

ЭКСПРЕССИЯ PD-1 НА ПОПУЛЯЦИЯХ Т-КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Блинова Е.А.¹, Галдина В.А.², Сухова Н.М.¹, Демина Д.В.¹

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

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

Резюме. В основе патогенеза аллергических заболеваний лежит активация Th2-звена иммунного ответа. Как известно, Т-клеточный ответ на антиген регулируется различными ко-стимуляторными и ингибиторными сигналами, к ингибиторным рецепторам относятся молекулы PD-1 и Tim-3. Взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами приводит к подавлению активации, пролиферации Т-клеток и продукции ими цитокинов. При хронических бактериальных и вирусных инфекциях повышенная экспрессия PD-1 и Tim-3 на Т-клетках является маркером клеточного «истощения», так как у позитивных по данным ингибиторным рецепторам клеткам снижена продукция цитокинов. Участие ко-ингибиторного рецептора PD-1 в патогенезе аллергических заболеваний изучено недостаточно, имеющиеся на сегодняшний день в литературе данные немногочисленны и противоречивы. Поэтому целью данного исследования стала оценка уровня экспрессии коингибиторных рецепторов PD-1 и Tim-3 на CD4⁺ и CD8⁺Т-клетках, а также экспрессии PD-1 на аллерген-специфических Th2A-клетках при аллергической бронхиальной астме (БА) и аллергическом рините (АР) вне сезона поллинозиса.

Для фенотипирования клеток периферической крови доноров и пациентов с аллергическими заболеваниями, оценки экспрессии маркеров PD-1, Tim-3 использовали метод проточной цитофлуориметрии. В исследование было включено 7 пациентов с аллергической БА вне обострения, 10 пациентов с АР и 14 здоровых индивидуумов без аллергии. Установлено, что в периферической крови пациентов с БА и АР число CD4⁺ и CD8⁺, экспрессирующих молекулу PD-1, находилось на уровне значений здоровых индивидуумов. Снижение CD4⁺ клеток, экспрессирующих Tim-3, наблюдалось только в группе пациентов с АР, что может быть связано как с отсутствием пыльцевых аллергенов, так и ремиссией заболевания. Содержание аллерген-специфических Th2A-клеток (CD4⁺CD45RO⁺CD27⁺CRTh2⁺CD161⁺) у пациентов с АР и БА было повышено относительно группы контроля, что говорит о патогенетической значимости данной популяции для аллергических заболеваний. Однако уровень экспрессии PD-1 на Th2A-клетках, так же как и на основных субпопуляциях Т-клеток был сопоставим с донорскими значениями. Что может предполагать, что PD-1 может выступать не только как маркер «истощения», как это было показано при хронических вирусных инфекциях, но и отражать

Адрес для переписки:

Блинова Елена Андреевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и фундаментальной иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 227-01-35.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Address for correspondence:

Elena A. Blinova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: +7 (383) 227-01-35.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.А. Блинова, В.А. Галдина, Н.М. Сухова, Д.В. Демина
«Экспрессия PD-1 на популяциях Т-клеток
периферической крови пациентов с аллергическими
заболеваниями» // Российский иммунологический
журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 63-68.
doi: 10.46235/1028-7221-1197-PEO

© Блинова Е.А. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Blinova, V.A. Galdina, N.M. Suchova, D.V. Demina
“PD-1 expression on T cell subsets from peripheral
blood of patients with allergic diseases”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023,
Vol. 26, no. 1, pp. 63-68.
doi: 10.46235/1028-7221-1197-PEO

© Blinova E.A. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1197-PEO

статус активации различных субпопуляций Т-клеток, в том числе аллерген-специфических Th2А-клеток при аллергии.

Ключевые слова: чек-поинт молекулы, ингибиторный рецептор PD-1, Т-лимфоциты, аллерген-специфические Th2А-клетки, бронхиальная астма, аллергический ринит

PD-1 EXPRESSION ON T CELL SUBSETS FROM PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

Blinova E.A.^a, Galdina V.A.^b, Suchova N.M.^a, Demina D.V.^a

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

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

Abstract. Pathogenesis of allergic diseases is based on the activation of Th2 immune response. T cell response to antigens is known to be regulated by various co-stimulatory and inhibitory signals; inhibitory receptors include PD-1 and Tim-3 molecules. Interaction of the PD-1 receptor with its ligands leads to suppression of activation, proliferation of T cells and production of cytokines by these cells. In chronic bacterial and viral infections, increased expression of PD-1 and Tim-3 on T cells is a marker of cellular “exhaustion”, since the cytokine production is reduced in cells positive for these inhibitory receptors. Involvement of the co-inhibitory PD-1 receptor into pathogenesis of allergic diseases has not been sufficiently studied, and the data available from the current literature are scarce and contradictory. Therefore, the aim of our study was to evaluate the expression level of co-inhibitory PD-1 and Tim-3 receptors on CD4⁺ and CD8⁺T cells, as well as expression of PD-1 on allergen-specific Th2A cells in allergic bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) beyond the pollination season. We used the flow cytometry method to assess immune phenotype of peripheral blood cells from blood donors and patients with allergic diseases, in order to evaluate expression of PD-1 and Tim-3 markers. The study included 7 patients with allergic asthma, 10 patients with AR beyond the exacerbation phase, and 14 healthy, allergy-free individuals. It was found that the number of CD4⁺ and CD8⁺ cells expressing the PD-1 molecule in peripheral blood of patients with BA and AR was within the ranges of healthy individuals. A decrease in CD4⁺ cells expressing Tim-3 marker was observed only in the group of patients with AR which may be caused both by the absence of pollen allergens and remission of the disease. The content of allergen-specific Th2A cells (CD4⁺CD45RO⁺CD27⁻CRTh2⁺CD161⁺) in patients with AR and BA was increased relative to the control group, thus suggesting a pathogenetic significance of this cell population for allergic diseases. However, the level of PD-1 expression on Th2A cells, as well as on the main T cell subpopulations, was comparable to donor values. This finding may suggest that PD-1 may be considered not only a marker of “exhaustion” as shown for chronic viral infections. Moreover, it also may reflect the activation status of various T cell subpopulations, including allergen-specific Th2A cells in allergic conditions.

Keywords: checkpoint molecules, PD-1 inhibitory receptor, T cells, allergen-specific Th2A-cells, bronchial asthma, allergic rhinitis

Данная работа выполнена в рамках гос. задания (номер гос. регистрации в ЕГИСУ НИОКТР 122011800353-4).

Введение

Иммунный ответ начинается с активации Т-клеток, которая инициируется антиген-зависимым сигналом через Т-клеточный рецептор и контролируется антиген-независимыми сигналами через стимуляторные (CD80/86-CD28) и ингибиторные (PD-1, Tim-3) корецепторы. PD-1 один из ингибиторных корецепторов играет важную роль в регуляции аутоиммунитета,

противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета. Продолжительная антигенная стимуляция приводит к истощению Т-клеток, что наблюдается при хронических вирусных и бактериальных инфекциях и сопровождается высокой экспрессией PD-1 и Tim-3 на CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитах [1]. Известно, что взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами приводит к подавлению активации, пролиферации Т-клеток и продукции ими цитокинов [2]. В частности, было показано, что сигналинг от PD-1 рецептора приводит к ограничению иммунного ответа CD4⁺Т-клетками в ответ на стимуляцию аллергенами [3]. Tim-3 также является ингибиторным рецепто-

ром, при связывании его с лигандом galectin-9 снижается клеточная пролиферация и происходит индукция апоптоза Th1-клеток. Следовательно, Tim-3/galectin-9 сигнальный путь, подавляя Th1-ответ, может косвенно влиять на усиление реализации Th2-ответа и способствовать развитию аллергических заболеваний [4]. В экспериментах *in vivo* введение антител к Tim-3 приводило к увеличению продукции Th1-цитокинов и угнетению продукции Th2-цитокинов в ткани легкого [4]. Было показано значительное увеличение процента и абсолютного числа двойных-позитивных по Tim-3 и PD-1 CD4⁺T-клеток у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми донорами, также у пациентов был повышен процент и абсолютное число CD4⁺Tim-3⁺ клеток и CD4⁺PD-1⁺ клеток [5]. Однако в литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что Tim-3 не является ключевым звеном для развития острого или хронического аллергического воспаления дыхательных путей в модели с индукцией аллергического воспаления дыхательных путей аллергеном клеща домашней пыли у нокаутных по гену Tim-3 мышей [4]. Хотя авторы предполагают, что, возможно, Tim-3 способствует снижению числа инфильтрирующих легкие лимфоцитов при хроническом индуцированном воспалении дыхательных путей.

В основе аллергической реакции при бронхиальной астме и аллергическом рините зачастую лежит активация Th2-звена иммунитета. Производимые Th2-клетками цитокины способствуют эозинофилии, гиперплазии бокаловидных клеток, продукции IgE, ремоделированию и гиперреактивности дыхательных путей [6]. Т-клетки, отвечающие на аллергены, являются гетерогенными. Среди популяции классических Th2-клеток были выделены неклассические: Th2/Th17-клетки, способные продуцировать IL-4 и IL-17 [7], а также «Th2A»-клетки, коэкспрессирующие CRTh2, CD49d, CD161, и по данным транскриптомного анализа иницирующие патогенетический ответ при аллергических заболеваниях [8].

Участие коингибиторных рецепторов PD-1 и Tim-3 в патогенезе аллергических заболеваний изучено недостаточно. Поскольку данные рецепторы являются негативными регуляторами сигнала от Т-клеточного рецептора, их участие в развитии иммунного ответа при аллергических заболеваниях может иметь существенное значение. Поэтому целью данной работы было исследовать уровень экспрессии коингибиторных рецепторов PD-1 и Tim-3 на CD4⁺ и CD8⁺T-клетках, а также экспрессию PD-1 на аллерген-специфических Th2A-клетках при аллергической бронхиальной астме и аллергическом рините.

Материалы и методы

В исследование вошли 7 пациентов с аллергической БА вне обострения (средний возраст 43±13,7 года, 5 женщин и 2 мужчин), 10 пациентов с АР (средний возраст 34±7,7 года, 4 женщины и 6 мужчин) и 14 условно-здоровых доноров (средний возраст 35±9,4 лет, 6 женщин и 8 мужчин). Набор в исследование осуществлялся после подписания информированного согласия. Пациенты с АР и БА получали АСИТ в отделении аллергологии клиники иммунопатологии НИИФКИ (г. Новосибирск), забор крови от пациентов осуществлялся до начала АСИТ в состоянии ремиссии заболевания. Пациенты преимущественно имели поливалентную сенсибилизацию, по степени контроля, определяемой согласно опроснику ACQ5 для пациентов с астмой и опроснику RCAT для пациентов с АР, характеризовались частично контролируемым течением астмы (1,4±0,5 балла) и неконтролируемым течением ринита (20±1,9 баллов).

Получение клеток периферической крови и подготовка клеток для цитометрического анализа

Выделение мононуклеарных клеток (МНК) осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho = 1,082$ г/л) (BioClot GmbH, Германия).

МНК периферической крови после выделения в градиенте фиколл-урографина окрашивали только моноклональными антителами (BioLegend, США) против поверхностных маркеров: CD3-PE/Cy7, CD4-APC/Cy7, PD-1-APC, Tim-3-PerCP). Для определения негативной популяции для PD-1 и Tim-3 использовали FMO (Fluorescence Minus One) контроль, т. е. клетки окрашивали всеми антителами из панели, за исключением антител к PD-1 и Tim-3. Аллерген-специфические Th2A-клетки фенотипировали как CD4⁺CD45RO⁺CD27-CRTh2⁺CD161⁺ лимфоциты, для этого МНК окрашивали моноклональными антителами (BioLegend, США) против соответствующих антигенов (CD4-FITC, CD45RO-PE/Cy7, CD27-APC/Cy7, CRTh2-APC, CD161-PE, PD-1-PerCP).

Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (Becton Dickinson, США) в программном обеспечении FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США).

Статистическая обработка

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США) и GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США). Поскольку распределение показателей не всегда соответствовало нормальному распределению, согласно критерию Шапиро–Уилка, применялись методы непараметрической статистики. Для

сравнения несвязанных переменных использовали критерий Манна–Уитни. Выявленные отличия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты с АР характеризовались сниженным числом клеток с фенотипом $CD4^+Tim-3^+$ в крови относительно показателей доноров. В популяции $CD8^+$ клеток у пациентов с АР была выявлена тенденция (с уровнем статистической

значимости $p = 0,07$) к снижению числа клеток, экспрессирующих только $Tim-3$ и одновременно $Tim-3$ и $PD-1$. В группе пациентов с БА не было выявлено значимых отличий по сравнению с группой доноров (табл. 1).

Мы определили долю аллерген-специфических $Th2A$ -клеток ($CD4^+CD45RO^+CD27^-CRT2^+CD161^+$) как среди популяции $CD4^+$ лимфоцитов, так и среди клеток памяти с фенотипом $CD4^+CD45RO^+CD27^-$. Достоверные отличия были выявлены в группе пациентов с АР и с БА по сравнению с группой доноров (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ PD-1 И Tim-3 НА CD4⁺ И CD8⁺Т-КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДУУМОВ И ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. PD-1 AND Tim-3 EXPRESSION ON CD4⁺ AND CD8⁺T CELLS FROM PERIPHERAL BLOOD OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Клеточная субпопуляция, % Cell population, %	Контроль Control (n = 14)	АР AR (n = 10)	БА BA (n = 7)
CD4 ⁺ PD-1 ⁺	11,5 (7,7-14,6)	11,2 (8,9-17,8)	12,4 (8,3-20,5)
CD4 ⁺ DP	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,6)
CD4 ⁺ Tim-3 ⁺	0,45 (0,15-1,20)	0,2 (0,1-0,2)*	0,2 (0,1-0,6)
CD8 ⁺ PD-1 ⁺	12,4 (9,4-17,3)	15,45 (8,4-19,2)	10,9 (9,9-19,2)
CD8 ⁺ DP	0,15 (0,1-0,3)	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)
CD8 ⁺ Tim-3 ⁺	0,6 (0,25-1,15)	0,3 (0,2-0,3)	0,5 (0,1-0,9)

Примечание. АР – аллергический ринит, БА – бронхиальная астма; * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля (здоровые индивидуумы), критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$). За 100% принято число $CD4^+/CD8^+$ Т-клеток.

Note. AR, allergic rhinitis; BA, bronchial asthma; *, significant difference compared to control group, Mann–Whitney test ($p < 0,05$). The number of $CD4^+/CD8^+$ T cells was taken as 100%.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ Th2A-КЛЕТОК И ЭКСПРЕССИЯ НА НИХ PD-1 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДУУМОВ И ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CONTENT OF Th2A CELLS AND THEIR EXPRESSION OF PD-1 IN THE PERIPHERAL BLOOD OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Клеточная субпопуляция, % Cell population, %	Контроль Control (n = 14)	АР AR (n = 10)	БА BA (n = 7)
Th2A (из гейта CD4 ⁺ клеток) Th2A (from the gate of CD4 ⁺ cells)	0,1 (0,1-0,2)	0,5 (0,3-0,8)*	0,7 (0,4-0,9)*
Th2A (из гейта CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD27 ⁻ клеток) Th2A (from the gate of CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD27 ⁻ cells)	1,1 (0,5-1,3)	3,3 (2,2-3,7)*	4,6 (3,7-8,5)*
PD-1 ⁺ Th2A	4,2 (0,0-11,7)	4,9 (2,0-6,7)	11,8 (4,8-14,7)

Примечание. См примечание к таблице 1. За 100% принято число клеток в гейте.

Note. As for Table 1. The number of gated cells was taken as 100%.

По экспрессии PD-1 Th2A-клетки у доноров и пациентов не отличались. Однако была выявлена тенденция (с уровнем статистической значимости $p = 0,057$) к меньшему количеству аллерген-специфических PD-1⁺Th2A-клеток у пациентов с АР относительно пациентов с БА (табл. 2).

По результатам представленного исследования, у пациентов с БА и АР вне сезона поллинозиса в периферической крови не было изменено число CD4⁺ и CD8⁺ клеток отдельных популяций, экспрессирующих молекулы PD-1 по сравнению с контролем. Снижение CD4⁺ клеток, экспрессирующих Tim-3, наблюдалось только в группе пациентов с АР. В более раннем исследовании было показано, что пациенты с астмой характеризовались повышенным процентом и абсолютным числом как двойных-позитивных по Tim-3 и PD-1 CD4⁺T-клеток, так и клеток с фенотипами CD4⁺Tim-3⁺ и CD4⁺PD-1⁺ [9]. В другом исследовании, посвященном АР, экспрессия PD-1 на Th2-клетках также была увеличена, как в модели овальбумин-индуцированного АР у мышей, так и у пациентов с АР в сезон и вне сезона поллинозиса [10]. Предположительно, такие результаты связаны с тем, что пациенты во время исследования находились вне обострения, и, несмотря на частичную степень контроля над астмой, не было выявлено значительных отличий. Также сниженное количество регуляторных молекул на Т-лимфоцитах может быть обусловлено приемом системных глюкокортикостероидов, что в целом влияет и на общее число лимфоцитов.

Уровень экспрессии PD-1 на Th2A-клетках значительно не различался в группах доноров и пациентов, хотя, как было показано ранее, содержание PD-1⁺Th2-клеток было выше у пациентов

с АР по сравнению со здоровыми донорами [10]. При этом, так же как и в нашем исследовании, количество PD-1 экспрессирующих Th2A-клеток было выше у пациентов с аллергической БА по сравнению с пациентами с АР, а уровень экспрессии PD-1 на клетках сохранялся у пациентов после проведения АСИТ.

В нашем исследовании у пациентов с аллергопатологией вне сезона поллинозиса процент аллерген-специфических клеток был выше, чем у здоровых индивидуумов, что соответствует данным исследования Wambre и соавт. [8]. Можно сказать, что Th2A-клетки вносят значимый вклад в патогенез аллергических заболеваний, а также могут стать перспективным маркером для диагностики и оценки эффективности терапии, в частности АСИТ, что нуждается в последующем исследовании.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что вне обострения у пациентов с АР и БА экспрессия PD-1 на субпопуляциях Т-клеток периферической крови находится на уровне показателей здоровых индивидуумов. И даже несмотря на то, что содержание аллерген-специфических Th2A-клеток у пациентов с АР и БА было повышено относительно группы контроля, уровень экспрессии PD-1 на Th2A-клетках также был в пределах нормативного показателя. Что может предполагать, что PD-1 может выступать не только как маркер «истощения», но и отражать статус активации различных субпопуляций Т-клеток, в том числе аллерген-специфических Th2A-клеток.

Список литературы / References

1. Anderson A.C., Joller N., Kuchroo V.K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 5, pp. 989-1004.
2. Boussiotis V.A., Patsoukis N. Effects of PD-1 Signaling on Immunometabolic Reprogramming. *Immunometabolism*, 2022, Vol. 4, no. 2, e220007. doi: 10.20900/immunometab20220007.
3. Cosmi L., Maggi L., Santarlasci V., Capone M., Cardilicchia E., Frosali F., Querci V., Angeli R., Matucci A., Fambrini M., Liotta F., Parronchi P., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4⁺ T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, no. 1, pp. 222-230.
4. Mosayebian A., Koohini Z., Hossein-Nataj H., Abediankenari S., Abedi S., Asgarian-Omran H. Elevated expression of Tim-3 and PD-1 Immune checkpoint receptors on T-CD4⁺ lymphocytes of patients with asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2018, Vol. 17, no. 6, pp. 517-525.
5. Riley J.L. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunol. Rev.*, 2009, Vol. 229, no. 1, pp. 114-125.
6. Roszkopf S., Jahn-Schmid B., Schmetterer K.G., Zlabinger G.J., Steinberger P. PD-1 has a unique capacity to inhibit allergen-specific human CD4⁺ T cell responses. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 13543. doi: 10.1038/s41598-018-31757-z.
7. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin. Sci.*, 2017, Vol. 131, no. 14, pp. 1723-1735.

8. Tang F, Wang F, An L, Wang X. Upregulation of Tim-3 on CD4(+) T cells is associated with Th1/Th2 imbalance in patients with allergic asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, Vol. 8, no. 3, pp. 3809-3816.
9. Wambre E., Bajzik V., deLong J.H., O'Brien K., Nguyen Q.A., Speake C., Gersuk V.H., deBerg H.A., Whalen E., Ni C., Farrington M., Jeong D., Robinson D., Linsley P.S., Vickery B.P., Kwok W.W. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci. Transl. Med.*, 2017, Vol. 9, no. 401, eaam9171. doi: 10.1126/scitranslmed.aam9171.
10. Wang S.H., Zissler U.M., Buettner M., Heine S., Heldner A., Kotz S., Pechtold L., Kau J., Plaschke M., Ullmann J.T., Guerth F., Oelsner M., Alessandrini F., Blank S., Chaker A.M., Schmidt-Weber C.B., Jakwerth C.A. An exhausted phenotype of TH 2 cells is primed by allergen exposure, but not reinforced by allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 9, pp. 2827-2839.

Авторы:

Блинова Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Галдина В.А. — студентка ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Сухова Н.М. — ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

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

Authors:

Blinova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Galdina V.A., Student, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

Sukhova N.M., Clinical Resident, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

Поступила 15.07.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022
Accepted 28.07.2022