

# ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Борисов А.Г.<sup>1</sup>, Савченко А.А.<sup>1</sup>, Кудрявцев И.В.<sup>2,3</sup>, Мошев А.В.<sup>1</sup>,  
Козлов В.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ) под воздействием поливалентной вакцины для профилактики и терапии синегнойной инфекции для обоснования ее применения как иммуностимулятора микробного происхождения. Обследовано 60 больных (39 мужчин и 21 женщина в возрасте 40–58 лет) с верифицированным диагнозом ХОБЛ II–III степени. С помощью простой рандомизации обследуемые были разделены на две группы. Группа 1 – 30 больных ХОБЛ (20 мужчин и 10 женщин), получающие лечения по традиционной схеме. Группа 2 – 30 больных ХОБЛ (19 мужчин и 11 женщин), получающих лечение по традиционной схеме и дополнительно, с профилактической целью, получающих вакцину «Псевдовак». Вакцина «Псевдовак» вводилась согласно инструкции по применению лекарственного препарата. Иммунологические исследования были проведены трижды: при поступлении в стационар, на 10-й и на 20-й день госпитализации. В качестве контроля обследовано 35 здоровых людей (19 мужчин и 16 женщин) аналогичного возрастного диапазона. Исследование фенотипического состава Т- и В-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител. Обнаружено, что субпопуляционный состав Т- и В-лимфоцитов у больных ХОБЛ характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов (за счет

## Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12.  
Тел.: 8 (812) 234-29-29  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Address for correspondence:

Kudryavtsev Igor' V.  
Research Institute of Experimental Medicine  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Acad. Pavlov str., 12.  
Phone: 7 (812) 234-29-29  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Образец цитирования:

А.Г. Борисов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, А.В. Мошев,  
В.А. Козлов, «Характеристика субпопуляционного  
состава Т- и В-лимфоцитов у больных хроническими  
обструктивными заболеваниями легких при использовании  
вакцины для профилактики синегнойной инфекции»  
// Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 431–442.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-431-442

© Борисов А.Г. и соавт., 2015

## For citation:

A.G. Borisov, A.A. Savchenko, I.V. Kudryavtsev, A.V. Moshev,  
V.A. Kozlov, "Characteristics of T- and B-cell subpopulation  
profile in the patients with chronic obstructive pulmonary disease  
treated with vaccine against *Pseudomonas aeruginosa*", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015,  
Vol. 17, no. 5, pp. 431–442.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-431-442

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-431-442>

фракции цитотоксических Т-клеток) и повышением содержания В-лимфоцитов. В ответ на развитие бактериальной инфекции повышается относительное количество НКТ- и  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных ХОБЛ характеризуется повышением относительного количества Т-регуляторных клеток и Th<sub>2</sub>-лимфоцитов, а также Т-клеток с экспрессией активационных маркеров. Субпопуляционный состав В-лимфоцитов у больных ХОБЛ определяется повышением уровней В2-, В1-клеток и В-клеток памяти при снижении уровня В-лимфоцитов с экспрессией CD23-рецептора. В процессе стандартного лечения данного инфекционно-воспалительного заболевания наблюдается тенденция к нормализации субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов. Однако количество Т-лимфоцитов к 20-му дню лечения остается сниженным (за счет фракции цитотоксических клеток), содержание В-лимфоцитов остается повышенным. Кроме того, при стандартном лечении ХОБЛ сохраняется высокий уровень НКТ- и Т-регуляторных клеток. Вакцина «Псевдовак» оказывает выраженное иммуноактивное действие на состояние адаптивного иммунитета, восстанавливая и/или нормализуя субпопуляционный состав Т- и В-лимфоцитов у больных ХОБЛ к 20-му дню лечения.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, иммунная система, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, вакцина «Псевдовак»

## CHARACTERISTICS OF T- AND B-CELL SUBPOPULATION PROFILE IN THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TREATED WITH VACCINE AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Borisov A.G.<sup>a</sup>, Savchenko A.A.<sup>a</sup>, Kudryavtsev I.V.<sup>b, c</sup>, Moshev A.V.<sup>b, c</sup>, Kozlov V.A.<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>d</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** The aim of this study was to evaluate subpopulational profiles of T- and B-lymphocytes in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under the influence of a multivalent vaccine against *Pseudomonas* pathogens, in order to justify its usage as a potential immune stimulator of microbial origin. Sixty patients (39 males and 21 females aged 40 – 58 years old) with verified diagnosis of COPD II-III degree were included into the study group. All the patients received a standard COPD therapy. In accordance with planned treatment, this cohort was divided into two groups using a simple randomization. Group 1 included thirty COPD patients (20 men and 10 women) who received standard treatment. Group 2 consisted of thirty COPD patients (19 men and 11 women) who received treatment according to conventional schedule, but further, they were additionally treated with «Pseudovac» vaccine used as a infection-preventing measure. The «Pseudovac» vaccine was injected, according to appropriate instructions for the drug use. Immunological evaluation was performed three times: at admission, as well as 10 and 20 days of treatment. As a control group, 35 healthy individuals (19 men and 16 women) of a similar age range have been examined. Assessment of T- and B- cell-specific immune phenotypes was determined by means of flow cytometry using direct immunofluorescence of leukocytes whole peripheral blood using specific monoclonal antibodies. We have found that T- and B- lymphocyte profiles in the COPD patients are characterized by decreased numbers of T-cells (due to drop in cytotoxic T-cells), and increased B-lymphocyte contents. Relative amounts of НКТ- and  $\gamma\delta$ Т-lymphocytes

showed an increase in cases of developing bacterial infection. The T-lymphocyte subpopulations in patients with COPD are characterized by increase in relative numbers of regulatory T-cells, Th<sub>2</sub>-lymphocytes, and T-cells expressing activation markers. B-lymphocyte population in COPD patients was characterized by increased levels of B2-, B1- and memory B-cells, along with reduced levels of CD23-receptor-positive B-lymphocytes. During a standard treatment of infectious and inflammatory disease in COPD patients, there is a tendency to normalization of T- and B-lymphocytes subpopulations. However, T lymphocyte number by the 20<sup>th</sup> day of treatment proved to be reduced (due to decrease in cytotoxic cells), whereas B-lymphocyte content was increased. Furthermore, the levels of NKT- and T-regulatory cells remain high at the standard COPD treatment. The «Pseudovac» vaccine exerts a pronounced immunoactive effect upon adaptive immunity, by means of restoring and/or normalizing T- and B-lymphocyte subpopulations in COPD patients by the 20<sup>th</sup> day of vaccine treatment.

*Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, immune system, T-lymphocytes, B-lymphocytes, T-regulatory cell, «Pseudovac» vaccine*

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин инвалидности и смертности [7, 12, 32]. В развитии обструкции при данной патологии большое значение принадлежит хроническому воспалению респираторного тракта с частыми обострениями, которые обычно связаны с бактериальными и вирусными инфекциями [6, 19, 29, 36]. Тяжесть воспалительных процессов при ХОБЛ повышается, если в развитии заболевания принимает участие грамотрицательная флора и, прежде всего, *Pseudomonas aeruginosa* [4, 11, 33, 37]. Как правило, при ведении больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, приводящими к острой дыхательной недостаточности, грамотрицательная микрофлора нечувствительна к антимикробной терапии. Все это требует новых подходов к профилактике и лечению ХОБЛ, одним из направлений которых является иммуотропная терапия.

Включение иммуноактивных препаратов в комплексную терапию больных ХОБЛ позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии: сократить длительность лечения, удлинить ремиссию заболевания, предотвратить осложнения [1, 10, 15]. Основной группой иммуностимулирующих препаратов, активно применяющихся при лечении ХОБЛ, являются лекарственные средства бактериального происхождения [1, 14, 20]. Иммуноактивный эффект этих препаратов обусловлен воздействием на паттерн-распознающие рецепторы клеток иммунной системы [9, 24, 31]. Подобным механизмом обладают и вакцины [8, 15]. Целесообразность применения именно вакцин связана с тем, что, с одной стороны, формируется адаптивный

иммунитет, с другой стороны — за счет активации врожденного иммунитета происходит и активация иммунной системы в целом.

Учитывая большую значимость в формировании ХОБЛ инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, целью исследования явилось изучение субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов у больных ХОБЛ под воздействием поливалентной вакцины для профилактики и терапии синегнойной инфекции для обоснования ее применения как иммуностимулятора микробного происхождения.

## Материалы и методы

В исследование включены 60 больных (39 мужчин и 21 женщина в возрасте 40–58 лет) с верифицированным диагнозом ХОБЛ II–III степени (по рекомендациям GOLD, 2003). Из исследования исключали больных с пневмонией и другими причинами острой дыхательной недостаточности, не связанными с бронхиальной инфекцией (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс и др.), пациентов с бронхиальной астмой, диффузными бронхоэктазами, пороками развития легких, диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, внелегочными инфекциями, злокачественными опухолями, нарушением мозгового кровообращения. С помощью простой рандомизации все больные были разделены на две группы. Группа 1 — 30 больных ХОБЛ (20 мужчин и 10 женщин), получающих лечение по традиционной схеме. Группа 2 — 30 больных ХОБЛ (19 мужчин и 11 женщин), получающих лечение по традиционной схеме и дополнительно, с профилактической целью, получающих вакцину для профилактики синегнойной инфекции

(вакцина «Псевдовак»). Вакцина «Псевдовак» вводилась согласно инструкции по применению лекарственного препарата (ЛП 001290-281111) в 1-4-6-8-10-й день по 0,2-0,4-0,6-0,8-1,0 мл в/м. Иммунологические исследования были проведены трижды: при поступлении в стационар, на 10-й и на 20-й день госпитализации. В качестве контроля обследовано 35 здоровых людей (19 мужчин и 16 женщин) аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипического состава Т- и В-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующих панелях: CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5/HLA-DR-PC7, CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC7, CD16-FITC/CD56-PE/CD8-ECD/

CD3-PC5/CD11b-PC7 и CD5-FITC/CD23-PE/CD19-ECD/CD45-PC5/CD27-PC7. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [27]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA) [5, 26]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $Q_{25}$  и  $Q_{75}$ ). Достоверность различий между показателями

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАКЦИНОЙ «ПСЕВДОВАК» (Me,  $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )**

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
Лимфоциты $10^9/л$ , абс.	1	2,05 1,65-2,49	2,09 1,64-2,56	2,15 1,64-2,56	1,83 1,34-2,26
	2		2,10 1,63-2,61	1,91 1,44-2,36	2,07 1,56-2,48
CD3 <sup>+</sup> , %	1	68,9 60,2-72,4	61,2*** 54,3-64,1	61,7** 54,7-64,6	63,5* 56,5-66,3
	2		60,8*** 53,4-63,6	62,7* 55,4-65,4	68,6### 61,9-71,3
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	1	42,1 34,0-48,0	38,2 31,5-41,0	38,3 31,7-41,2	39,9 33,3-43,6
	2		39,1 32,2-42,5	39,8 32,9-42,5	41,1 34,4-44,3
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	1	27,1 21,0-33,0	23,2** 16,4-26,2	23,3** 16,2-26,7	24,2* 17,2-27,8
	2		21,2** 14,3-24,2	23,6** 16,2-26,0	27,5# 20,2-30,1
CD19 <sup>+</sup> , %	1	13,2 8,9-17,1	22,1*** 15,6-25,5	22,0** 14,9-24,6	19,9** 13,2-22,9
	2		21,8*** 14,1-24,6	21,3** 14,3-24,2	14,7° 8,3-18,2

**Примечание.** Группа 1 – без применения в лечении вакцины «Псевдовак»; группа 2 – с применением в лечении вакцины; статистически значимые различия с показателями контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ; статистически значимые различия с исходными показателями: # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$ ; при сравнении групп 1 и 2: ° –  $p < 0,05$ , °° –  $p < 0,01$ , °°° –  $p < 0,001$ .

независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Достоверность различий в динамике лечения определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

## Результаты

При исследовании состояния клеточного звена иммунной системы в динамике лечения больных ХОБЛ обнаружено, что в 1-е сутки обследования снижено относительное содержание  $CD3^+$  лимфоцитов относительно контрольных значений (табл. 1). На 10-е сутки лечения сниженный уровень  $CD3^+$  клеток сохраняется независимо от типа лечения. Однако на 20-е сутки при стандартном типе лечения пониженный уровень  $CD3^+$  клеток сохраняется, тогда как у больных, получавших вакцину «Псевдовак», процентное

количество  $CD3^+$  лимфоцитов нормализуется. Аналогичным образом при ХОБЛ изменяется относительное количество  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов: в 1-е и на 10-е сутки лечения их содержание понижено, на 20-е сутки содержание сниженного уровня при стандартном типе лечения и нормализация — при лечении с вакциной «Псевдовак». Кроме того, у больных ХОБЛ в периферической крови на 1-е и 10-е сутки лечения повышено процентное содержание  $CD19^+$  лимфоцитов. На 20-е сутки обследования у больных со стандартным типом лечения высокий уровень  $CD19^+$  клеток сохраняется, тогда как при лечении с вакциной «Псевдовак» их количество снижается до уровня контрольного диапазона.

При исследовании состояния Т-клеточного иммунитета также обнаружено, что при стандартном типе лечения на 20-е сутки снижается абсолютное количество  $CD3^+$  клеток (табл. 2). Независимо от типа лечения у больных ХОБЛ в 1-е сутки наблюдается повышенное процентное со-

**ТАБЛИЦА 2. СОСТОЯНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАКЦИНОЙ «ПСЕВДОВАК» (Me,  $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )**

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
$CD3^+$ , $10^9/л$	1	1,41 0,89-1,81	1,28 0,76-1,69	1,33 0,82-1,73	1,16* 0,65-1,57
	2		1,27 0,76-1,68	1,34 0,83-1,75	1,35 0,84-1,76
$CD3^+CD25^+$ , %	1	6,7 4,7-8,6	8,7* 6,2-11,1	8,4 6,5-10,4	7,1 5,2-9,1
	2		8,4* 6,9-11,8	9,6 7,7-11,6	6,6 4,7-8,6
$CD3^+HLA-DR^+$ , %	1	15,1 13,8-18,6	20,6** 18,7-22,6	17,6 15,7-20,3	16,7 14,8-18,7
	2		20,9** 19,0-22,9	23,6* 21,7-25,6	15,9# 14,0-17,9
$CD3^+CD16/56^+$ , %	1	3,6 1,7-5,6	8,3*** 6,3-10,2	5,9* 3,9-7,9	5,8*# 3,9-7,8
	2		8,2*** 6,2-10,2	7,2** 5,2-9,1	4,6## 2,7-6,6
$CD3^+CD4^+CD8^-$ , %	1	1,8 0,01-3,7	4,9*** 3,0-6,9	4,0*** 2,0-5,9	3,6*** 1,7-5,6
	2		4,9*** 2,9-6,8	3,9*** 2,0-5,9	2,6*#° 0,7-4,9
$CD3^+CD4^+CD8^+$ , %	1	0,6 0,1-1,1	0,8 0,2-1,2	0,7 0,2-1,1	0,7 0,2-1,1
	2		0,7 0,2-1,1	1,0 0,4-1,4	0,7 0,1-1,1

**Примечание.** См. примечание к таблице 1.

**ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАКЦИНОЙ «ПСЕВДОВАК» (Me, Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)**

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1	0,50 0,34-0,75	0,48 0,28-0,56	0,50 0,30-0,58	0,44 0,24-0,52
	2		0,46 0,25-0,54	0,45 0,26-0,53	0,56 0,35-0,64
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> , %	1	86,5 79,4 –97,8	79,0 76,6-81,7	81,2 79,8-84,4	83,7 81,5-86,4
	2		79,2 69,8-82,4	88,3 86,6-91,4	86,6 84,5-89,4
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> %	1	2,6 1,4-5,0	8,7*** 8,1-9,0	5,2*** 4,6-5,6	4,0## 3,5-4,4
	2		9,1*** 8,6-9,5	12,7*** <sup>ooo</sup> 12,1-13,0	5,6*** <sup>ooo</sup> 5,0-6,0

**Примечание.** См. примечание к таблице 1.

**ТАБЛИЦА 4. СОСТОЯНИЕ Т-ХЕЛПЕРНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАКЦИНОЙ «ПСЕВДОВАК» (Me, Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)**

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1	0,86 0,65-0,93	0,80 0,59-0,88	0,82 0,61-0,97	0,72 0,52-0,85
	2		0,81 0,55-0,89	0,85 0,65-0,93	0,75 0,51-0,83
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> , %	1	26,3 20,5-34,3	24,0 22,4-27,7	25,9 22,7-29,0	24,6 22,9-27,9
	2		25,4 23,1-28,4	24,5 21,8-27,5	26,6 24,6-29,6
CD4 <sup>+</sup> CD294 <sup>+</sup> , %	1	12,6 11,9-15,0	18,8*** 16,8-20,8	16,7** 13,7-18,6	14,3## 12,3-16,3
	2		19,0*** 15,4-20,4	19,2*** <sup>ooo</sup> 17,2-21,2	13,1### 11,2-15,1
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>low</sup> , %	1	4,7 3,7-6,6	11,0*** 8,0-13,0	9,4*** 7,5-11,4	7,5** 5,5-9,5
	2		11,5*** 9,5-13,4	6,9*** <sup>ooo</sup> 4,9-8,9	5,6*** <sup>ooo</sup> 2,6-7,5
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>low</sup> CD62L <sup>+</sup> , %	1	3,3 2,7-4,5	8,9*** 6,9-10,9	7,7*** 5,7-9,7	6,3*** 4,6-8,5
	2		8,4*** 6,6-11,9	8,9*** 7,0-10,9	4,4*** <sup>ooo</sup> 2,4-6,3

**Примечание.** См. примечание к таблице 1.

держания CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов, количество которых затем нормализуется. В 1-е сутки у больных ХОБЛ значительно повышено процентное количество CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup> клеток. Независимо от типа лечения к 20-м суткам обследования содержание данной фракции клеток снижается. Однако при стандартном типе

лечения в конце периода наблюдения количество CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup> клеток остается повышенным, тогда как при лечении с вакциной «Псевдовак» выявляется снижение содержания клеток до уровня контрольного диапазона. Также при ХОБЛ в 1-е сутки обследования наблюдается повышение процентного уровня CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-

**ТАБЛИЦА 5. СОСТОЯНИЕ В-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАКЦИНОЙ «ПСЕВДОВАК» (Ме, Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)**

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1	0,27 0,07-0,35	0,46** 0,26-0,54	0,47** 0,27-0,55	0,36 0,16-0,44
	2		0,48** 0,27-0,55	0,46** 0,25-0,57	0,33 0,12-0,41
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> , %	1	1,6 1,1-2,1	5,6*** 3,6-7,6	4,7** 2,7-6,6	4,5** 1,3-5,6
	2		5,6*** 2,7-6,8	5,6*** 3,6-7,5	2,5*** <sup>oo</sup> 0,6-4,5
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> , %	1	10,5 8,3-12,7	15,0* 13,1-17,0	16,3** 14,4-18,3	14,8* 12,9-16,8
	2		16,4** 14,4-18,3	15,5* 13,6-17,5	12,0*** <sup>oo</sup> 10,1-14,0
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup> , %	1	2,4 1,8-3,3	5,6*** 3,6-7,5	4,8** 2,8-6,8	3,6* 1,6-5,5
	2		5,5*** 3,5-7,5	3,8* 1,8-5,8	3,1 1,2-5,1
CD19 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	1	11,4 9,0-13,6	8,0** 6,1-10,0	8,3** 6,4-10,29	9,3* 7,3-11,3
	2		7,7** 5,8-9,7	10,6 8,6-12,5	12,8*** <sup>oo</sup> 10,8-14,8

**Примечание.** См. примечание к таблице 1.

клеток. Их количество к концу периода наблюдения снижается независимо от типа лечения, но оставаясь повышенным относительно контрольного диапазона. Однако при лечении с вакциной к 20-му дню наблюдения выявляется значительно меньше клеток данной фракции, чем при стандартном типе лечения.

Изучение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов позволило обнаружить, что у больных ХОБЛ в 1-е сутки обследования повышено относительное количество CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клеток (табл. 3). В динамике наблюдения количество данного типа клеток снижается. Однако если при стандартном лечении выявляется понижение содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> лимфоцитов до уровня контрольного диапазона, то при лечении с вакциной «Псевдовак» количество клеток на 20-е сутки остается повышенным как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных у больных со стандартным типом лечения.

При исследовании состояния Т-хелперного звена иммунитета обнаружено, что у больных ХОБЛ в 1-е сутки наблюдения повышено процентное содержание CD4<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> клеток (табл. 4). К концу периода наблюдения, незави-

симо от типа лечения, относительное количество CD4<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup> лимфоцитов снижается до уровня контрольного диапазона. Процентное содержание CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>High</sup>CD27<sup>Low</sup> клеток у больных ХОБЛ в 1-е сутки наблюдения выше, чем у лиц контрольной группы. При стандартном типе лечения количество клеток данного фенотипа сохраняется на повышенном уровне. При лечении с вакциной «Псевдовак» к концу периода наблюдения выявляется нормализация относительного количества CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>High</sup>CD27<sup>Low</sup> лимфоцитов. Процентное содержание CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>High</sup>CD27<sup>Low</sup>CD62L<sup>+</sup> лимфоцитов у больных повышено в 1-е сутки наблюдения. Повышенное количество клеток с данным фенотипом сохраняется на протяжении всего периода наблюдения при стандартном типе лечения, но снижается к 20-м суткам наблюдения при лечении с вакциной «Псевдовак».

Абсолютное количество CD19<sup>+</sup> лимфоцитов у больных ХОБЛ повышено относительно контрольных значений в 1-е и на 10-е сутки наблюдения, к 20-м суткам — количество клеток нормализуется независимо от типа лечения (табл. 5). В 1-е и на 10-е сутки обследования в периферической крови больных повышено

процентное содержание  $CD19^+CD5^+$  клеток. Однако если при стандартном типе лечения на 20-е сутки количество клеток данного фенотипа остается повышенным, практически не изменяясь относительно исходного уровня, то при лечении с вакциной «Псеадовак» остается увеличенным относительно контрольных значений, но снижается как относительно исходного уровня, так и значений, выявленных в этот период наблюдения при стандартном типе лечения. Относительное содержание  $CD19^+CD5^-$  и  $CD19^+CD5^+CD27^+$  лимфоцитов при ХОБЛ в 1-е и на 10-е сутки также повышенное относительно контрольных значений. При стандартном типе лечения количество клеток с данными фенотипами сохраняется повышенным и на 20-е сутки наблюдения, при лечении с вакциной «Псевдовак» — снижается до уровня контрольного диапазона. Кроме того, в 1-е сутки наблюдения у больных ХОБЛ в крови повышено процентное содержание  $CD19^+CD23^+$  лимфоцитов. При стандартном типе лечения количество клеток с данным фенотипом сохраняется в течение всего периода наблюдения, при лечении с вакциной «Псевдовак» — снижается до контрольного диапазона уже на 10-е сутки.

## Обсуждение

Анализ субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов у больных ХОБЛ в динамике лечения в зависимости от применения вакцины «Псевдовак» позволяет отметить следующее. Исходное состояние Т- и В-клеточного иммунитета у больных ХОБЛ характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов, прежде всего за счет фракции цитотоксических Т-клеток, и повышением содержания В-лимфоцитов. Однако на фоне снижения количества общих Т-лимфоцитов повышается относительное содержание Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации ( $CD25$  и  $HLA-DR$ ),  $NKT$ -клеток ( $CD3^+CD16/56^+$ ) и  $\gamma\delta T$ -лимфоцитов ( $CD3^+CD4^-CD8^+$ ).

Необходимо отметить, что повышение (пусть и относительное) количества Т-лимфоцитов с экспрессией  $CD25^-$  ( $\alpha$ -цепь рецептора  $IL-2$ ) и  $HLA-DR$ -маркеров (белок, принадлежащий к молекулам гистосовместимости II класса) отражает активационные процессы со стороны Т-клеточного иммунитета при воспалительных процессах [2, 13, 22].

Популяции  $NKT$ -клеток и  $\gamma\delta T$ -лимфоцитов в последнее время вызывают большой интерес при различных иммуновоспалительных процес-

сах.  $NKT$ -лимфоциты относят к клеткам врожденного иммунитета, представляют собой минорную популяцию Т-клеток, которая благодаря своей аутореактивности и способности быстро продуцировать различные цитокины обеспечивает связь между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета и играет важнейшую роль в регуляции иммунного ответа [3, 9, 18]. Доказано, что  $NKT$ -клетки, помимо цитотоксической функции, выполняют роль основного источника цитокинов (в первую очередь,  $IFN\gamma$ ) на начальных этапах развития иммунного ответа [9, 16]. Известно, что  $\gamma\delta T$ -лимфоциты также определяются как клетки врожденного и адаптивного иммунитета, кроме цитотоксической и антиген-презентирующей функций, также могут проявлять регуляторную активность [9, 21, 35]. Основное место их локализации — барьерные ткани, в том числе и слизистая респираторного тракта [9]. Повышение количества  $NKT$ -клеток и  $\gamma\delta T$ -лимфоцитов также можно связать с активацией клеточного иммунитета при ХОБЛ.

Аналогичные  $NKT$ -клеткам и  $\gamma\delta T$ -лимфоцитам изменения в 1-е сутки обследования у больных ХОБЛ выявляются и со стороны цитотоксических Т-лимфоцитов: на фоне снижения их количества выявляется более чем 3-кратное увеличение процентного уровня клеток с фенотипом  $CD3^+CD8^+CD16^+$ .  $CD16$ -антиген представляет собой низкоаффинный  $IgG$ -рецептор III типа [17]. Через данный тип рецептора реализуются механизмы антителозависимой цитотоксичности.

Количество Т-хелперов у больных ХОБЛ в 1-е сутки обследования соответствует контрольному диапазону, однако при этом повышается процентное содержание  $Th2$ -клеток ( $CD4^+CD294^+$ ) и Т-регуляторных клеток ( $CD3^+CD4^+CD25^{High}CD127^{Low}$ ), в том числе экспрессирующих маркер  $CD62L$ .  $Th2$ -клетки представляют собой субпопуляцию Т-хелперов, стимулирующих развитие гуморального иммунного ответа [28]. Повышение их количества при ХОБЛ обусловлено бактериальной инфекцией. Т-регуляторные клетки представляют собой отдельную фракцию  $CD4^+$ Т-лимфоцитов, конститутивно экспрессирующих рецептор  $CD25$  [30, 34]. Основная функция Т-регуляторных клеток — супрессия любых форм иммунного ответа.  $CD62L$  является мембранным гликопротеином, принадлежащим к семейству L-селектинов, который экспрессируется на широком спектре клеток иммунной системы [23, 25]. Рецептор



обеспечивает слабые межклеточные взаимодействия, благодаря которым движение клеток вдоль сосудистой стенки замедляется и происходит их миграция из сосудистого русла. Экспрессия на Т-регуляторных клетках у больных ХОБЛ в 1-е сутки обследования характеризует вовлечение данной популяции лимфоцитов в иммуновоспалительный процесс.

Этиологическим фактором ХОБЛ является бактериальная инфекция, в связи с этим, соответственно, у обследованных пациентов уже на 1-е сутки лечения выявляется увеличение количества общих В-лимфоцитов, которое связано с повышением содержания В2- (основная фракция В-лимфоцитов) и В1-клеток (минорная фракция). При этом также повышается уровень В-клеток памяти ( $CD19^+CD5^+CD27^+$ ) и снижается количество В-лимфоцитов, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE (CD23).

В процессе лечения состояние иммунной системы у больных ХОБЛ меняется. Однако, сравнивая динамику изменения исследуемых иммунологических показателей у больных при стандартном лечении и с вакциной «Псевдовак», обнаружено, что при введении вакцины изменение значений иммунологических показателей более выраженное. Так, к 20-му дню стандартного лечения у больных ХОБЛ остается пониженным содержание общих и цитотоксических Т-лимфоцитов, при высоком содержании В-клеток, тогда как при использовании вакцины «Псевдовак» наблюдается нормализация значений данных показателей. В то же время при лечении вакциной выявляется сохранение на повышенном уровне количества Т-лимфоцитов с экспрессией низкоаффинного IgG-рецептора, тогда как при стандартном лечении наблюдается нормализация их содержания.

Независимо от вида лечения у больных ХОБЛ к концу наблюдаемого периода до контрольного диапазона снижается количество Т-лимфоцитов с экспрессией CD25- и HLA-DR-маркеров. Также независимо от вида лечения к 20-му дню наблюдения снижается уровень НКТ-клеток. Однако если при стандартном лечении к концу наблюдаемого периода содержание НКТ-клеток остается повышенным, то при использовании вакцины «Псевдовак» происходит нормализация их содержания. В то же время содержание  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов остается повышенным.

Независимо от вида лечения к концу наблюдаемого периода наблюдается снижение количества Th2-клеток до уровня контрольного диапазона.

В то же время содержание Т-регуляторных клеток (в том числе с экспрессией CD62L-рецептора) при стандартном виде лечения остается повышенным, тогда как при лечении вакциной «Псевдовак» снижается до контрольного уровня.

Содержание В2-лимфоцитов в крови больных ХОБЛ снижается к 20-му дню наблюдения до контрольного уровня только при лечении вакциной «Псевдовак», тогда как количество В1-клеток в конце периода наблюдения остается повышенным независимо от вида лечения. Под действием вакцины также нормализуется содержание В-клеток памяти и В-лимфоцитов с экспрессией CD23-маркера.

Таким образом, состояние иммунной системы у больных ХОБЛ характеризуется как гипореактивное со снижением количества Т-лимфоцитов (за счет фракции цитотоксических Т-клеток) и повышением содержания В-лимфоцитов. В ответ на развитие бактериальной инфекции повышается относительное количество НКТ- и  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных ХОБЛ характеризуется повышением относительного количества Т-регуляторных клеток и Th2-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов с экспрессией активационных маркеров. Особенности субпопуляционного состава В-лимфоцитов определяются повышением уровней В2-, В1-клеток и В-клеток памяти при снижении уровня В-лимфоцитов с экспрессией CD23-рецептора. В процессе стандартного лечения данного инфекционно-воспалительного заболевания наблюдается тенденция к нормализации субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов. Однако количество Т-лимфоцитов к 20-му дню лечения остается сниженным (за счет фракции цитотоксических клеток), содержание В-лимфоцитов остается повышенным. Кроме того, при стандартном лечении ХОБЛ сохраняется высокий уровень НКТ- и Т-регуляторных клеток. Вакцина «Псевдовак» оказывает выраженное иммуноактивное действие на состояние адаптивного иммунитета, восстанавливая и/или нормализуя субпопуляционный состав Т- и В-лимфоцитов у больных ХОБЛ к 20-му дню лечения. В связи с тем, что вакцина против синегнойной палочки обладает выраженной положительной эффективностью на иммунную систему больных ХОБЛ, можно рекомендовать вакцину «Псевдовак» в комплексном лечении больных ХОБЛ.

## Список литературы / References

1. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders]. Novosibirsk: Nauka, 2009. 274 p.
2. Савченко А.А., Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Борисов А.Г., Пилюгина М.С., Мошев А.В. Фенотипический состав лимфоцитов крови у больных острым коронарным синдромом в сочетании с расстройствами тревожно-депрессивного спектра // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17) № 4. С. 1019-1027. [Savchenko A.A., Shimohina N.Ju., Petrova M.M., Borisov A.G., Pilyugina M.S., Moshev A.V. Phenotype of blood lymphocytes of patients with acute coronary syndromes in conjunction with anxiety-depressive disorder. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 1019-1027. (In Russ.)]
3. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Борисов А.Г. Цитометрический анализ NK- и NKT-клеток у больных почечноклеточным раком // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 1012-1018. [Savchenko A.A., Modestov A.A., Moshev A.V., Tonacheva O.G., Borisov A.G. Flow cytometry of NK- and NKT-cells in patients with renal cell carcinoma. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 1012-1018. (In Russ.)]
4. Соловей Н.В. Клинические особенности и исходы терапии внутрибольничных инфекций, вызываемых синегнойной палочкой с различным уровнем устойчивости к антибиотикам // Клиническая инфектология и паразитология, 2013. № 4 (07). С. 26-39. [Solovey N.V. Clinical features and treatment outcomes of nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* with different levels of resistance to antibiotics. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*, 2013, no. 4 (07), pp. 26-39. (In Russ.)]
5. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (Проект) // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 3. С. 255-268. [Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolian Areg A. Standardized technology «Research of lymphocytes subpopulation composition in peripheral blood using flow cytometry analyzers» (Draft). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 255-268. doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268 (In Russ.)]
6. Цеймах И.Я., Момот А.П., Костюченко Г.И., Мамаев А.Н., Филонова Ю.А., Корнилова Т.А., Чучалин А.Г. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависимого от инфекционного воспаления // Терапевтический архив, 2013. Т. 85, № 3. С. 17-22. [Ceymah I.Ya., Momot A.P., Kostyuchenko G.I., Mamaev A.N., Filonova Yu.A., Kornilova T.A., Chuchalin A.G. The role of endothelial dysfunction, hemostatic interface and systemic inflammatory response in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation dependent from infectious inflammation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2013, Vol. 85, no. 3, pp. 17-22. (In Russ.)]
7. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Королева И.А. Улучшение качества жизни и предотвращение обострений – реально достижимые цели терапии ХОБЛ (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) // Практическая пульмонология, 2006. № 2. С. 48-51. [Chuchalin A.G., Belevskij A.S., Ovcharenko S.I., Koroleva I.A. Improving of life quality and prevention of exacerbations – achievable goals of COLD treatment (results of a national study ICAR-COLD). *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*, 2006, no. 2, pp. 48-51. (In Russ.)]
8. Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Оценка эффективности вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах // Практическая медицина, 2013. № 5 (74). С. 110-113. [Shubin I.V., Tatevosov V.R., Kostinov M.P., Chuchalin A.G. Evaluating the effectiveness of vaccine therapy in treatment of non-severe community-acquired pneumonia in young people in organized groups. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2013, no. 5 (74), pp. 110-113. (In Russ.)]
9. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
10. Alikhan M.M., Lee F.E. Understanding nontypeable *Haemophilus influenzae* and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2014, Vol. 20, no. 2, pp. 159-164.
11. Almagro P., Salvadó M., Garcia-Vidal C., Rodríguez-Carballeira M., Cuchi E., Torres J., Heredia J.L. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2012, Vol. 84, no. 1, pp. 36-43.

12. Baccioglu A., Gulbay B.E., Acican T. Body composition in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: comparison with malnutrition in healthy smokers. *Eurasian J. Med.*, 2014, Vol. 46, no. 3, pp. 169-175.
13. Bhela S., Kempesell C., Manohar M., Dominguez-Villar M., Griffin R., Bhatt P., Kivisakk-Webb P., Fuhlbrigge R., Kupper T., Weiner H., Baecher-Allan C. Nonapoptotic and Extracellular Activity of Granzyme B Mediates Resistance to Regulatory T Cell (Treg) Suppression by HLA-DR-CD25hiCD127lo Tregs in Multiple Sclerosis and in Response to IL-6. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 5, pp. 2180-2189.
14. Borge C.R., Mengshoel A.M., Omenaas E., Moum T., Ekman I., Lein M.P., Mack U., Wahl A.K. Effects of guided deep breathing on breathlessness and the breathing pattern in chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind randomized control study. *Patient Educ. Couns.*, 2015, Vol. 98, no. 2, pp. 182-190.
15. Clancy R.L. Towards a vaccine for chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.*, 2012, Vol. 42, no. 6, pp. 607-613.
16. Ghazarian L., Simoni Y., Magalhaes I., Lehuen A. Invariant NKT cell development: focus on NOD mice. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, Vol. 27, pp. 83-88.
17. He X., Liang H., Hong K., Li H., Peng H., Zhao Y., Jia M., Ruan Y., Shao Y. The potential role of CD16<sup>+</sup>V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T cell-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in control of HIV type 1 disease. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*, 2013, Vol. 29, no. 12, pp. 1562-1570.
18. Issazadeh-Navikas S. NKT cell self-reactivity: evolutionary master key of immune homeostasis? *J. Mol. Cell. Biol.*, 2012, Vol. 4, no. 2, pp. 70-78.
19. Kim M., Cha S.I., Choi K.J., Shin K.M., Lim J.K., Yoo S.S., Lee J., Lee S.Y., Kim C.H., Park J.Y., Yang D.H. Prognostic value of serum growth differentiation factor-15 in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2014, Vol. 77, no. 6, pp. 243-250.
20. Kroegel C., Bakakos P. The inflammatory effector cell pattern in asthma and chronic obstructive pulmonary disease – what is it good for? *Respiration*, 2012, Vol. 83, no. 1, pp. 17-19.
21. Lertworapreecha M., Patumraj S., Niruthisard S., Hansasuta P., Bhattarakosol P. Cytotoxic function of gamma delta (gamma/delta) T cells against pamidronate-treated cervical cancer cells. *Indian J. Exp. Biol.*, 2013, Vol. 51, no. 8, pp. 597-605.
22. Létourneau S., Krieg C., Pantaleo G., Boyman O. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 123, no. 4, pp. 758-762.
23. Li X., Zheng Y. Treg identity protection by an epigenetic switch. *Cell Cycle*, 2014, Vol. 13, no. 20, pp. 3159-3160.
24. Lim Y.J., Koo J.E., Hong E.H., Park Z.Y., Lim K.M., Bae O.N., Lee J.Y. A Src-family-tyrosine kinase, Lyn, is required for efficient IFN- $\beta$  expression in pattern recognition receptor, RIG-I, signal pathway by interacting with IPS-1. *Cytokine*, 2015, Vol. 72, no. 1, pp. 63-70.
25. Linterman M.A., Denton A.E. Treg cells and CTLA-4: the ball and chain of the germinal center response. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 6, pp. 876-878.
26. Luidier J.I., Cyfra M., Johnson P., Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flow cytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. *Lab. Hematol.*, 2004, Vol. 10, pp. 102-108.
27. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, pp. 191-200.
28. Mayer A., Debusson D., Denanglaire S., Eddahri F., Fievez L., Hercor M., Triffaux E., Moser M., Bureau F., Leo O., Andris F. Antigen presenting cell-derived IL-6 restricts Th2-cell differentiation. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 11, pp. 3252-3262.
29. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, Vol. 188, no. 9, pp. 1052-1057.
30. Miyara M., Ito Y., Sakaguchi S. TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2014, Vol. 10, no. 9, pp. 543-551.
31. Oosting M., Cheng S.C., Bolscher J.M., Vestering-Stenger R., Plantinga T.S., Verschueren I.C., Arts P., Garritsen A., van Eenennaam H., Sturm P., Kullberg B.J., Hoischen A., Adema G.J., van der Meer J.W., Netea M.G., Joosten L.A. Human TLR10 is an anti-inflammatory pattern-recognition receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 42, pp. E4478-E4484.
32. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, Vol. 176, pp. 532-555.
33. Rakhimova E., Wiehlmann L., Brauer A.L., Sethi S., Murphy T.F., Tümmler B. *Pseudomonas aeruginosa* population biology in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 200, no. 12, pp. 1928-1935.
34. Sawant D.V., Vignali D.A. Once a Treg, always a Treg? *Immunol. Rev.*, 2014, Vol. 259, no. 1, pp. 173-191.

35. Vasudev A., Ying C.T., Ayyadhury S., Puan K.J., Andiappan A.K., Nyunt M.S., Shadan N.B., Mustafa S., Low I., Rotzschke O., Fulop T., Ng T.P., Larbi A.  $\gamma/\delta$  T cell subsets in human aging using the classical  $\alpha/\beta$  T cell model. *J. Leukoc. Biol.* 2014, Vol. 96, no. 4, pp. 647-655.
36. Wark P.A., Tooze M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology*, 2013, Vol. 18, no. 6, pp. 996-1002.
37. Wen W., Wang A.M., Liu D.L., Zhang Y.B., Yao L.Q., Lai G.X. Expression of connective tissue growth factor and bone morphogenetic protein-7 in *Pseudomonas aeruginosa*-induced chronic obstructive pulmonary disease in rats. *COPD*, 2013, Vol. 10, no. 6, pp. 657-666.

---

**Авторы:**

**Борисов А.Г.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

**Савченко А.А.** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

**Кудрявцев И.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория общей иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; кафедра фундаментальной медицины ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Мошев А.В.** — аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

**Козлов В.А.** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

---

**Authors:**

**Borisov A.G.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular & Cellular Physiology, and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Savchenko A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular & Cellular Physiology, and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Kudryavtsev I.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg; School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Moshev A.V.**, Postgraduate Student, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

---

Поступила 19.05.2015  
Принята к печати 30.05.2015

---

Received 19.05.2015  
Accepted 30.05.2015