивных В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов с БА и АР в сравнении с условно здоровыми донорами до и после проведения АСИТ

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля); * – указаны достоверные различия с группой доноров (U-критерий Манна–Уитни).

Figure 1. Relative content of B lymphocytes and PD-L1-positive B lymphocytes in peripheral blood of patients with BA and AR before and after ASIT in comparison with healthy donors

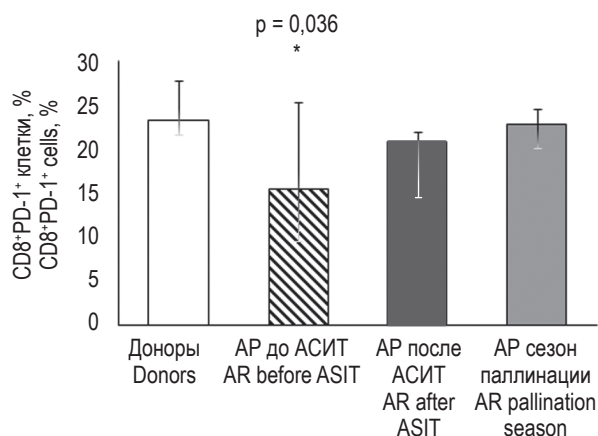
Note. Data in the diagram are given as median and interquartile range (25 and 75 percentiles). *, significant differences between patients and healthy donors (Mann–Whitney U test).

часто среди пациентов с обоими диагнозами встречалась клинически значимая сенсibilизация к пыльце деревьев и злаковых трав (83% всех пациентов), наиболее редко – эпидермальная сенсibilизация (25% всех пациентов). Учитывая тяжесть клинической симптоматики при контакте с аллергеном, всем пациентам была показана пКАСИТ пыльцевыми аллергенами. Большая часть пациентов – 8 человек (67%) получали смесь пыльцы деревьев во время проведения курса пКАСИТ. Из них всего 4 человека (33% всех пациентов) получали пыльцу деревьев в комбинации с аллергенами злаков или сорных трав. В то время как оставшиеся 2 человека (17% всех пациентов) получали моновалентную терапию пыль-

цей сорных трав, 1 человек – терапию пылью злаков и 1 человек – АСИТ комбинацией злаков и сорных трав.

Было показано, что количество В-лимфоцитов до начала терапии не отличалось от показателей группы доноров при АР (рис. 1А), но было повышено у пациентов с БА (рис. 1Б). После завершения курса АСИТ содержание В-лимфоцитов достоверно снижалось у пациентов с АР по сравнению с донорской группой и приходило в норму у пациентов с БА. Примечательно, что данные изменения сохранялись и в период предполагаемого обострения аллергопатологии в связи с цветением причинно-значимых растений в сравнении с условно здоровыми донорами (рис. 1 А, Б).

А (А)



Б (Б)

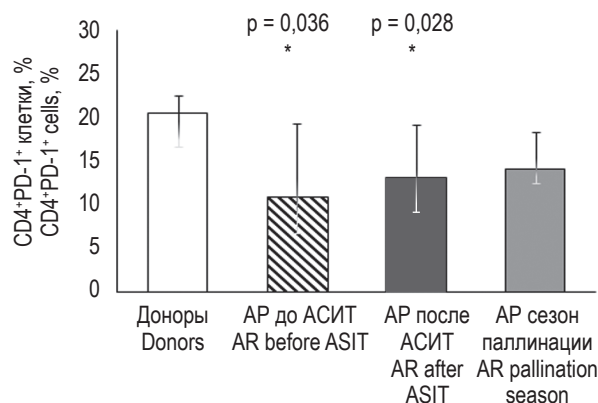


Рисунок 2. Относительное содержание PD-1-позитивных CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с АР в сравнении с условно здоровыми донорами до и после проведения АСИТ

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Relative content of PD-1-positive CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes in peripheral blood of patients with AR before and after ASIT compared with healthy donors

Note. As for Figure 1.

Экспрессия молекулы PD-1 В-лимфоцитами ПК не отличалась до начала лечения и на протяжении курса АСИТ у пациентов с АР и БА от показателей группы условно здоровых доноров (данные не представлены). Также было показано, что количество В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу PD-L1, не отличалось у пациентов с АР и БА до начала лечения и у доноров, однако, достоверно повышалось у больных АР после АСИТ, при этом в сезон полликации данные изменения не сохранялись — не было значимой разницы между пациентами и группой контроля (рис. 1В).

Относительное содержание CD8⁺Т-лимфоцитов ПК не изменялось у пациентов с АР и БА в сравнении с донорскими показателями во всех трех точках исследования. Также обнаружено, что процент PD-1⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов был ниже у пациентов с АР до начала терапии по сравнению с группой контроля, после проведения АСИТ относительное содержание данной популяции клеток приходило в норму. Примечательно, что эти изменения сохранялись в сезон полликации (рис. 2А). У пациентов с БА статистически значимой разницы в содержании этой субпопуляции клеток в сравнении с условно здоровыми донорами выявлено не было (данные не представлены).

Было показано, что между группой доноров и группами пациентов с АР и БА до начала курса терапии причинно-значимыми аллергенами

и после его окончания нет отличий в содержании Т-хелперов ПК. Были выявлены значимые изменения в относительном содержании PD-1⁺ хелперных Т-лимфоцитов у пациентов с АР: оно было достоверно ниже у пациентов до и после проведения АСИТ относительно группы доноров. Интересно, что в сезон предполагаемого обострения содержание данной популяции клеток приходило в норму, о чем свидетельствовало отсутствие значимых различий по сравнению с группой контроля (рис. 2Б). У пациентов с БА достоверной разницы по данному показателю ни в одной точке выявлено не было (данные не представлены).

Относительное содержание регуляторных Т-лимфоцитов не изменялось в группах пациентов в сравнении с группой доноров. Процент PD-1⁺ регуляторных Т-лимфоцитов оказался достоверно ниже у пациентов с АР и БА до проведения терапии, чем у контрольной группы, однако у больных АР это снижение сохранялось на протяжении всего эксперимента (рис. 3А). Тогда как у пациентов, страдающих БА, после лечения и в сезон полликации содержание PD-1⁺ регуляторных Т-лимфоцитов восстанавливалось до донорских значений (рис. 3Б).

По полученным данным больные БА имеют более высокое относительное содержание В-лимфоцитов ПК по сравнению со здоровыми людьми. Эти результаты соотносятся с данными других исследований [2,5] и могут быть связа-

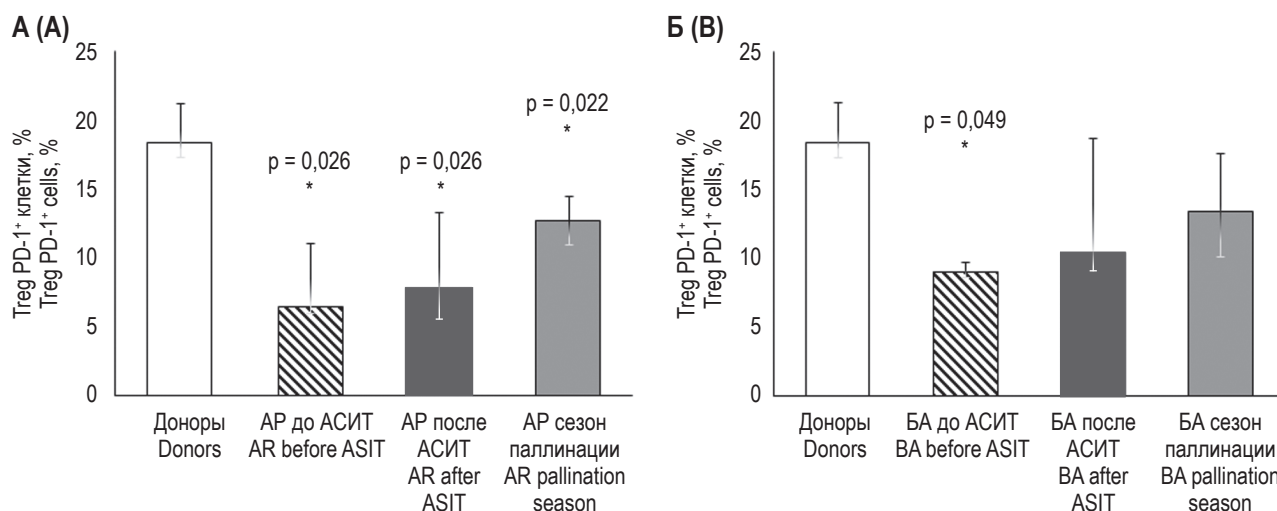


Рисунок 3. Относительное содержание PD-1-позитивных регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с АР и БА в сравнении с условно здоровыми донорами до и после проведения АСИТ

Примечание. См. примечание к рисунку 1. Содержание клеток указано в % от общего числа CD4⁺ лимфоцитов.

Figure 3. Relative content of PD-1-positive regulatory T lymphocytes in peripheral blood of patients with AR and BA before and after ASIT in comparison with healthy donors

Note. As for Figure 1. The content of cells is given as % of the total number of CD4⁺ lymphocytes.

ны с высокой активностью гуморального звена иммунитета у лиц, страдающих БА. Проведение АСИТ приводило к значимому снижению содержания В-лимфоцитов в крови у пациентов с АР и БА относительно исходного уровня, что указывает на уменьшение активности В-клеточного иммунного ответа под воздействием терапии и согласуется с литературными данными [2]. Можно предположить, что повышение содержания PD-L1-позитивных В-лимфоцитов у пациентов с АР после проведения АСИТ связано с активацией регуляторных В-клеток (Vregs) после терапии, поскольку ранее было показано, что АСИТ индуцирует образование Vregs [7]. Кроме того, PD-L1 является одной из регуляторных молекул Vregs, участвующей в ингибировании CD4⁺Т-клеток [12].

При изучении экспрессии PD-1 удалось установить достоверное снижение относительного содержания в крови всех основных субпопуляций Т-лимфоцитов (хелперов, киллеров и регуляторных клеток), экспрессирующих данную молекулу, у больных АР до АСИТ относительно условно здоровых доноров. А также у пациентов с БА было установлено достоверное снижение относительного содержания PD-1⁺ регуляторных Т-клеток по сравнению с условно здоровыми донорами до проведения АСИТ, которое восстанавливалось после проведения АСИТ до донорских значений. Ранее было показано, что при БА низкая экспрессия PD-1 циркулирую-

щими CD4⁺Т-клетками ассоциирована с высокими концентрациями специфических IgE после провокации аллергеном при аллергической астме [8]. Таким образом, можно полагать, что низкий уровень PD-1 на Т-хелперах и регуляторных Т-клетках указывает на наличие у них функциональных нарушений при аллергопатологии. Поскольку дефекты Tregs у пациентов с аллергией могут быть восстановлены с помощью специфической иммунотерапии [13], то восстановление количества PD-1⁺ регуляторных Т-лимфоцитов при БА и PD-1⁺Т-хелперов и Т-киллеров при АР свидетельствует об их реконституции в результате АСИТ. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что снижение экспрессии PD-1 имеет патогенетическое значение для аллергопатологии, а повышение экспрессии играет протективную роль. Примечательно, что в исследовании Xi X. и соавт. полученные данные были противоположными: отмечалось аномальное увеличение количества PD-1⁺Tregs при БА [14]. Такое противоречие может объясняться тем, что исследование Xi X. проводилось на детской популяции.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает гипотезу о том, что аллергические заболевания могут быть связаны с нарушением процессов активации и супрессии клеток иммунной системы, а также свидетельствуют об изменении данных

процессов в результате проведения АСИТ. Наблюдаемые между АР и БА различия в экспрессии PD-1 и PD-L1 в ответ на АСИТ можно рассматривать как различные паттерны иммунного ответа при этих заболеваниях. Учитывая, что в настоящее время отсутствуют достоверные прогностические маркеры эффективности АСИТ у пациентов с аллергопатологией, несмотря на на-

личие различных методов оценки этого показателя [11], ось PD-1/PD-L1 потенциально может стать перспективным маркером для диагностики и оценки эффективности АСИТ. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые помогут установить роль взаимодействий PD-1 и PD-L1 в процессе модификации аллергических реакций, вызванной АСИТ.

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология, 2018. Т. 28, № 3. С. 341-358. [Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2018, Vol. 28, no. 3, pp. 341-358. (In Russ.)]
2. Балаболкин И.И., Порядин Г.В., Рябинина З.В., Ларькова И.А. Динамика экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов детей с atopической бронхиальной астмой под влиянием аллергенспецифической иммунотерапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. № 2. С. 67-74. [Balabolkin I.I., Poryadin G.V., Ryabinina Z.V., Larkova I.A. Dynamics of expression of surface markers of lymphocytes of children with moderate atopical bronchial asthma under the influence of allergen-specific immunotherapy. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2010, no. 2, pp. 67-74. (In Russ.)]
3. Попович В.И., Вильчинская Т., Кошель И.В. Современные взгляды на патофизиологию аллергического ринита // Оториноларингология. Восточная Европа, 2019. Т. 9, № 2. С. 199-212. [Popovich V.I., Wilczyńska T., Coshel I.V. Modern approaches to pathophysiology of allergic rhinitis. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, 2019, Vol. 9, no. 2, pp. 199-212. (In Russ.)]
4. Рахматуллина Н.М., Пастушенко Ю.В., Трофимова О.Р., Сибгатуллина Н.А., Ахмедзянова Д.Г., Закирова Г.Н. Современные методы аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергического ринита // Казанский медицинский журнал, 2016. Т. 97, № 2. С. 288-294. [Rakhmatullina N.M., Pastushenko Yu.V., Trofimova O.R., Sibgatullina N.A., Akhmedzyanova D.G., Zakirova G.N. Modern methods of allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis treatment. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2016, Vol. 97, no. 2, pp. 288-294. (In Russ.)]
5. Скибо Ю.В., Курмаева Н.Ш., Цибулькина В.Н., Абрамова З.И. Структура основных популяций лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой разной степени тяжести // Практическая медицина, 2012. Т. 9, № 65. С. 154-158. [Skibo Yu.V., Kurmaeva N.S., Tsiulikina V.N., Abramova Z.I. The structure of the main populations of lymphocytes in patients atopical asthma of varying severity. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2012, Vol. 9, no. 65, pp. 154-158. (In Russ.)]
6. Топтыгина А.П. Коингибирующие молекулы в норме и при патологии. Контрольные точки (checkpoint) иммунорегуляции. Часть 1. Роль коингибирующих молекул в нормальном иммунном ответе, при аллергии и аутоиммунных заболеваниях // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 20, № 4. С. 593-604. [Toptygina A.P. Co-inhibitory molecules in normal and pathological conditions. immunological checkpoints Part 1. Role of co-inhibitory molecules in normal immune response and in allergy and autoimmune diseases. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 20, no. 2, pp. 593-604. (In Russ.)]
7. Boonpiyathad T., Meyer N., Moniuszko M., Sokolowska M., Eljaszewicz A., Wirz O.F., Tomasiak-Lozowska M.M., Bodzenta-Lukaszyk A., Ruxrungtham K., van de Veen W. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 3, pp. 407-415.
8. Bratke K., Fritz L., Nokodian F., Geißler K., Garbe K., Lommatzsch M., Virchow J. C. Differential regulation of PD-1 and its ligands in allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2017, Vol. 47, no. 11, pp. 1417-1425.
9. Chamoto K., Al-Habsi M., Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and diseases. Springer, Cham, 2017. 75 p.
10. Morales M.A.G., Montero-Vargas J.M., Vizueta-de-Rueda J.C., Teran L.M. New Insights into the role of PD-1 and its ligands in allergic disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 21, 11898. doi: 10.3390/ijms222111898.
11. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., Jensen-Jarolim E., Knol E.F., Kleine-Tebbe J., Bohle B., Chaker A.M., Till S.J., Valenta R., Poulsen L.K., Calderon M.A., Demoly P., Pfaar O., Jacobsen L., Durham S.R., Schmidt-Weber C.B. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 8, pp. 1156-1173.

12. Siewe B., Wallace J., Rygielski S., Stapleton J.T., Martin J., Deeks S.G., Landay A. Regulatory B cells inhibit cytotoxic T lymphocyte (CTL) activity and elimination of infected CD4 T cells after *in vitro* reactivation of HIV latent reservoirs. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 4, e92934. doi: 10.1371/journal.pone.0092934.
13. Sørensen A.E., Johnsen C.R., Dalgaard L.T., Würtzen P.A., Kristensen B., Larsen M.H., Ullum H., Sørensen U., Hviid T.V.F. Human leukocyte antigen-G and regulatory T cells during specific immunotherapy for pollen allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2013, Vol. 162, no. 3, pp. 237-252.
14. Xi X., Liu J.-M., Guo J.-Y. Correlation of PD-1/PD-L1 signaling pathway with Treg/Th17 imbalance from asthmatic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 176, no. 3-4, pp. 255-267.

Авторы:

Барковская М.Ш. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Севастьянов П.В. — студент ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Демина Д.В. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Barkovskaya M.Sh., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Sevastyanov P.V., Student, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

Demina D.V., PhD (Medicine), Allergologist-Immunologist, Head, Department of Allergology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Clinical Immunopathology, Scientific Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 15.07.2022

Отправлена на доработку 27.07.2022

Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022

Revision received 27.07.2022

Accepted 28.07.2022