

УДК 616.248-039:616-056.43]-085.37-082.5
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-76-81>

Влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы

Макарова А.Е.^{1,2}, Блинова Е.А.¹, Пашкина Е.А.^{1,2}, Непомнящих В.М.², Леонова М.И.², Демина Д.В.², Козлов В.А.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ) Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы (БА) и сравнить с пациентами с аллергической формой БА, получавшими стандартную терапию.

Материалы и методы. В нерандомизированное пилотное исследование включены 19 пациентов с аллергической формой БА (7 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 лет до 61 года, средний возраст – $38,5 \pm 4,3$ лет) со средней степенью тяжести, получавших Т-клеточную вакцину ($n = 12$) и стандартную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, β_2 -адреномиметиками короткого и длительного действия ($n = 7$). Пациентам после получения информированного согласия вводились аутологичные активированные Т-лимфоциты подкожно с кратностью 4 инъекции 1 раз/нед, а затем 6 инъекций 1 раз/мес. Методы исследования включали оценку степени контроля над астмой по опроснику ACQ(5), оценку качества жизни больных БА по опроснику AQLQ(S). Определение клинических параметров оценивалось путем измерения функции внешнего дыхания и уровня общего иммуноглобулина Е (IgE).

Результаты. В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость иммунотерапии, системные побочные реакции отсутствовали. При использовании данного метода показано достоверное улучшение показателей контроля над астмой (по опроснику ACQ5) и качества жизни пациентов (по опроснику AQLQ(S)) по всем четырем сферам влияния, а также увеличение уровня функции внешнего дыхания к окончанию лечения, снижение уровня общего IgE у пациентов, получавших Т-клеточную вакцинацию. У пациентов со стандартной терапией достоверных изменений данных показателей за период наблюдения не отмечено. Исследование проводилось до иммунотерапии, через 2 мес (после 5 инъекций) и через 7 мес (после 10 инъекций).

Заключение. Проведенная оценка влияния иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с БА свидетельствует об эффективности проведенного лечения у пациентов с аллергической формой заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Т-клеточная терапия, активированные Т-клетки, качество жизни пациентов, функция внешнего дыхания, иммуноглобулин Е

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа была выполнена в рамках поискового научного исследования (рег. № 0540-2017-0002).

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИКИ СО РАМН (протокол № 67 от 20.01.2012).

✉ Макарова Анна Евгеньевна, pons99@mail.ru

Для цитирования: Макарова А.Е., Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.А. Влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):76–81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-76-81>.

Impact of immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes on clinical parameters and quality of life in patients with allergic bronchial asthma

Makarova A.E.^{1,2}, Blinova E.A.¹, Pashkina E.A.^{1,2}, Nepomnyashchikh V.M.², Leonova M.I.², Demina D.V.², Kozlov V.A.^{1,2}

¹ *Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14, Yadrintsevskaya Str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To assess the impact of autologous activated T-lymphocyte immunotherapy on clinical parameters and quality of life in patients with allergic bronchial asthma (BA) in comparison with patients with allergic BA who received standard therapy.

Materials and methods. A non-randomized, pilot study included 19 patients with allergic BA of moderate severity (7 men and 12 women aged 23–61 years, average age – 38.5 ± 4.3 years) who received the T-cell vaccine ($n = 12$) and standard therapy with inhaled glucocorticoids, short- and long-acting β_2 -adrenergic agonists ($n = 7$). After signing an informed consent, the patients were subcutaneously injected with autologous activated T-lymphocytes with a frequency of 4 injections 1 time / week, and then 6 injections 1 time / month. The research methods included asthma control measurement according to the ACQ-5 questionnaire and quality of life assessment according to the AQLQ(S) questionnaire. Clinical data were collected during lung function tests and by measuring the total immunoglobulin E (IgE) level.

Results. In the course of the study, the immunotherapy was well tolerated, no systemic adverse reactions were noted. The treatment approach in the patients who received the T-cell vaccine resulted in significant improvement of asthma control parameters (according to the ACQ-5 questionnaire) and parameters of the patients' quality of life (according to the AQLQ(S) questionnaire) within all 4 categories. Besides, their lung function improved by the end of treatment, and the total IgE level decreased. No significant changes in these parameters were observed during the follow-up in patients who received standard therapy. The study was conducted before immunotherapy, after 2 months (after 5 injections), and after 7 months (after 10 injections).

Conclusion. Evaluation of the impact of immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes on the clinical parameters and quality of life in patients with BA indicates effectiveness of treatment in patients with allergic BA.

Keywords: bronchial asthma, T-cell therapy, activated T-cells, patients' quality of life, lung function, immunoglobulin E

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

Source of financing. The study was carried out as part of an exploratory scientific study (reg. No. 0540-2017-0002).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Protocol No. 67 of 20.01.2012).

For citation: Makarova A.E., Blinova E.A., Pashkina E.A., Nepomnyashchikh V.M., Leonova M.I., Demina D.V., Kozlov V.A. Impact of immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes on clinical parameters and quality of life in patients with allergic bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):76–81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-76-81>.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого участвует ряд иммунокомпетентных клеток и медиаторов воспаления, приводящее к характерным патофизиологическим изменениям [1]. В настоящее время, по данным статистики, от астмы в мире страдает около 235 млн человек [2]. По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения, выпущенным в декабре 2016 г., зафиксировано 383 тыс. случаев смерти, вызванных астмой [2]. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля над заболеванием. Однако существенная часть больных (20–30%) рефрактерны к стандартной терапии [3].

Необходим поиск новых подходов к лечению, обеспечивающих пациентам оптимальное качество терапии БА. В патогенезе развития БА важное значение отводят регуляторным Т-клеткам, играющим супрессивную роль в иммунном ответе. Развитию аллергических реакций помимо генетической предрасположенности к гиперпродукции IgE, дисбаланса Th2/Th1-клеток также служит и ослабление функции регуляторных Т-клеток. Регуляторные клетки реализуют супрессорный эффект за счет ингибирования Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, угнетения продукции провоспалительных цитокинов и секреции цитокинов – трансформирующего фактора роста β и интерлейкина 10 [4]. К прямым и косвенным мишеням регуляторных Т-клеток относятся все участники аллергических процессов: дендритные клетки, Т-хелперы, В-лимфоциты, клетки-продуценты IgE, тучные клетки, базофилы и нейтрофилы. Одним из новых направлений лечения является клеточная иммунотерапия, основанная, в частности, на введении аутологичных активированных Т-клеток [5]. В основе механизма действия иммунотерапии лежит распознавание и киллинг Т-клеток, несущих детерминанты активационных маркеров, что способствует усилению естественных механизмов регуляции в отношении регуляторных Т-клеток [6]. Было показано, что данный подход эффективен в регуляции аллергического воспаления [5].

Цель работы – оценить влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой БА в сравнении с пациентами группы контроля, получавшими стандартную терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 19 пациентов (7 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 лет до 61 года, средний возраст – $38,5 \pm 4,3$ лет) со средней степенью

тяжести, аллергической формой БА, находившихся на лечении в клинике иммунопатологии НИИФКИ. Они получали стандартную базисную терапию в течение 12 нед до включения в исследование. В качестве стандартной базисной терапии применялись ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в комбинации с β 2-агонистами длительного действия, антилейкотриеновые препараты. Критерии включения в исследование: возраст 18–65 лет включительно; диагноз астмы верифицирован не менее чем за 12 мес до включения в исследование; наличие базисной терапии ИГКС не менее 12 нед; отсутствие полного контроля астмы; значение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) 50–90%; отсутствие хронических инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Способ получения аутологичных активированных Т-лимфоцитов из периферической крови был описан нами ранее [7]. На фоне базисной терапии пациентам вводились аутологичные активированные Т-лимфоциты подкожно 1 раз/нед (4 инъекции), а затем 1 раз/мес (6 инъекций).

Для выявления клинической эффективности иммунотерапии проводилась оценка показателей контроля над астмой (по опроснику ACQ5), оценка качества жизни больных с БА (по опроснику AQLQ(S)), определение функции внешнего дыхания, уровня сывороточного IgE до начала терапии, через 2 и 7 мес. Исследование функции внешнего дыхания заключалось в измерении объемных и скоростных показателей дыхания. Фиксация данных обследования проводилась на персональном компьютере при помощи диагностической программы Spida_5. Оценка уровня сывороточного IgE осуществлялась методом иммуоферментного анализа. Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием статистической программы Statistica, версия 6.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона $Me (Q_{25}; Q_{75})$, также в виде среднего и его ошибки $M \pm m$. Для оценки результатов исследований использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами у двух пациентов из 12 были отмечены однократные местные побочные реакции в виде гиперемии, припухлости, болезнен-

ности в месте инъекции, проходящие бесследно в течение нескольких часов.

Изменения клинических параметров заключались в достоверном улучшении показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5 (табл. 1). Средний балл до лечения составлял 2,02; что по сопоставлению

оценки по вопросникам ACQ5 и АСТ и уровню контроля над астмой по данным GINA соответствует неконтролируемой астме. Средний балл после лечения составил 1,27; что соответствует частично контролируемой бронхиальной астме. Разница в 0,5 балла является клинически значимой в ходе лечения [8].

Таблица 1

Оценка показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5 в динамике терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами, $M \pm m$						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, $n = 12$			Стандартное лечение, $n = 7$		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
ACQ (5)	2,02 ± 0,46	1,53 ± 0,35	1,27 ± 0,39*	2,23 ± 0,48	2,26 ± 0,47	2,00 ± 0,65

* достоверные отличия по сравнению с показателем до терапии, $p = 0,02$.

Результаты оценки качества жизни пациентов по опроснику AQLQ(S) с аллергической формой БА на фоне иммунотерапии представлены в табл. 2. Ранговый дисперсионный анализ по Фридмену показал, что в группе пациентов, получающих иммунотерапию, наблюдалось достоверное изменение показателей к окончанию лечения во всех блоках опросника: «Симптомы», «Ограничение активности», «Эмоциональная сфера», «Влияние окружающей среды». Кроме того, в ходе терапии число баллов в блоке «Ограничение активности» достоверно увеличилось по сравнению с показателем через 2 мес после начала терапии.

Уровень сывороточного IgE у пациентов с аллергической астмой, получающих иммунотерапию, достоверно уменьшался уже через 2 мес после ее про-

ведения и продолжал достоверно снижаться через 7 мес (табл. 3). В контрольной группе со стандартным лечением по окончании лечения достоверных изменений нет.

По данным спирометрии в группе пациентов с аллергической формой заболевания, получающих иммунотерапию, отмечалось достоверное улучшение показателей ОФВ₁, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и тенденция к увеличению индекса Тиффно ($p = 0,059$) к окончанию лечения. Результаты представлены в табл. 4. В контрольной группе со стандартным лечением достоверно увеличивался уровень ЖЕЛ через 2 мес, по окончании срока наблюдения достоверных изменений нет.

Таблица 2

Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой согласно опроснику AQLQ(S) в динамике терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами, $Me (Q_{25}; Q_{75})$						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, $n = 12$			Стандартное лечение, $n = 7$		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
Симптомы	5,45 (3,2; 6,1)	5,25 (4,9; 6,2)	5,8 (5,08; 6,7)* $p_{3-1} = 0,045$	4,4 (3,8; 5,5)	4,5 (3,6; 5,8)	5 (4,04; 5,9)
Ограничение активности	5,6 (4,9; 6,1)	6,3 (5,3; 6,7)	6,6 (5,4; 6,7)*# $p_{3-2} = 0,043$ $p_{3-1} = 0,005$	5,3 (5,1; 5,6)	5,4 (5,1; 6,5)	5,7 (4,9; 6,05)
Эмоциональная сфера	5,3 (3,8; 6,6)	5,4 (5; 5,6)	6,4 (5,2; 6,4)* $p_{3-1} = 0,021$	4,8 (3,8; 6,0)	4,8 (3,8; 6,4)	6,5 (5,2; 6,7)
Влияние окружающей среды	4,9 (4,0; 5,75)	5,75 (4,0; 6,0)	6,25 (4,0; 7,0)* $p_{3-1} = 0,009$	5 (4,5; 6,5)	4,75 (4,25; 6,25)	6,9 (5,5; 8,0)

* достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3, 4).

достоверные отличия по сравнению с показателями через 2 мес от начала терапии.

Таблица 3

Уровень общего сывороточного IgE в динамике в динамике терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами, Me (Q_{25} ; Q_{75})						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, n = 12			Стандартное лечение, n = 7		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
IgE, МЕ/мл	231 (58; 3000)	163 (65; 1721)*	145,5 (72; 1357)* $p_{2-1} = 0,017$ $p_{3-1} = 0,033$	84 (32; 125)	90 (13; 326)	75 (11; 184)

Таблица 4

Характеристика функции внешнего дыхания в динамике терапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами, Me (Q_{25} ; Q_{75})						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, n = 12			Стандартное лечение, n = 7		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
ЖЕЛ	105 (99; 116)	110 (103; 113)	115 (103; 121)* $p_{3-1} = 0,033$	103 (93; 109)	111 (103; 117)* $p_{2-1} = 0,018$	112 (95; 114)
ФЖЕЛ	109,5 (103; 121)	112 (108; 117)	118 (109; 122)* $p_{3-1} = 0,014$	103 (100; 112)	110 (97; 120)	103 (95; 115)
ОФВ ₁	94 (88,5; 102,5)	99 (88; 114)	99,5 (93,5; 112,5)* $p_{3-1} = 0,028$	96 (93; 100)	99 (92; 109)	96 (95; 114)
Индекс Тиффно	91 (78; 98)	93 (86; 102)	97 (84; 102)	97 (93; 99)	96 (89; 98)	103 (89; 106)

Исходя из полученных данных, можно говорить о хорошей переносимости, клинической эффективности иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками у пациентов с аллергической формой БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным преимуществом клеточной терапии можно назвать ее безопасность, отсутствие системных побочных эффектов, так как пациенту вводятся его собственные клетки с небольшой модификацией. В исследовании показана безопасность и хорошая переносимость Т-клеточной иммунотерапии при бронхиальной астме, ранее была показана безопасность данного подхода при атопическом дерматите [9].

Важным критерием эффективности терапии являются показатели контроля над астмой по опроснику ACQ5. По данным сравнительной характеристики шкал оценки GINA, Goal и ACQ5, есть основания полагать, что использование ординарной шкалы ACQ5 является более тонким и предпочтительным инструментом для оценки изменений контроля над астмой в клинических исследованиях [10]. Увеличение уровня контроля над астмой с неконтролируемой

до частично контролируемой, по данным GINA, является клинически значимым в ходе лечения. Также критерием эффективности служит оценка качества жизни пациентов с БА, улучшение показателей по всем четырем сферам обычно наблюдается к окончанию лечения, изменения являются достоверными.

Иммуноглобулин Е – основной участник 1-го типа гиперчувствительности, по механизму которого протекают аллергические реакции, в том числе БА. От количественного показателя аллерген-специфических IgE может зависеть выраженность клинических проявлений аллергии. При повторном контакте с аллергеном, который связывается уже с выработанными в ходе сенсибилизации специфическими IgE, происходит дегрануляция тучных клеток с высвобождением предсуществующих ранних медиаторов аллергического воспаления, а также синтез *de novo* липидных медиаторов – продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Уменьшение уровня IgE свидетельствует о положительном влиянии иммунотерапии на пациентов с аллергической формой БА.

Регулярный мониторинг функции легких особенно важен для пациентов с БА, так как симптомы забо-

левания трудно выявить до тех пор, пока обструкция воздушного потока не станет серьезной. Основными показателями спирометрии, отражающими степень обструкции легких, являются ФЖЕЛ и ОФВ₁. Применение Т-клеточной иммунотерапии оказывало позитивное воздействие на показатели функции легких у пациентов с аллергической формой БА. Аутологичные активированные Т-клетки нетоксичны и практически не обладают побочными эффектами, что делает иммунотерапию перспективным подходом к лечению БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показана безопасность, хорошая переносимость иммунотерапии активированными Т-лимфоцитами пациентами с БА. Терапия была эффективна по отношению к аллергической форме заболевания. Что проявлялось в достоверном улучшении степени контроля над астмой по опроснику ACQ5, показателей качества жизни по данным опросника AQLQ(S), достоверном снижении уровня общего IgE и улучшении функции внешнего дыхания к концу лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016. URL: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
2. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Российское респираторное общество. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
4. Sharabi A. et al. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. 17(11):823–844. DOI: 10.1038/nrd.2018.148
5. Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Тевс А.Е. и др. Т-клеточные вакцины: обоснование и первый опыт клинического применения. Биотехнология – медицине будущего: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, Новосибирск; 24–26 июля 2017 г.; Новосибирск: Офсет-ТМ, 2017:25. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39151728>
6. Кожевников В.С., Королькова О.Ю. Антиэрготипический ответ в эксперименте и клинике. Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике: материалы 8-й отчетной конференции Научно-исследовательского института клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, 21–23 июня 2011 г.; Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2011:106–107. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21166234>
7. Патент РФ на изобретение № 2652752/28.04.2018. Бюл. № 13, Е.А. Блинова, Е.А. Пашкина, А.Е. Тевс, В.М. Непомнящих, М.И. Леонова, Д.В. Демина, В.А. Козлов. Способ лечения бронхиальной астмы. URL: <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2652752>
8. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Peterson S., Ostlund O., Sears M.R. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(3):600–608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
9. Шестакова Н.А., Кожевников В.С. Влияние иммунотерапии активированными Т-лимфоцитами на параметры клеточного иммунитета больных разными формами атопического дерматита. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;3(2):226–230. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17903344>
10. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2014;(2):93–99. URL: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/download/310/308>

Информация об авторах

Макарова Анна Евгеньевна – аспирант, лаборатория клинической иммунопатологии (ЛКИП), НИИФКИ; ассистент, кафедры клинической иммунологии, НГМУ, г. Новосибирск, pons99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1126-4250>

Блинова Елена Андреевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ЛКИП, НИИФКИ, г. Новосибирск, blinovaelena-85@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3327-3630>

Пашкина Екатерина Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ЛКИП, НИИФКИ, г. Новосибирск, pashkina.e.a@yandex.ru

Непомнящих Вера Макаровна – врач аллерголог-иммунолог, заслуженный врач РФ, отделение аллергологии, НИИФКИ, г. Новосибирск, niiki_imm@mail.ru

Леонова Мария Ивановна – врач аллерголог-иммунолог, отделение аллергологии, НИИФКИ, г. Новосибирск, niiki_imm@mail.ru

Демина Дарья Владимировна – канд. мед. наук, зав. отделением аллергологии, НИИФКИ, г. Новосибирск, immunology@mail.ru

Козлов Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. ЛКИП, НИИФКИ; зав. кафедрой клинической иммунологии, НГМУ, vakoz40@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1756-1782>

✉ **Макарова Анна Евгеньевна**, pons99@mail.ru

Поступила в редакцию 06.04.2021;
одобрена после рецензирования 20.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021