

Моноциты, β -лимфоциты и дендритные клетки при риновирус-индуцированном обострении бронхиальной астмы

Хаитов Р.М.¹, Никонова А.А.^{1,2}, Хаитов М.Р.¹

¹ ГНЦ Институт иммунологии
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток (НИИВС) им. И.И. Мечникова
Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5а

РЕЗЮМЕ

Цель. Цель работы заключалась в определении количества различных популяций клеток периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и здоровых индивидуумов до и во время экспериментальной риновирусной инфекции.

Материалы и методы. Экспериментальная инфекция риновирусом 16-го типа (RV16) была индуцирована у добровольцев, не имеющих антител к RV16. Мононуклеары периферической крови от 8 пациентов с легкой персистирующей БА (LPA), 12 с персистирующей БА средней тяжести (PAST) и 6 здоровых добровольцев (норма), полученные за 14 сут до заражения и на 4-е сут после заражения, исследовались методом проточной цитометрии. В-клетки идентифицировали как CD19⁺. Моноциты классифицировали как CD19⁻, МНСII, CD14^{high}. Клетки, охарактеризованные как МНСII, CD14^{neg-low}, далее классифицировали как плазмоцитоподобные (pDC) (CD123⁺) и миелоидные (mDC) дендритные клетки (CD11c^{high}).

Результаты. Не выявлено различий между разными группами добровольцев по содержанию моноцитов, mDC и pDC в образцах крови до инфицирования. Однако мы обнаружили повышение уровня В-клеток в крови пациентов с БА по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$). Также на 4-е сут после заражения RV16 мы выявили снижение количества циркулирующих pDC в крови пациентов с БА (LPA и PAST) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о повышенном миграционном потенциале циркулирующих pDC при обострении вирус-индуцированных осложнений БА. Отсутствие изменений в количестве mDC во время инфекции мы объясняем тем, что разные популяции DC мигрируют к участкам аллергического воспаления в разные временные интервалы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, риновирус, дендритные клетки, В-клетки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-14-10188).

Соответствие принципам этики. Для проведения клинического исследования было получено разрешение этической комиссии №09/Н0712/59. Работа проводилась на базе клиники Имперского колледжа Лондона (г. Лондон, Великобритания).

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору Себастьяну Джонсону (Имперский колледж Лондона, г. Лондон, Великобритания) за любезно предоставленные для исследования образцы крови.

✉ Никонова Александра Александровна, e-mail: aa.nikonova@nrcii.ru.

Для цитирования: Хаитов Р.М., Моноциты, β -лимфоциты и дендритные клетки при риновирус-индуцированном обострении бронхиальной астмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 228–236. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-228-236>.

УДК 616.248-036.65-022.1:612.017

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-228-236>

Monocytes, B-cells and dendritic cells during rhinovirus-induced asthma exacerbation

Khaitov R.M.¹, Nikonova A.A.^{1,2}, Khaitov M.R.¹

¹*Institute of Immunology*

24, Kasbirskeye Sh., 115478, Moscow, Russian Federation

²*Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera*

5a, Malyj Kazennyj Per., 105064, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. In this study we aimed to investigate circulating blood cells during experimental virus-induced asthma exacerbation vs baseline.

Materials and methods. Rhinovirus 16 (RV16) experimental infections were induced in RV16-seronegative moderate and mild atopic asthmatic and healthy non-atopic subjects. PBMC from 8 mild, 12 moderate asthmatics and 6 normal subjects obtained at baseline (14 day) and at day 4 after infection with RV16 were analyzed by flow cytometry. B-cells were identified as CD19⁺. Monocytes were identified as MHC II, CD14^{high} cells. The MHC II, CD14^{neg-low} cells were further classified by CD123 and CD11c expression into myeloid DC (CD11c^{high}, mDC), plasmacytoid DC (CD123⁺, pDC).

Results. There were no differences at baseline in frequencies of blood monocytes, mDC and pDC in asthmatic compared to normal subjects, but we found increased amount of B-cells in asthma group ($p < 0.05$). At day 4 after RV16 infection we found decreased percentages of pDC in both moderate and mild asthmatics ($p < 0.05$) compared to baseline.

Conclusion. These data suggest an increased migratory potential of circulating pDCs during virus-induced asthma exacerbation. In patients with asthma pDCs could be recruited to the airways. It is possible that the distinct subsets of DCs may be recruited at different time points to the effector sites of allergic inflammation.

Key words: bronchial asthma, rhinovirus, dendritic cells, B-cells.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out with the financial support of the grant from the Russian Science Foundation (project No. 16-14-10188).

Conformity with the principles of ethics. The permission was obtained from the Ethical Commission No. 09 / H0712 / 59 to conduct a clinical study. The study was carried out at the Imperial College London clinic (London, UK).

Acknowledgements. The authors would like to thank Prof. Sebastian Johnston (Imperial College, London, Great Britain) for providing the blood samples for the research.

For citation: Khaitov R.M., Nikonova A.A., Khaitov M.R. Monocytes, B-cells and dendritic cells during rhinovirus-induced asthma exacerbation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 228–236. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-228-236>.

ВВЕДЕНИЕ

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) играют ключевую роль в развитии адекватного иммунного ответа. В отличие от других АПК, таких как моноциты, макрофаги и В-лимфоциты, дендритные клетки (DC) специализируются на презентации антигенов и инициации дифференцировки наивных CD4 и CD8 Т-клеток [1]. В периферической крови были идентифицированы две основных группы DC: миелоидные (mDC) и плазматоцитоподобные (pDC) [2]. У человека pDC обнаруживаются в периферической крови, миндалинах, спинномозговой жидкости и слизистой оболочке носа, у пациентов с аллергией – после местного введения аллергена [3, 4]. Они часто ассоциируются с патологическими состояниями, такими как системная красная волчанка [5], злокачественными асцитами у больных с карциномой яичников [6] и воспалительными заболеваниями кожи [7].

Интерфероны I типа (ИФН- α/β) – это семейство цитокинов с потенциальной противовирусной активностью. Следует отметить, что pDC являются основным источником ИФН α при стимуляции вирусами [8] и они мигрируют в дыхательные пути при развитии острых респираторных вирусных инфекций [9, 10]. Вирусные инфекции респираторного тракта являются самой распространенной причиной обострения бронхиальной астмы (БА) [11]. Специфический механизм развития таких осложнений до сих пор не известен, однако многочисленные исследования указывают на дефицитный иммунный ответ у пациентов с БА, в частности у них отмечается сниженная продукция противовирусных ИФН I типа [12].

В связи с вышесказанным целью нашей работы заключалась в определении количества разных популяций клеток периферической крови (моноцитов, В-лимфоцитов, pDC и mDC) у больных БА и здоровых индивидуумов до и во время экспериментальной риновирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная инфекция PB16 типа проводилась на добровольцах, не имеющих антител к PB16 типа (некурящие, возраст 18–55 лет). В экспериментах принимали участие: 6 здоровых добровольцев (норма); 20 пациентов с диагностированной БА, из них 8 с легкой персистирующей БА (прием ингаляционных бета-2-агонистов короткого действия) – LPA; 12 с персистирующей БА средней тяжести (стероидозависимая астма) – PAST. У каждого из добровольцев дважды про-

водили отбор проб крови: за 14 сут до экспериментального заражения PB16 (D-14) и на 4-е сут после заражения (D4).

Успешной экспериментальная вирусная инфекция считалась в том случае, если у добровольцев появлялись антитела к PB16 и (или) в случае обнаружения РНК PB16 в бронхоальвеолярном лаваже или назальных смывах. Экспериментальные данные, полученные от добровольцев, у которых не выявлено ни одного из перечисленных факторов, были исключены из анализа данных, полученных на 4-е сут после экспериментального заражения.

Исследование образцов методом проточной цитометрии. Образцы крови собирали в специализированные пробирки BD Vacutainer® СРТ™ Mononuclear Cell Preparation Tube – Sodium Heparin, которые позволяют сепарировать мононуклеары от цельной крови непосредственно в самой пробирке и избежать дополнительных манипуляций с образцами. Моноциты периферической крови, полученные у добровольцев до и после экспериментальной PB16-инфекции, исследовались методом проточной цитометрии. Для того чтобы исключить мертвые клетки из анализа, использовался набор The LIVE/DEAD® Fixable Dead Cell Stain Kit (Invitrogen).

Неспецифическое связывание антител предотвращали инкубацией клеток (15 мин, 4 °C) в среде, содержащей 10% человеческой сыворотки. Далее каждый образец инкубировали в течение 30 мин при 4 °C в 100 мкл буфера для проточной цитометрии (фосфатно-солевой буфер, содержащий 2% фетальной сыворотки коров и 10 mM EDTA) с флуоресцентно мечеными антителами к поверхностным антигенам. В работе была использована следующая панель антител: CD19-APC-Cy7 (клон H1B19), CD14-Pacific Blue (клон 1A4), HLA-DR-Qdot 605 (клон Tü36), CD11c-Alexa Fluor 700 (клон 3.9), CD123-PE (клон 6H6). Все антитела предварительно титровали для определения оптимальной рабочей концентрации. После инкубации с антителами клетки фиксировались 2%-м раствором параформальдегида. Для анализа клеток использовался прибор D LSR II (BD Biosciences). Анализ полученных данных выполняли при помощи программного обеспечения lowJo software version 7.6.3 (Tree Star). Результаты выражали в виде процента количества положительных клеток. Для определения логических ограничений в качестве контроля использовали способ Fluorescence Minus One, подразумевающий, что в пробе присутствуют все

планируемые флуорохромы, кроме одного. Для настроек компенсации использовали BD™ CompBeads.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism version 4.0. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идентификация разных популяций клеток в образцах крови методом проточной цитометрии. Алгоритм анализа количества популяций клеток в образцах крови представлен на рис. 1. Для идентификация pDC и mDC использовался метод исключения. Первичный анализ популяций лейкоцитов проводили с помощью диаграммы

бокового – прямого (SS – FS) светорассеяния (рис. 1, *a*). Таким образом по морфологии клеток была выделена популяция мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Затем были дискриминированы слипшиеся клетки (дуплеты) и выделены популяции одианрных клеток singlets1 и singlets2 (рис. 1, *b*, *c*), а также дискриминирована популяция мертвых клеток (рис. 1, *d*) и выделена популяция живых клеток (live). Далее (рис. 1, *e*) мы идентифицировали популяции CD19+ (В-клетки) и CD19– (не В-клетки). Среди не В-клеток мы идентифицировали (рис. 1, *f*) популяцию моноцитов (monocytes MHC II, CD14high) и не моноцитов (non monocytes MHC II, CD14neg-low). Среди последних мы идентифицировали (рис. 1, *g*) популяции pDC (CD123 high) и mDC (CD11c high).

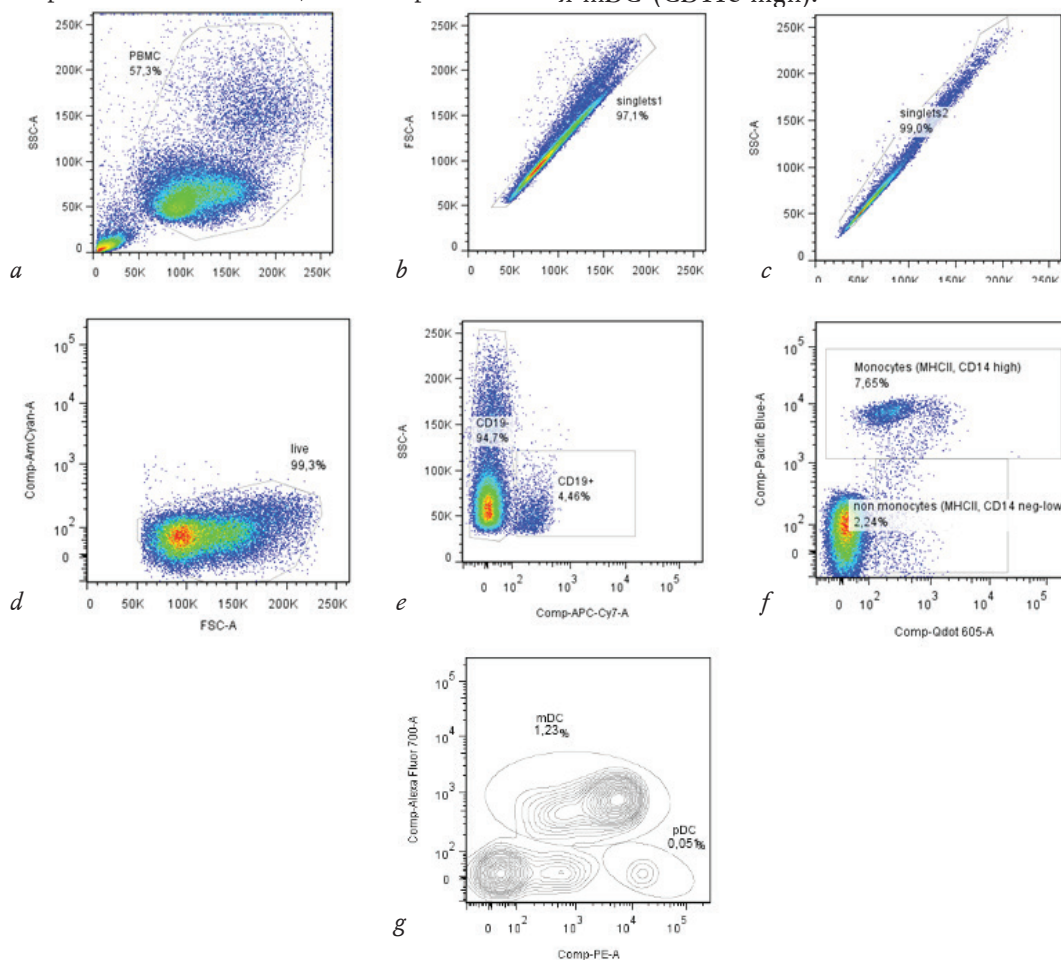


Рис. 1. Алгоритм идентификации иммунных клеток среди мононуклеаров периферической крови: *a* – идентификация целевых клеток с помощью диаграммы бокового – прямого (FS – SS) светорассеяния; *b*, *c* – дискриминация дуплетов; *d* – мертвые клетки из анализа; *e* – популяция В-клеток CD19+; *f* – моноциты (CD19–, MHC II, CD14high); *g* – среди клеток, охарактеризованных как (CD19–, MHC II, CD14neg-low), идентифицировали популяции pDC (CD123 high) и mDC (CD11c high)

Fig.1. Gating strategy to identify immune cells in PBMC: *a* – after gating on target cells based on FSC vs SSC plot; *b*, *c* – gating on siglet cells; *d* – live cells; *e* – B-cells were identified as CD19+; *f* – monocytes were identified as MHC II, CD14high cells; *g* – the MHC II, CD14neg-low cells were further classified into mDC and pDC by plotting them on CD123 vs CD11c plot. The mDC and pDC are the CD11c high and the CD123 subpopulations, respectively

Оценку количества разных популяций клеток в образцах крови до и после экспериментальной инфекции РВ16. При оценке количества моноцитов периферической крови и миелоидных дендритных клеток (mDC) у разных групп пациентов мы не выявили достоверных различий между группами пациентов до и после экспериментальной инфекции (данные не представлены). Однако мы выявили достоверную разницу в количестве В-клеток между группой пациентов с персистирующей БА средней тяжести (PAST) и группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$) на исходном уровне до экспериментальной инфекции (D-14) (рис. 2, а). Эта разница и достоверно большее количество В-клеток ($p < 0,05$) также наблюдаются при сравнении общего количества больных БА (Asthma = LPA + PAST) с группой «норма» (рис. 2, б).

На 4-е сут после экспериментального заражения (D4) мы наблюдали тенденцию к увеличению количества В-лимфоцитов в группе пациентов с легкой персистирующей БА (LPA) по сравнению с группой «норма» ($p = 0,055$) (рис. 2, с), которая также сохраняется при сравнении общего количества пациентов с БА и группой «норма» ($p = 0,08$) (рис. 2, д). Далее мы оценили содержание В-клеток в пределах каждой из изучаемых групп до и после инфекции (рис. 2, е–г), но не выявили существенных изменений.

Особый интерес для нас представляла популяция плазмоцитоидных дендритных клеток (pDC). При сравнении количества pDC между группами на исходном уровне и на 4-е сут после заражения мы не обнаружили достоверных различий по этому показателю (рис. 3, а–д). Однако при сравнении количества pDC внутри каждой группы пациентов до и после экспериментального инфицирования РВ16 мы выявили достоверное снижение количества pDC в крови пациентов с LPA и PAST после заражения вирусом (рис. 3, е, ф) ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения цели нашего исследования нам прежде всего предстояло отработать методику идентификации разных популяций клеток, а именно моноцитов, В-лимфоцитов, pDC и mDC в образцах крови методом многопараметрической проточной цитометрии. Для этого мы использовали подходы, описанные в статьях Р. Autissier и соавт. [13] и D. Blimkie и соавт. [14], а именно популяции идентифицировались методом исключения или negative gating. Алгоритм создания логических ограничений представлен на рис. 1 и описан в разделе «Материалы и методы».

Однако следует отметить, что так же, как и авторов одной из упомянутых публикаций [14], мы столкнулись с незначительным присутствием фракции CD19+ клеток в популяции моноцитов, mDC и pDC. Можно предположить, что некоторые не В-клетки могут экспрессировать CD19 и (или) некоторые В-клетки могут экспрессировать CD11c, CD14 и (или) CD123, что и объясняет присутствие CD19+ клеток среди моноцитов, mDC pDC.

При анализе популяций клеток мы не выявили различий в количестве моноцитов периферической крови и mDC между группами пациентов. Однако в крови пациентов с БА было обнаружено большее количество В-клеток. Как уже было отмечено, для идентификации В-лимфоцитов мы использовали маркер CD19. Он экспрессируется на В-клетках с самых ранних стадий развития: от предшественников В-клеток до их терминальной дифференцировки в плазматические клетки или фолликулярные дендритные клетки. Кроме того, CD19 играет важную роль в активации В-клеток [15]. Известно, что в патогенезе БА ключевую роль играют Th2- и Th17-клетки, которые дифференцируются из наивных Т-клеток под действием сигналов от дендритных клеток. В свою очередь, Th2-клетки индуцируют продукцию IgE В-клетками посредством стимуляции интерлейкинами (IL) 4 и 13. В связи с этим увеличенное количество В-лимфоцитов в крови пациентов с БА выглядит логичным и согласуется с данными других исследователей [16, 17], которые также отмечают повышение уровня В-клеток памяти, плазматических клеток, продуцирующих IgE, у пациентов с атопией. Следует отметить, что мы не обнаружили влияния вирусной инфекции на количество В-клеток в крови у добровольцев из разных групп.

При анализе содержания pDC мы не выявили различий между группами добровольцев, однако на 4-е сут после заражения отмечалось достоверное снижение количества pDC у пациентов с БА как в группе с LPA, так и в группе с PAST. Мы предполагаем, что это связано с повышенным миграционным потенциалом циркулирующих pDC при обострении вирус-индуцированных осложнений БА. У пациентов с БА pDC могут мигрировать в дыхательные пути к очагу воспаления. Схожие данные были получены в работе E. Silver, в которых отмечено дефицитное количество pDC в крови детей с БА, перенесших инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом, однако в данном исследовании не изучалось количество pDC у этих детей до заражения [18].

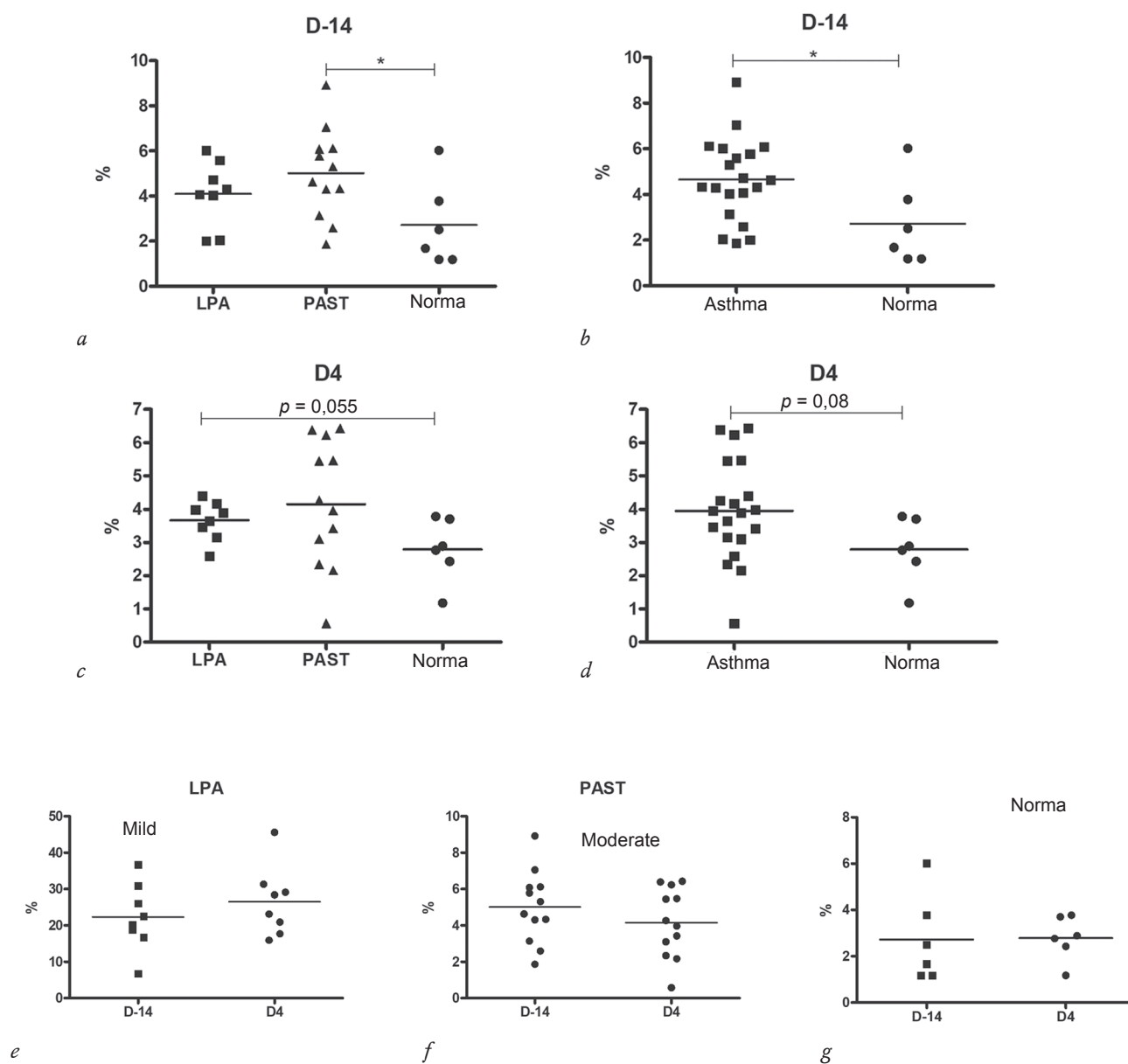
В-клетки
B-cells

Рис. 2. Содержание В-клеток в образцах крови больных бронхиальной астмой до и на 4-е сут после экспериментального заражения риновирусом 16-го типа (PB16), %: LPA – легкая персистирующая бронхиальная астма, PAST – персистирующая бронхиальная астма средней тяжести, Asthma (LPA + PAST), Norma – группа здоровых добровольцев, D-14 – отбор крови за 14 сут до экспериментального заражения PB16, D4 – на 4-е сут после заражения (здесь и далее). Группы сравнивали между собой (a–d), также проводили сравнение внутри каждой из групп (e–g) до и после заражения PB16

Fig. 2. Percentage of B-cells in blood samples of different groups of patients at baseline and day 4 post experimental rhinovirus 16 infection (RV16), %: mild – persistent mild bronchial asthma, moderate – persistent moderate bronchial asthma, Asthma group (mild + moderate), norma – healthy subjects, D-14 – blood samples taken on baseline, D4 – on day 4 after experimental infection with RV16 (here and elsewhere)

The groups were compared with each other (a–d), and within each group (e–g) on baseline and day 4 after infection with RV16

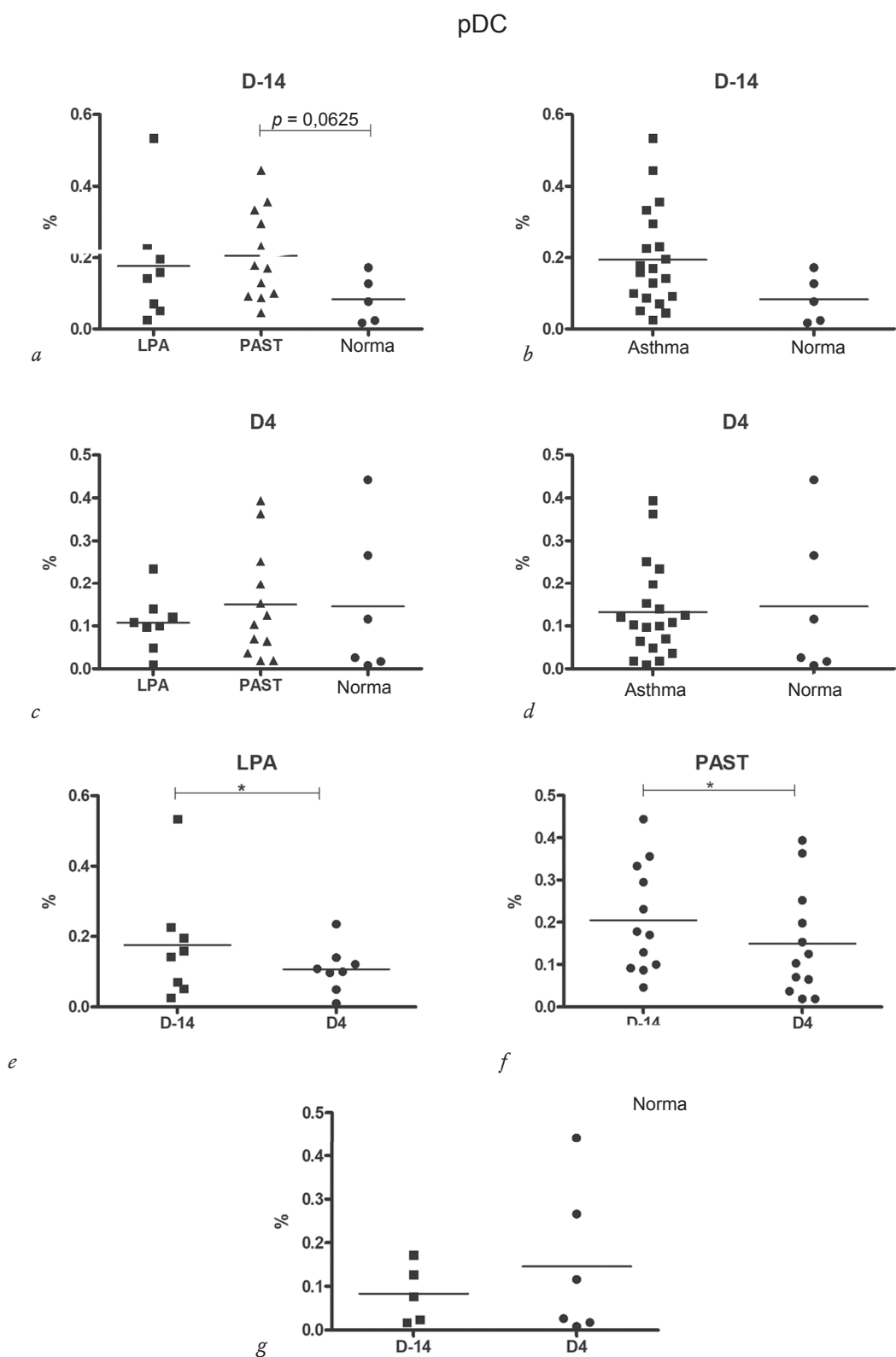


Рис. 3. Содержание плазматоидных клеток (pDC) в образцах крови больных бронхиальной астмой до и на 4-е сут после экспериментального заражения риновирусом 16-го типа, %

Fig. 3. Percentage of plasmacytoid dendritic cells (pDC) in blood samples of different groups of patients at baseline and day 4 post experimental rhinovirus 16 infection

Отсутствие изменений в количестве mDC во время инфекции можно объяснить тем, что разные популяции DC мигрируют к участкам аллергического воспаления в разные моменты времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенных работ мы изучили содержание моноцитов, В-лимфоцитов, pDC и mDC у больных БА и здоровых индивидуумов до и во время экспериментальной риновирусной инфекции. Полученные данные о повышенном содержании В-клеток и снижении количества pDC в крови пациентов в БА согласуются с данными других исследователей и свидетельствуют о различиях в течении инфекции у пациентов с БА и здоровых добровольцев. Однако для формирования более конкретных выводов необходимо проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rissoan M.C., Soumelis V., Kadowaki N., Grouard G., Briere F., de Waal Malefyt R., Liu Y.J. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science*. 1999; 283 (5405): 1183–1186. DOI: 10.1126/science.283.5405.1183.
- O'Doherty U., Peng M., Gezelter S., Swiggard W.J., Betjes M., Bhardwaj N., Steinman R.M. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology*. 1994; 82 (3): 487–493.
- Pashenkov M., Huang Y.M., Kostulas V., Haglund M., Soderstrom M., Link H. Two subsets of dendritic cells are present in human cerebrospinal fluid. *Brain*. 2001; 124 (Pt. 3): 480–492. DOI: 10.1093/brain/124.3.480.
- Summers K.L., Hock B.D., McKenzie J.L., Hart D.N. Phenotypic characterization of five dendritic cell subsets in human tonsils. *Am. J. Pathol.* 2001; 159 (1): 285–295. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61694-X.
- Farkas L., Beiske K., Lund-Johansen F., Brandtzaeg P., Jahnsen F.L. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- α /beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am. J. Pathol.* 2001; 159 (1): 237–243. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)61689-6.
- Zou W., Machelon V., Coulomb-L'Hermin A., Borvak J., Nome F., Isaeva T., Wei S., Krzysiek R., Durand-Gasselini I., Gordon A., Pustilnik T., Curiel D.T., Galanaud P., Capron F., Emilie D., Curiel T.J. Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. *Nat. Med.* 2001; 7 (12): 1339–1346. DOI: 10.1038/nm1201-1339.
- Wollenberg A., Wagner M., Gunther S., Towarowski A., Tuma E., Moderer M., Rothenfusser S., Wetzel S., Endres S., Hartmann H. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119 (5): 1096–1102. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19515.x.
- Liu Y.J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann. Rev. Immunol.* 2005; 23: 275–306. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633.
- Gill M.A., Long K., Kwon T., Muniz L., Mejias A., Connolly J., Roy L., Banchereau J., Ramilo O. Differential recruitment of dendritic cells and monocytes to respiratory mucosal sites in children with influenza virus or respiratory syncytial virus infection. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (11): 1667–1676. DOI: 10.1086/593018.
- Grayson M.H., Ramos M.S., Rohlfing M.M., Kitchens R., Wang H.D., Gould A., Agapov E., Holtzman M.J. Controls for lung dendritic cell maturation and migration during respiratory viral infection. *J. Immunol.* 2007; 179 (3): 1438–1448. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1438.
- Gern J.E., Rosenthal L.A., Sorkness R.L., Lemanske R.F., Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (4): 668–674. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.058.
- Gill M.A. The role of dendritic cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 889–901. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.028.
- Autissier P., Soulas C., Burdo T.H., Williams K.C. Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans. *Cytometry A*. [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010; 77 (5): 410–419. DOI: 10.1002/cyto.a.20859.
- Blimkie D., Fortunato E.S., Thommai F., Xu L., Fernandes E., Crabtree J., Rein-Weston A., Jansen K., Brinkman R. R., Kollmann T. R. Identification of B cells through negative gating—An example of the MIFlowCyt standard applied. *Cytometry A*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; 77 (6): 546–551. DOI: 10.1002/cyto.a.20862.
- Noh J., Noh G. Allergen-specific responses of CD19(high) and CD19(low) B Cells in Non-IgE-mediated food allergy of late eczematous reactions in atopic dermatitis: presence of IL-17- and IL-32-producing regulatory B cells (Br17 & Br32). *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2012; 11 (4): 320–329. DOI: 10.2174/187152812800959022.
- Heeringa J.J., Rijvers L., Arends N.J., Driessen G.J., Pasmans S.G., van Dongen J.J.M., de Jongste J.C., van Zelm M. C. IgE-expressing memory B cells and plasmablasts are increased in blood of children with asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*. 2018; 73 (6): 1331–1336. DOI: 10.1111/all.13421.
- Luo J., Guo H., Liu Z., Peng T, Hu X, Han M, Yang X., Zhou H., Li H. Analysis of Peripheral B Cell Subsets in Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; May; 10 (3): 236–243. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.3.236.
- Silver E., Yin-DeClue H., Schechtman K.B., Grayson M.H., Bacharier L.B., Castro M. Lower levels of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood are associated with a diagnosis of asthma 6 yr after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20 (5): 471–476. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00818.x.

Сведения об авторах

Хаитов Рахим Мусаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Института иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-3064-8871.

Никонова Александра Александровна, канд. биол. наук, зав. лабораторией, НИИВС им. И.И. Мечникова, г. Москва. ORCID iD 0000-0001-9610-0935.

Хаитов Муса Рахимович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-4961-9640.

(✉) **Никонова Александра Александровна**, e-mail: aa.nikonova@nrcii.ru.

Поступила в редакцию 28.09.2018

Подписана в печать 17.12.2018

Authors information

Khaitov Rahim M., DM, Professor, Academician RAS, Research Advisor of Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3064-8871.

Nikonova Alexandra A., PhD, Head of the Laboratory, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9610-0935.

Khaitov Musa R., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4961-9640.

(✉) **Nikonova Alexandra A.**, e-mail: aa.nikonova@nrcii.ru.

Received 28.09.2018

Accepted 17.12.2018