

**Сидлецкая Каролина Андреевна**

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ Т-ХЕЛПЕРНОГО ИММУННОГО  
ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

3.3.3 – Патологическая физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Работа выполнена во Владивостокском филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательском институте медицинской климатологии и восстановительного лечения

**Научный руководитель:**

**Виткина Татьяна Исааковна**, доктор биологических наук

**Научный консультант:**

**Гвозденко Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Заморина Светлана Анатольевна**, доктор биологических наук, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория экологической иммунологии, ведущий научный сотрудник

**Маркелова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующая

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

**Защита состоится «22» декабря 2021 г. в 8:30 часов**

на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, д. 22) и на сайте <https://cfpd.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Приходько Анна Григорьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей и относится к глобальным медико-социальным проблемам [GOLD, 2019; Lortet-Tieulent J. et al., 2019]. Опасения специалистов всего мира в отношении ХОБЛ обусловлены не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти трудоспособного населения [Пронина Е.Ю., 2011; Miravittles M. et al., 2016].

Согласно современным представлениям, ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, которое включает в себя несколько патофизиологических фенотипов [Новиков Д.К. и соавт., 2014; Agustí A. et al., 2017; Barnes P.J. et al., 2019]. Выявление клеточно-молекулярных механизмов, лежащих в их основе, позволит улучшить методы диагностики и лечения ХОБЛ. В настоящее время ХОБЛ часто рассматривают с позиции системного воспалительного процесса, который выражается в сверхактивации циркулирующих иммунокомпетентных клеток и увеличении концентрации провоспалительных медиаторов в крови [Mantoo S. et al., 2017]. Ключевую роль в развитии системного воспалительного процесса при ХОБЛ играют Т-хелперные (Th или CD4<sup>+</sup>) лимфоциты. Каждая из Th субпопуляций формирует свой иммунорегуляторный путь, характеризующийся определенным цитокиновым профилем и набором эффекторных клеток [Raphael I. et al., 2015]. Предполагается, что клинические и функциональные различия при ХОБЛ связаны с поляризацией CD4<sup>+</sup>-клеток [Roberts M.E.P. et al., 2015; Uzeloto J.S. et al., 2020]. Условия для формирования Th иммунного ответа создает цитокиновое микроокружение. Важную роль в этом процессе играет интерлейкин-6 (IL-6) [Drutskaya M.S. et al., 2015; Hunter C.A. et al., 2015]. Согласно данным литературы, повышенный системный уровень данного цитокина является отличительной чертой ХОБЛ и коррелирует со степенью воспаления нижних дыхательных путей и снижением легочной функции [Bade G. et al., 2014]. Известно, что функциональные свойства IL-6 меняются в зависимости от рецепторного пути. В связи с этим изучение молекулярных механизмов действия IL-6 при ХОБЛ вызывает большой интерес. Важными участниками системного воспалительного процесса при заболеваниях органов дыхания являются толл-подобные рецепторы (TLR). Активация этих рецепторов на эпителиальных и иммунных клетках способствует инициации и поддержанию воспалительного ответа через запуск каскада реакций, приводящих к продуцированию провоспалительных цитокинов [De Nardo D.,

2015]. Последние данные показали, что TLR сигналинг участвует в перепозиционировании типа Th иммунного ответа при различных патологиях [Nyirenda M.H. et al., 2015; Knobloch J. et al., 2015; Xu C. et al., 2017]. Основными толл-подобными рецепторами, ответственными за поддержание воспалительных реакций при ХОБЛ, являются TLR2 и TLR4 [Zuo L. et al., 2015; Hansbro P.M. et al., 2017; McGrath J.J.C. et al., 2018].

Существующие данные о типах Th иммунного ответа при ХОБЛ довольно противоречивы и проблема формирования иммунной реактивности при этой патологии требует более глубокого изучения. Таким образом, изучение регуляторных механизмов, опосредующих развитие Th иммунного ответа при ХОБЛ, является актуальным направлением исследований на сегодняшний день.

**Степень разработанности темы исследования.** Результаты исследований, посвященных выявлению типа Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ, неоднозначны. В ряде исследований у пациентов с ХОБЛ было показано преобладание Th1 типа иммунного ответа, характеризующегося высокой концентрацией интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и активацией альвеолярных макрофагов [Majori M. et al., 1999; Grumelli S. et al., 2004; Sarc I. et al., 2016]. Существуют данные, свидетельствующие о Th2 типе воспаления, ассоциированном с высоким уровнем IL-4 и повышенным числом эозинофилов [Solleiro-Villavicencio H. et al., 2015]. Результаты исследований последних лет указывают на усиление Th17 иммунного ответа при этом заболевании, что сопровождается повышением концентрации IL-17 и инфильтрацией легочной ткани нейтрофилами, которые разрушают паренхиму легких протеолитическими ферментами и тем самым снижают их функцию [Zhang J. et al., 2013; Cosmi L. et al., 2016]. Кроме того, есть свидетельства о нарушении баланса между провоспалительными Th17-клетками и Т-регуляторными клетками (Treg), подавляющими воспалительный процесс при ХОБЛ [Li X.N. et al., 2014; Wang H. et al., 2015; Ito J.T. et al., 2019]. Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные результаты исследований экспрессии рецептора к IL-6 (IL-6R), TLR2 и TLR4 на иммунных клетках крови довольно противоречивы. Данные об экспрессии этих рецепторов на циркулирующих Т-хелперах при ХОБЛ отсутствуют. Вклад сигнальных путей, опосредованных данными рецепторами, в развитие Th иммунного ответа при этом заболевании недостаточно изучен.

**Цель исследования.** Установить роль сигнальных путей интерлейкина-6 и толл-подобных рецепторов в формировании Т-хелперного иммунного ответа при хронической обструктивной болезни легких.

### **Задачи исследования:**

1. Определить концентрацию сывороточных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-21, IFN- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)) и выявить типы Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ разной степени тяжести.
2. Определить содержание Т-регуляторных клеток в крови при ХОБЛ разной степени тяжести в зависимости от типа Т-хелперного иммунного ответа.
3. Изучить экспрессию IL-6R, TLR2 и TLR4 на мембране CD4<sup>+</sup>-клеток крови при ХОБЛ разной степени тяжести в зависимости от типа Т-хелперного иммунного ответа.
4. Установить корреляционные связи между сывороточным цитокиновым профилем и экспрессией IL-6R, TLR2 и TLR4 на мембране CD4<sup>+</sup>-клеток крови при ХОБЛ разной степени тяжести.
5. Выявить биомаркеры развития системного воспаления при ХОБЛ.

**Научная новизна исследования.** Выявлено преобладание Th1 и Th17 типов иммунного ответа, поддерживаемых определенным пулом циркулирующих цитокинов, при ХОБЛ стабильного течения. Доказано, что утяжеление течения заболевания ассоциировано с развитием Th17 типа иммунного ответа, который обуславливает пролонгацию врожденного иммунного ответа и хронизацию воспалительного процесса. Установлено нарушение клеточно-опосредованных механизмов иммуносупрессии при ХОБЛ, что связано с конкурентным взаимодействием Treg и Th17 субпопуляций. Впервые показан механизм формирования Th17 иммунного ответа при ХОБЛ через активацию IL-6R- и TLR2-опосредованных сигнальных путей в периферических CD4<sup>+</sup>-клетках. Выделены патогенетические маркеры прогрессирования ХОБЛ, такие как повышение уровня экспрессии IL-6R и TLR2 на циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клетках, и определены пороговые значения данных параметров (>2% CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>-клеток в крови; >1,4% CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток в крови), превышение которых сопровождается увеличением риска прогрессирования ХОБЛ.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Полученные знания о молекулярно-клеточных механизмах развития Т-хелперного иммунного ответа детализуют представления о системном воспалительном процессе, играющем важную роль в патогенезе ХОБЛ. Установлена роль IL-6, TLR2 и TLR4 сигнальных путей в формировании Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ. Расширены представления о вкладе ингибирования Т-регуляторного звена иммунитета в формирование воспалительного ответа при данном заболевании. Получены новые данные о взаимосвязи экспрессии IL-6R и TLR2 на мембране циркулирующих Т-хелперов с параметрами,

характеризующими функциональное состояние органов дыхания (объем форсированного выдоха за 1 секунду / форсированная жизненная емкость легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) и ОФВ1), у пациентов с ХОБЛ. Новые данные послужат основой для теоретического обоснования механизмов развития воспалительного процесса при ХОБЛ и разработки персонализированного подхода к терапии ХОБЛ, повышения качества прогноза течения этого заболевания, создания целевых лекарственных препаратов. Выявленные в ходе исследования биомаркеры могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев при ХОБЛ. По материалам исследования получено 2 свидетельства о государственной регистрации электронных баз данных. Разработан способ прогнозирования на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких риска прогрессирования заболевания (Патент РФ № RU2740071 от 31.12.2020).

**Методология и методы исследования.** Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (№ гос. регистрации 01201352123). Объектом исследования являлись сывороточные цитокины (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-21, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1), Т-регуляторные клетки, IL-6R, TLR2 и TLR4 на мембране CD4<sup>+</sup>-клеток в крови пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести стабильного течения. Механизм формирования Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ исследовали на основе оценки сывороточных уровней цитокинов, экспрессии IL-6R, TLR2 и TLR4 на циркулирующих Т-хелперах и количества Т-регуляторных клеток в периферической крови с использованием высокоточных иммунологических методов – проточной цитометрии и мультиплексного количественного анализа. Статистическая обработка полученных данных включала оценку значимости различий между изучаемыми показателями, корреляционный анализ и ROC-анализ (receiver operating characteristic / построение кривой операционной характеристики).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Прогрессирование ХОБЛ сопровождается формированием Th17 иммунного ответа, ассоциированного с высокими концентрациями IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- $\beta$ 1 и IL-10 в периферической крови.
2. Поляризация Th17 иммунного ответа происходит за счет усиления активации сигнальных путей, опосредованных толл-подобным рецептором 2 типа и мембраносвязанным рецептором к интерлейкину-6, супрессии сигнального пути мембранного толл-подобного рецептора 4 на Т-хелперах периферической крови и сдвига баланса Th17/Treg субпопуляций.

3. Высокое содержание CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток в крови способствует утяжелению течения ХОБЛ и является биомаркером усиления системного воспалительного процесса при этой патологии.

**Степень достоверности, апробация результатов.** Достоверность результатов исследования подтверждается проведением всех этапов работы с учетом рекомендаций для медицинских и биологических исследований, использованием современных высокоточных методов исследования, достаточным количеством наблюдений в исследуемых группах, использованием сертифицированного оборудования и реактивов, проведением расчетов с помощью лицензированных программ. Выводы соответствуют поставленным целям и получены в результате комплексного анализа данных. Основные положения исследования доложены и обсуждены на: региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по естественным наукам (Владивосток, 2015); 20-й Международной Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2016); XVIII, XIX, XX Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2017, 2018, 2019); XIV, XVI Тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (Владивосток, 2017, 2019); XXII, XXIII Международной научной конференции «Онкология – XXI век», VIII, IX Италороссийской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXII, XXIII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век» (Подгорица, Черногория, 2018, Баку, Азербайджанская Республика, 2019); 7th International Chronic Obstructive Pulmonary Disease Conference (Rome, Italy, 2018); VIII Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 2019); 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory (Hanoi, Vietnam, 2019); XV Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2020).

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора состоит в аналитической обработке современной научной литературы, выполнении методик определения уровней цитокинов и числа CD4<sup>+</sup>-клеток с определенными функциональными маркерами в крови на проточном цитометре, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

**Публикации.** По результатам исследования опубликовано 36 печатных работ, 8 в журналах, определенных перечнем ВАК при Минобрнауки РФ, из них 4 в журналах, входящих в международные базы научного цитирования Web of

Science и Scopus. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований («Аспиранты»), научный проект № 19-315-90029 (2019-2021).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения результатов исследования, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертационное исследование содержит 16 рисунков и 16 таблиц. Список литературы включает 185 источников, из них 159 – зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено в рамках темы государственного задания на базе клинического отделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ, в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правилами клинической практики в РФ (Приказ Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 4 от 23.11.2017 г.).

В исследование были включены 165 пациентов с ХОБЛ стабильного течения, из них 48 – с ХОБЛ легкой степени тяжести (GOLD I, средний возраст –  $55,7 \pm 2,2$ ), 61 – с ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD II, средний возраст –  $57,3 \pm 3,8$ ) и 56 – с ХОБЛ тяжелой степени тяжести (GOLD III, средний возраст –  $60,5 \pm 2,5$ ). ХОБЛ диагностировали на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирографии с выполнением бронхолитического теста (спирограф «FUKUDA», Япония), рентгенологического и лабораторного исследования. Для оценки симптомов основного заболевания проводилось анкетирование с помощью валидизированных опросников: «Modified British Medical Research Council» (mMRC) и «COPD Assessment Test» (CAT). Критериями исключения являлись: симптомы обострения ХОБЛ в течение последних двух месяцев, острые патологические состояния и обострение хронических болезней. В контрольную группу вошли 52 условно здоровых лица, некурящих, с нормальной функцией внешнего дыхания (средний возраст –  $42,1 \pm 3,6$  года).

В качестве материала для иммунологического обследования использовали венозную кровь. В сыворотке крови определяли уровни цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , пг/мл) методом проточной цитометрии (цитометр «BD FACS CantoII»; тест-система «Cytometric Bead Array – Human Th1/Th2/Th17 Kit», BD, США). Для обработки данных использовалась программа «FCAP 3.0»



(BD, США). Концентрации TGF- $\beta$ 1 и IL-21 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Human IL-21 DuoSet ELISA» и «Human TGF-beta 1 DuoSet ELISA», «R&D Systems», США). Для выделения типов Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ рассчитывали соотношение IFN- $\gamma$ /IL-17A. Проводили анализ субпопуляций Т-хелперных лимфоцитов в цельной крови (%): количества Т-регуляторных клеток (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>), Т-хелперов, экспрессирующих IL-6R (CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>), TLR2 (CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>), TLR4 (CD4<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>) («BD», США).

Результаты статистической обработки с использованием программы «Statistica 8.0» представляли в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Для проверки нормальности эмпирического распределения пользовались критерием Колмогорова-Смирнова, для проверки гомогенности дисперсии – критерием Левена. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Степень взаимосвязи между параметрами оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Для определения диагностической значимости исследуемых показателей был проведен ROC-анализ. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при p<0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Выделение типов Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ**

В ходе исследования при ХОБЛ были выделены Th1 и Th17 типы иммунного ответа. У большинства пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести обнаруживался Th1 тип иммунного ответа (67% пациентов), значительно реже отмечался Th17 тип иммунного ответа (33% пациентов). Среди пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести преобладали лица с Th17 иммунным ответом – 54% и 75%, соответственно.

В группах пациентов с ХОБЛ с Th1 типом иммунного ответа выявлены изменения сывороточного цитокинового профиля по сравнению с контролем (p<0,05): у пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести – увеличение содержания IFN- $\gamma$  на 214% и TNF- $\alpha$  на 101%, снижение уровня IL-4 на 42%; у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести – повышение концентраций IFN- $\gamma$  на 50%, TNF- $\alpha$  на 29%, IL-10 на 84% и снижение уровня IL-4 на 28%; у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения – увеличение содержания TNF- $\alpha$  на 217%, IFN- $\gamma$  на 89%, IL-6 на 58%, TGF- $\beta$ 1 на 43% и снижение уровня IL-21 на 32% (рисунок 1).

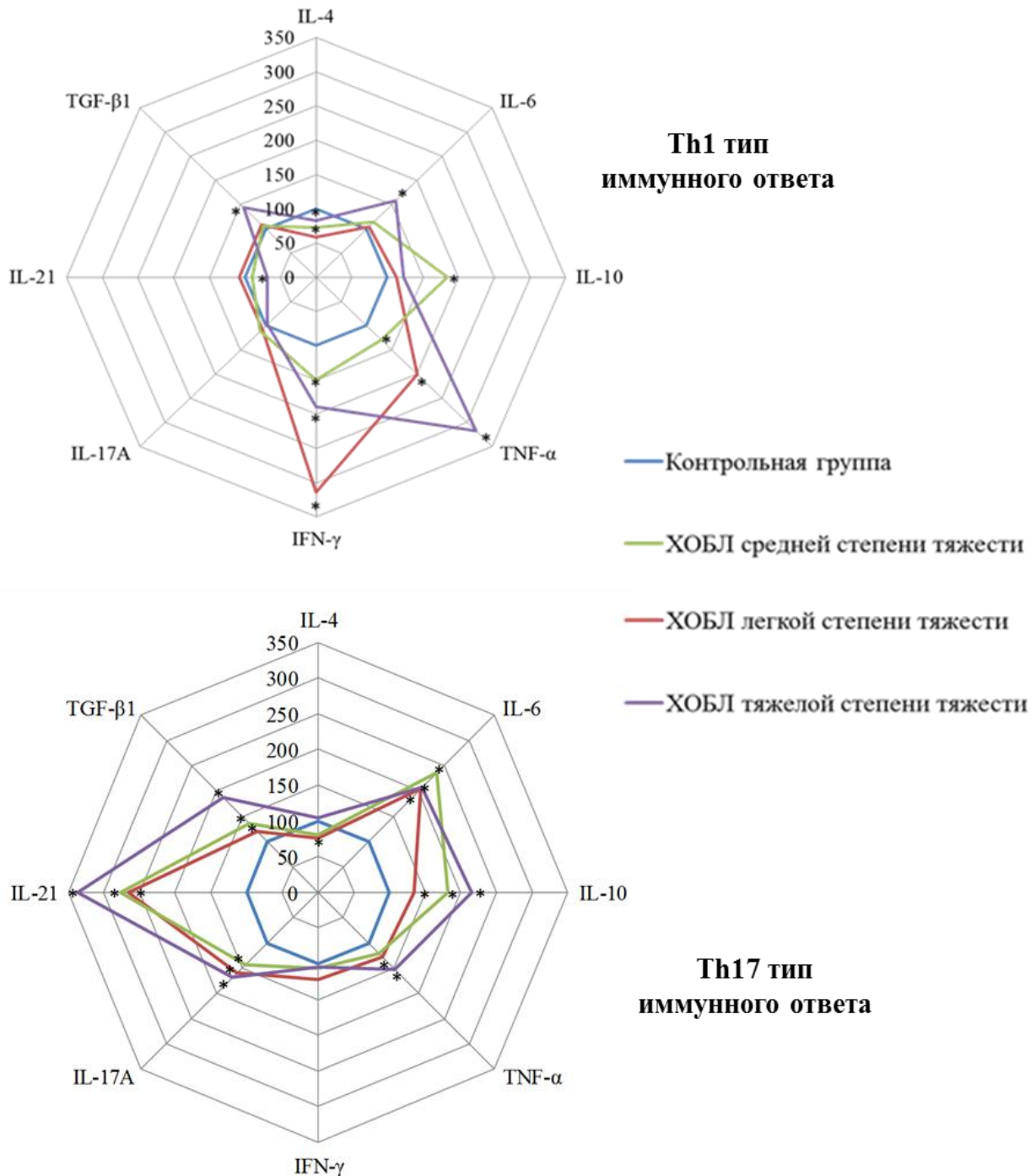


Рисунок 1 – Сывороточные уровни цитокинов при ХОБЛ в зависимости от типа Th иммунного ответа (в % относительно контрольной группы (100%))

В группах пациентов с ХОБЛ с Th17 типом иммунного ответа установлены изменения содержания цитокинов в сыворотке крови относительно контроля ( $p < 0,05$ ): у пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести – возрастание уровней IL-21 на 165%, IL-6 на 104%, IL-17A на 60%, IL-10 на 35%, TNF- $\alpha$  на 28%, IFN- $\gamma$  на 22%, TGF- $\beta$ 1 на 20% и снижение концентрации IL-4 на 24%; у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести – повышение содержания IL-21 на 176%, IL-6 на 136%, IL-17A на 43%, TGF- $\beta$ 1 на 36% и IL-10 на 82%; у пациентов с ХОБЛ тяжелого

течения – повышение уровней IL-21 на 236%, IL-6 на 107%, TGF- $\beta$ 1 на 87%, IL-17A на 69%, TNF- $\alpha$  на 52% и IL-10 на 115% (рисунок 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что Th1 тип иммунного ответа развивается на ранних стадиях ХОБЛ и характеризуется повышенным синтезом провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и низкой секрецией IL-4, обладающего противовоспалительным эффектом. Th17-ассоциированный иммунный ответ формируется на более поздних стадиях ХОБЛ и поддерживается за счет гиперпродукции IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- $\beta$ 1 и IL-10.

### Содержание Т-регуляторных клеток в крови при ХОБЛ в зависимости от типа Т-хелперного иммунного ответа

У пациентов с ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени тяжести с Th1 типом иммунного ответа было диагностировано пониженное процентное содержание CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>127<sup>-</sup>-клеток в крови в сравнении с группой контроля (ниже на 63,5%, 61% и 63,5%, соответственно,  $p < 0,001$ ). В группах пациентов с ХОБЛ с Th17 типом иммунного ответа прослеживалась динамика уменьшения числа циркулирующих Treg-клеток относительно контрольного значения ( $p < 0,001$ ): при легкой степени тяжести заболевания данный параметр был понижен на 65%, при средней степени тяжести наблюдалось уменьшение на 77%, при тяжелой степени тяжести установлено снижение на 84% (рисунок 2).

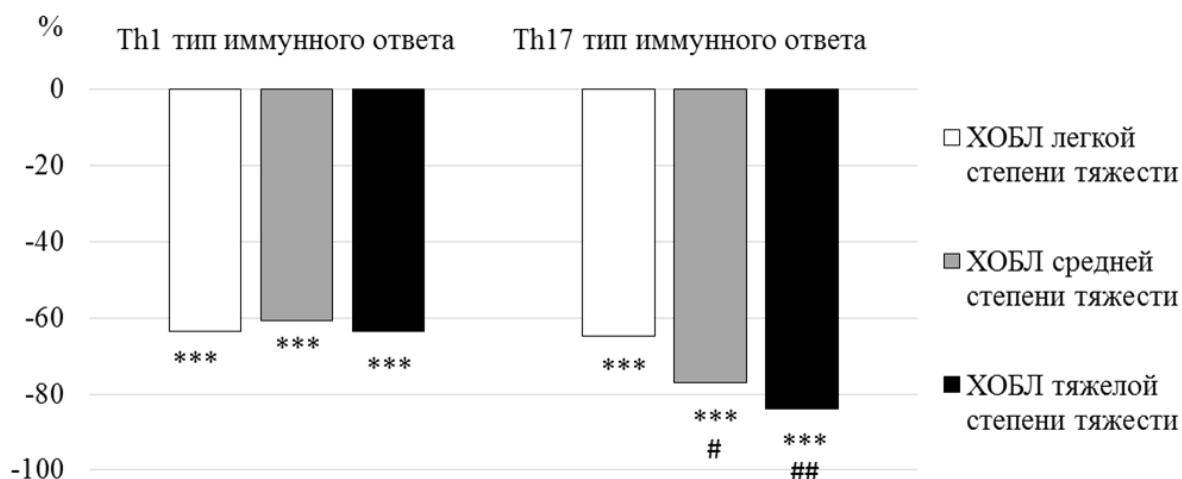


Рисунок 2 – Количество циркулирующих Т-регуляторных клеток при ХОБЛ в зависимости от типа Th иммунного ответа

Примечание к рисункам 2-5: Показатели рассчитаны относительно группы контроля, взятой за 0%; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий между группами пациентов с ХОБЛ одной степени тяжести с разными типами Th иммунного ответа (критерий Манна-Уитни).

Таким образом, прогрессирование ХОБЛ сопровождается снижением пула циркулирующих Treg-клеток, что позволяет говорить о нарушении Т-клеточных механизмов регуляции системного воспаления при данной патологии. Наиболее низкие значения этого параметра отмечаются у пациентов с ХОБЛ с Th17 иммунорегуляторным фенотипом, что указывает на ингибирующее влияние провоспалительной субпопуляции Th17-клеток, возрастающей по мере утяжеления течения патологии.

### Экспрессия IL-6R, TLR2 и TLR4 на мембране CD4<sup>+</sup>-клеток крови при ХОБЛ в зависимости от типа Т-хелперного иммунного ответа

В группе пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести с Th1 типом иммунного ответа отмечено снижение количества CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>-клеток в крови на 14% ( $p < 0,05$ ) относительно здоровых лиц. У больных ХОБЛ тяжелого течения с Th1 типом иммунного ответа уровень CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>-клеток превышал контрольное значение на 111% ( $p < 0,001$ ). В группах пациентов с ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степеней тяжести с Th17 типом иммунного ответа установлено возрастание числа CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>-клеток на 47% ( $p < 0,05$ ), 117% ( $p < 0,01$ ) и 286% ( $p < 0,01$ ), соответственно, по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о важной роли классического IL-6 сигнального пути в регуляции развития Th17 субпопуляции при ХОБЛ (рисунок 3).

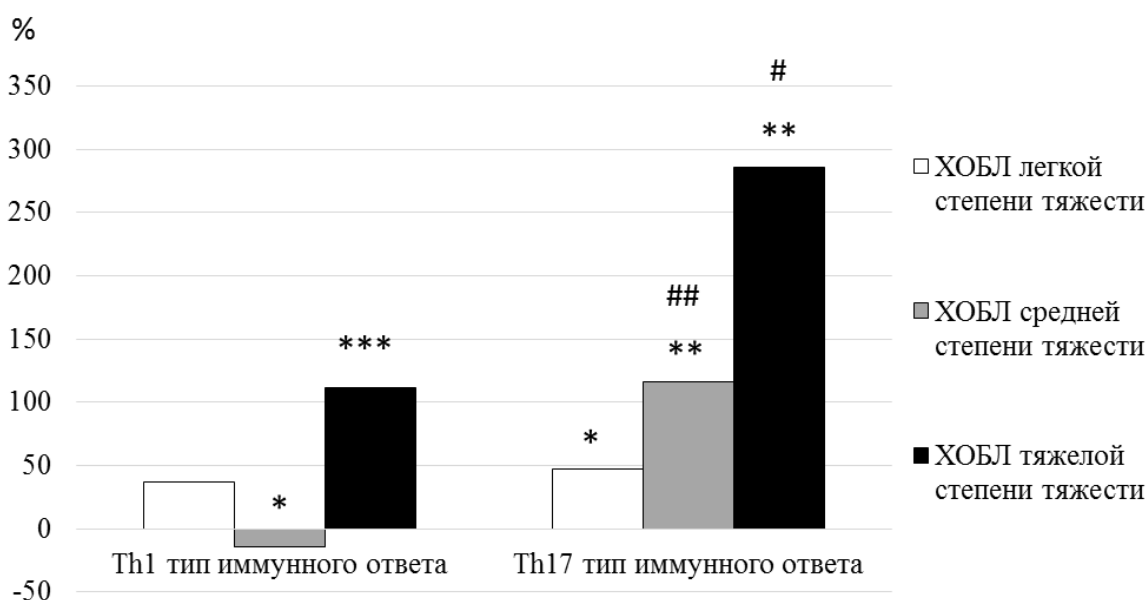


Рисунок 3 – Количество циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клеток, экспрессирующих IL-6R, при ХОБЛ в зависимости от типа Th иммунного ответа

В группах пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести с Th1 типом иммунного ответа показано повышение процентного содержания CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток на 68% и 92% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с контрольными значениями, что ассоциировано с регуляцией общих функций Т-клеток во время развития воспаления. У пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с преобладанием Th17 цитокинового профиля выявлено возрастание числа CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток на 141% и 258% ( $p < 0,001$ ), соответственно, относительно контрольной группы (рисунок 4). Повышенный уровень экспрессии TLR2 на Т-хелперах у пациентов с Th17 цитокиновым профилем указывает на значительный вклад сигнального каскада, опосредуемого этим рецептором, в формирование Th17 типа иммунного ответа при ХОБЛ.

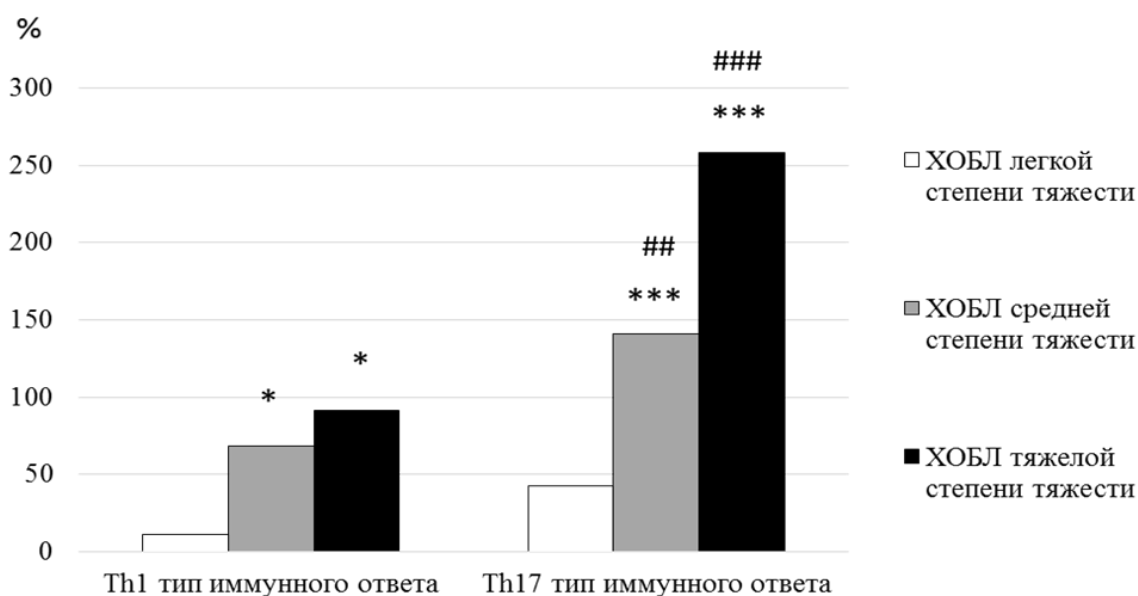


Рисунок 4 – Количество циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клеток, экспрессирующих TLR2, при ХОБЛ в зависимости от типа Th иммунного ответа

У пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести с Th1 типом иммунного ответа наблюдалось уменьшение относительного числа CD4<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>-клеток на 34% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения с превалирующим Th17 цитокиновым ответом процентное содержание CD4<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>-клеток было ниже контрольного значения на 51% ( $p < 0,01$ ) (рисунок 5). Уменьшение числа CD4<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>-клеток в крови указывает на подавление TLR4 сигнального пути в Th-клетках при прогрессировании ХОБЛ.

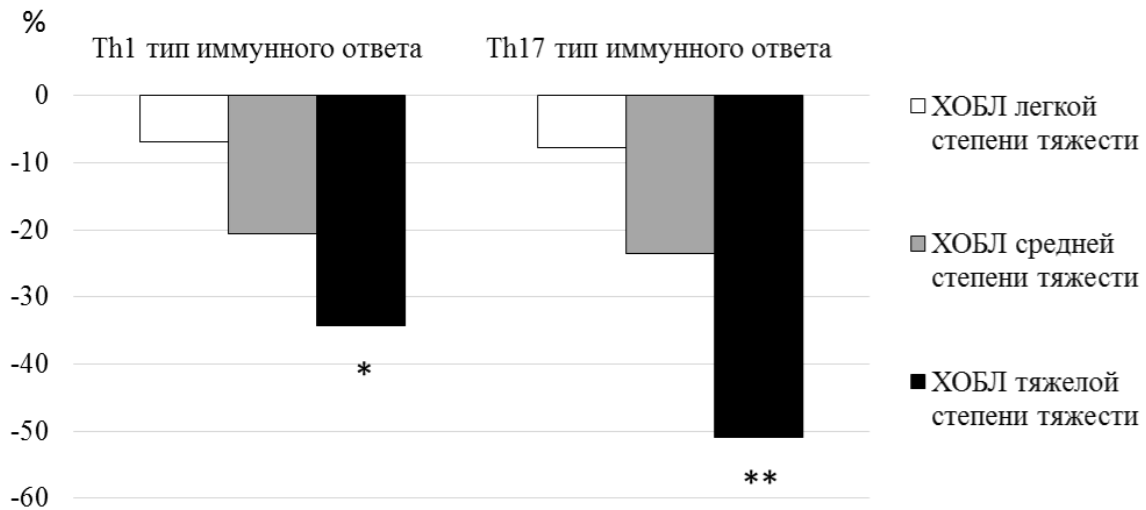


Рисунок 5 – Количество циркулирующих  $CD4^+$ -клеток, экспрессирующих TLR4, при ХОБЛ в зависимости от типа Th иммунного ответа

Согласно полученным данным, при прогрессировании ХОБЛ происходит повышение экспрессии IL-6R, TLR2 и ингибирование синтеза TLR4 на Т-хелперах крови, которые наиболее выражены при Th17 типе иммунного ответа. Можно заключить, что сигнальные пути, опосредованные этими рецепторами, вносят значительный вклад в поляризацию Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 фенотипа и, как следствие, в развитие системной воспалительной реакции при этом заболевании.

### **Взаимосвязи между сывороточным цитокиновым профилем и экспрессией IL-6R, TLR2 и TLR4 на мембране $CD4^+$ -клеток крови при ХОБЛ**

В ходе корреляционного анализа ( $p < 0,05$ ) установлена обратная связь числа циркулирующих Treg-лимфоцитов с сывороточным уровнем TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0,82$ ) при ХОБЛ средней степени тяжести и продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между процентным содержанием этих клеток и концентрациями IL-10 ( $r = -0,63$ ), IL-17A ( $r = -0,63$ ), TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0,54$ ), IL-6 ( $r = -0,42$ ) при ХОБЛ тяжелого течения. Результаты анализа свидетельствуют о том, что убыль числа циркулирующих Treg-лимфоцитов связана с усилением синтеза Th17-ассоциированных цитокинов, уровень которых возрастает по мере прогрессирования патологии. Повышенная экспрессия IL-6R на  $CD4^+$ -клетках положительно коррелировала с высокими уровнями цитокинов, ассоциированных с развитием Th17 фенотипа – IL-17A ( $r = 0,98$ ) и TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,78$ ), и отрицательно – с уровнем Th1-цитокина IFN- $\gamma$  ( $r = -0,88$ ) и Th2-цитокина IL-4 ( $r = -0,68$ ) при ХОБЛ тяжелой степени тяжести. Полученные данные указывают на участие классического IL-6 сигналинга в поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 при утяжелении ХОБЛ.

Продемонстрирована прямая корреляционная связь числа циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клеток, несущих на мембране TLR2, с сывороточным содержанием Th17-ассоциированных цитокинов при ХОБЛ легкой (IL-21 (r=0,78), IL-17A (r=0,78), IL-6 (r=0,72)), средней (IL-21 (r=0,86), IL-17A (r=0,68), IL-6 (r=0,68)) и тяжелой (IL-21 (r=0,95), IL-17A (r=0,97), IL-6 (r=0,88)) степени тяжести. Корреляционный анализ подтвердил гипотезу о важной роли TLR2 сигнального пути в развитии Th17 иммунного ответа при прогрессировании патологии. Выявлена обратная взаимосвязь между низким содержанием в крови Т-хелперов, экспрессирующих TLR4, и высокими уровнями в сыворотке крови Th17-цитокинов IL-6 (r= -0,64) и IL-17A (r= -0,78) при ХОБЛ тяжелой степени тяжести, что свидетельствует о супрессии TLR4-опосредованного сигналинга при развитии Th17 иммунорегуляторного пути у пациентов с ХОБЛ.

### **Определение диагностической значимости уровней экспрессии IL-6R и TLR2 на мембране CD4<sup>+</sup>-клеток крови при ХОБЛ**

Учитывая полученные данные, указывающие на важную роль IL-6R и TLR2 в развитии иммунного ответа при ХОБЛ, была проведена оценка диагностической ценности этих параметров. Корреляционный анализ показал обратную связь между повышенной экспрессией TLR2 на Th-клетках и параметрами, характеризующими функцию внешнего дыхания: ОФВ1/ФЖЕЛ (r=-0.87) и ОФВ1 (r=-0.68). Высокий уровень экспрессии IL-6R на CD4<sup>+</sup>-клетках обратно коррелировал с ОФВ1/ФЖЕЛ (r=-0,84) и ОФВ1 (r=-0,72). Эти данные подтверждают предположение о важной роли сигнальных путей, инициируемых через эти рецепторы, в прогрессировании ХОБЛ.

На основании ROC-анализа определены пороговые значения маркеров в периферической крови, превышение которых сопровождается увеличением риска развития ХОБЛ: >2% CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>-клеток, >1,4% CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка диагностической значимости экспрессии IL-6R и TLR2 на циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клетках при ХОБЛ

Параметры ROC-анализа	CD4 <sup>+</sup> CD126 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> , %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,804	0,952
Пороговое значение	>2,0%	>1,4%
Чувствительность	77,3%	86,7%
Специфичность	100%	100%
Качество модели	хорошее	отличное

Таким образом, при прогрессировании ХОБЛ происходит смещение баланса субпопуляций Т-хелперов в сторону Th17-клеток. Развитие Th17-ассоциированного воспаления поддерживается высокой концентрацией в крови ИЛ-21, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-17А, TGF-β1 и ведет к пролонгации врожденного иммунного ответа. Снижение числа циркулирующих Т-регуляторных клеток и их отрицательная корреляция с высокими сывороточными уровнями Th17-цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-17А) свидетельствуют о переключении иммунного ответа из толерантного состояния, поддерживаемого Treg-клетками, в состояние Th17-опосредуемого воспаления по мере утяжеления течения ХОБЛ (рисунок 6).



Рисунок 6 – Схема патофизиологического механизма формирования Th иммунного ответа при ХОБЛ



Классический IL-6 сигнальный путь и TLR2 сигналинг вносят значительный вклад в формирование Th17 иммунного ответа по мере утяжеления течения ХОБЛ. Инициация этих сигнальных путей в CD4<sup>+</sup>-клетке приводит к запуску внутриклеточного каскада, завершающегося активацией генов, отвечающих за формирование Th17-ассоциированных эффекторных функций. Высокие уровни экспрессии IL-6R и TLR2 на Т-хелперах крови ассоциированы с ухудшением функции легких, что позволяет рассматривать их в качестве диагностических маркеров прогрессирования ХОБЛ. Другим важным механизмом нарушения баланса Th субпопуляций при прогрессировании ХОБЛ является ингибирование экспрессии мембранного рецептора TLR4 на циркулирующих Т-хелперах, который вовлечен в развитие Th1-клеток.

Результаты исследования расширяют представления о патофизиологических механизмах формирования системного воспалительного процесса при ХОБЛ, в частности об особенностях Т-клеточного звена иммунитета. Полученные новые знания о клеточно-молекулярных механизмах прогрессирования ХОБЛ позволят повысить качество диагностики и прогнозирования, разработать новые подходы к терапии ХОБЛ.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ стабильного течения выделены Th1 и Th17 типы иммунного ответа. На начальной стадии заболевания выражен Th1 иммунный ответ (67% пациентов), при прогрессировании ХОБЛ превалирует Th17 иммунный ответ (54% пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести; 75% пациентов с ХОБЛ тяжелого течения), ведущий к хронизации воспаления при ХОБЛ.

2. Развитие иммунного ответа при ХОБЛ по Th1 иммунорегуляторному пути характеризуется увеличением сывороточных уровней ( $p < 0,05$ ) провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и их перераспределением. Прогрессирование патологии, связанное с формированием Th17 иммунного ответа, сопровождается повышением уровней ( $p < 0,05$ ) провоспалительных цитокинов IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- $\beta$ 1 и противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови.

3. По мере развития ХОБЛ происходит снижение содержания Т-регуляторных клеток в периферической крови (на 65-84%,  $p < 0,001$ ), что обуславливается конкурентным взаимодействием Treg и Th17 субпопуляций, способствуя поляризации Th17 иммунного ответа.

4. Повышение уровня экспрессии TLR2 (на 68-258%,  $p < 0,05$ ) и IL-6R (на 47-286%,  $p < 0,05$ ), опосредующего классический IL-6 сигналинг, и снижение уровня экспрессии мембранного TLR4 (на 34-52%,  $p < 0,05$ ) на циркулирующих

CD4<sup>+</sup>-клетках являются механизмами усиления Th17-опосредованного ответа при прогрессировании ХОБЛ.

5. Выявленная отрицательная взаимосвязь между уровнями экспрессии IL-6R и TLR2 на циркулирующих Т-хелперах и показателями респираторной функции (IL-6R-ОФВ1,  $r=-0,72$ ; IL-6R-ОФВ1/ФЖЕЛ,  $r=-0,84$ ; TLR2-ОФВ1,  $r=-0,68$ ; TLR2-ОФВ1/ФЖЕЛ,  $r=-0,87$ ;  $p<0,05$ ) у пациентов с ХОБЛ свидетельствует о значимом вкладе данных параметров в утяжеление течения этого заболевания.

6. Установлены диагностические маркеры при ХОБЛ: уровни экспрессии на циркулирующих Т-хелперах IL-6R (пороговое значение  $>2\%$  CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>-клеток в крови, AUC=0,804, чувствительность 77,3%, специфичность 100%) и TLR2 (пороговое значение  $>1,4\%$  CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток в крови, AUC=0,952, чувствительность 86,7%, специфичность 100%). Относительное содержание CD4<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>-клеток в крови имеет более высокую диагностическую значимость при этом заболевании.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, в том числе индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus

1. Vitkina, T.I. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease / T.I. Vitkina, Yu.K. Denisenko, K.A. Davydova (Sidletskaya) // **International research journal (Международный научно-исследовательский журнал)**. – 2016. – Vol. 49, № 7(3). – P. 6-8.
2. Виткина, Т.И. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, Ю.К. Денисенко, К.А. Сидлецкая // **Медицинская иммунология**. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 191-196. (Scopus)
3. Виткина, Т.И. Экспрессия рецептора к IL-6 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких разной степени тяжести / Т.И. Виткина, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, К.А. Сидлецкая // **Российский аллергологический журнал**. – 2017. – Т. 14, № S1. – С. 134-136.
4. Виткина, Т.И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. – 2018. – №69. – С. 97-106.
5. Виткина, Т.И. Роль CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> Т-клеток и цитокинового ответа в регуляции системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, А.А. Лысак, К.А. Сидлецкая // **Российский иммунологический журнал**. – 2019. – Т. 13(22), №2. – С. 187-189.

6. Vitkina, T.I. Features of cytokine signaling forming T-helper immune response in COPD of varying severity / T.I. Vitkina, K.A. Sidletskaya // **Russian open medical journal**. – 2020. – Vol. 9, № 2. (Web of Science)
7. Sidletskaya, K. The role of toll-like receptors 2 and 4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / K. Sidletskaya, T. Vitkina, Y. Denisenko // **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**. – 2020. – Vol. 15. – P. 1481-1493. (Web of Science)
8. Sidletskaya K.A., Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Mineeva E.E. Role of toll-like receptor 2 in regulation of T-helper immune response in chronic obstructive pulmonary disease // **Canadian Respiratory Journal**. – 2021. – Vol. 2021. (Scopus)

**Статьи в иных научных журналах, книгах, сборниках**

9. Давыдова (Сидлецкая), К.А. Баланс Th1/Th2-клеток при хронической обструктивной болезни легких // Сборник статей по материалам XXI студенческой международной заочной научно-практической конференции «Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки». – Новосибирск, 2014. – № 7(21). – С. 5-11.
10. Виткина, Т.И. Уровни сывороточного IL-4 и экспрессия его рецептора на Т-хелперах периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая, Е.Е. Минеева // **Здоровье. Медицинская экология. Наука**. – 2017. – Т. 71, № 4. – С. 40-44.
11. Виткина, Т.И. Роль рецептора к интерлейкину-6 в формировании Т-клеточного ответа при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, Т.П. Новгородцева, К.А. Сидлецкая // **Материалы XXII Международной научной конференции «Онкология – XXI век» VIII Италороссийской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии XXII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век»**. – Подгорица, Черногория, 2018. – С. 33-35.
12. Сидлецкая, К.А. Динамика экспрессии Toll-like рецептора 2 на циркулирующих клетках врожденного иммунитета и цитокиновый ответ при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / К.А. Сидлецкая, Т.И. Виткина, Т.П. Новгородцева // **Материалы XXIII Международной научной конференции «Онкология-XXI век», IX Италороссийской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXIII Международной научной конференции «Онкология – XXI век»**. – Баку, Азербайджанская Республика, 2019. – С. 169-171.
13. Сидлецкая, К.А. Взаимосвязь экспрессии TLR2 на нейтрофилах с уровнем сывороточных цитокинов при хронической обструктивной болезни легких // **Сборник статей XX Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные**

проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины». – Владивосток, 2019. – С. 294-296.

14. Сидлецкая, К.А. Ассоциация экспрессии toll-like рецептора 4 на Т-хелперах с цитокиновым статусом при хронической обструктивной болезни легких разной степени тяжести / К.А. Сидлецкая, Т.И. Виткина, Ю.К. Денисенко // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием. – Благовещенск, 2021. – С. 94-97.

**Статья в коллективной монографии**

15. Сидлецкая, К.А. Изменение экспрессии Toll-like рецептора 2 на CD4<sup>+</sup> клетках крови при утяжелении течения хронической обструктивной болезни легких / К.А. Сидлецкая, Т.И. Виткина // *Фундаментальная медицина: от науки к практике: коллективная монография* / под ред. Е.В. Елисеева, Е.А. Зайцева. – Владивосток: Медицина ДВ, 2020. – С. 71-75.

**Тезисы, опубликованные в научных журналах, книгах, сборниках, в том числе индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus**

16. Виткина, Т.И. Дисбаланс Th1 и Th2-клеток у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.И. Виткина, Е.Г. Лобанова, К.А. Давыдова (Сидлецкая) // Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2014. – С. 397-398.

17. Виткина, Т.И. Дисбаланс Th1 и Th2-клеток у больных хронической обструктивной болезнью легких в стадии ремиссии / Т.И. Виткина, Е.Г. Лобанова, К.А. Давыдова (Сидлецкая) // Материалы региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по естественным наукам. – Владивосток, 2015. – С. 148-149.

18. Виткина, Т.И. Исследование цитокинового профиля и динамика экспрессии CD126 при прогрессировании ХОБЛ / Т.И. Виткина, Е.Г. Лобанова, Ю.К. Денисенко, К.А. Давыдова (Сидлецкая) // Сборник тезисов 20-й Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века». – Пущино, 2016. – С. 309.

19. Сидлецкая, К.А. Исследование уровня цитокинов и экспрессии рецептора к интерлейкину-6 при хронической обструктивной болезни легких // Тезисы докладов XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины». – Владивосток, 2017. – С. 288-290.

20. Виткина, Т.И. Уровень экспрессии рецептора к ИЛ-4 на Т-хелперах крови как новый диагностический критерий хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая, Т.П. Новгородцева // *Аллергология и иммунология*. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 232.

21. Сидлецкая, К.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности Т-клеточного ответа и цитокиновой регуляции // Материалы VIII конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием "Горизонты медицинской науки". – Москва, 2017. – Т. 2. – С. 160-161.
22. Сидлецкая, К.А. Типы иммунного ответа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Тезисы XX Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье". – Санкт-Петербург, 2017. – Т. 20. – С. 507-508.
23. Сидлецкая, К.А. Исследование экспрессии рецепторов к интерлейкину 4 и 6 на Т-хелперах периферической крови при хронической обструктивной болезни легких // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №3, приложение. – С. 100-101.
24. Виткина, Т.И. Исследование содержания сывороточного IL-4 и экспрессии CD124 на Т-хелперах крови при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая // Сборник трудов XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 69.
25. Sidletskaaya, K. The contribution of interleukin-6 signaling to the development of T helper immune response in chronic obstructive pulmonary disease / K. Sidletskaaya, T. Vitkina, T. Novgorodtseva // Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine. – 2018. – Vol. 8. – P. 65-66.
26. Сидлецкая, К.А. Особенности экспрессии рецептора к интерлейкину-6 на Т-лимфоцитах крови пациентов с ХОБЛ // Материалы XXIV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 205-206.
27. Сидлецкая, К.А. Экспрессия рецептора к интерлейкину-6 на Т-хелперах при разных типах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тезисы докладов XIX Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины». – Владивосток, 2018. – С. 402-404.
28. Виткина, Т.И. Оценка взаимосвязей между продукцией интерлейкинов 4, 6 и экспрессией к ним рецепторов при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая // 22-я Международная Пушчинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». – Пушкино, 2018. – С. 236.
29. Vitkina, T.I. Cytokine response and CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup> cells in non-smokers with chronic obstructive pulmonary disease / T.I. Vitkina, K.A. Sidletskaaya, Yu. K. Denisenko // Respiriology. – 2019. – Vol. 24, Iss. S2. – P. 110. (Web of Science)

30. Сидлецкая, К.А. Взаимодействие Т-регуляторных клеток и цитокинового звена иммунитета при хронической обструктивной болезни легких / К.А. Сидлецкая, А.А. Лысак // XXV Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины - 2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 182-183.
31. Лысак, А.А. Особенности иммуносупрессивных реакций на разных стадиях хронической обструктивной болезни лёгких / А.А. Лысак, К.А. Сидлецкая // LXXX Ежегодная итоговая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 73.
32. Сидлецкая, К.А. Оценка процентного содержания клеток, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 4, в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких разной степени тяжести // Сборник тезисов XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 2020. – С. 51-52.
33. Denisenko, Y. Assessment of percentage of circulating CD4<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup> cells and cytokine response in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Denisenko, T. Vitkina, K. Sidletskaya // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2021. – Vol. 203, A1225. (Scopus)

#### **Свидетельства о государственной регистрации патентных продуктов**

34. Свидетельство о гос. регистрации № 2019622131 РФ Содержание CD3<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>, CD11<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD126<sup>+</sup> клеток при разных типах Т-хелперного иммунного ответа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Виткина Т.И., Сидлецкая К.А., Юренко А.В., Денисенко Ю.К., Гвозденко Т.А.; зарегистр. 20.11.2019.
35. Свидетельство о гос. регистрации № 2020621287 РФ Экспрессия Толл-подобного рецептора 2 на иммунокомпетентных клетках при хронической обструктивной болезни легких разной степени тяжести / Виткина Т.И., Сидлецкая К.А., Юренко А.В., Денисенко Ю.К., Гвозденко Т.А.; зарегистр. 24.08.2020.
36. Пат. № 2740071 РФ Способ прогнозирования на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких риска прогрессирования заболевания / Виткина Т.И., Сидлецкая К.А., Денисенко Ю.К., Гвозденко Т.А., Минеева Е.Е.; зарегистр. 31.12.2020.

### Список сокращений

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

AUC – площадь под ROC-кривой

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

IFN- $\gamma$  – interferon- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ )

IL – interleukin (интерлейкин)

IL-6R –interleukin-6 receptor (мембранный рецептор к интерлейкину-6)

ROC – receiver operating characteristic (построение кривой операционной характеристики)

TGF- $\beta$  – transforming growth factor- $\beta$  (трансформирующий фактор роста- $\beta$ )

Th1/2/17 – T-helper type 1/2/17 (Т-хелпер 1/2/17 типа)

TLR2/4 – toll-like receptor 2/4 (толл-подобный рецептор 2/4 типа)

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ )

Treg – T regulatory cell (Т-регуляторная клетка)