

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИСУСИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НАЗАЛЬНЫМИ ТОПИЧЕСКИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Семенов М.В.¹, Зурочка А.В.², Зурочка В.А.²

¹ Федеральное бюджетное государственное образовательное учреждение Высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

² Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург

Резюме. Целью работы явилось изучение показателей системного иммунитета, с учетом Т-регуляторных клеток у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом, получающих назальные топические стероиды в процессе комплексной противорецидивной терапии. Были обследованы 15 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет и 18 лиц с затруднениями носового дыхания, не связанных с воспалительными процессами. Т-регуляторные клетки определялись по набору мембранных рецепторов CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻. Показано значительное снижение Т-регуляторных клеток до лечения и повышение их уровня до контрольной группы в процессе лечения.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, проточная цитометрия, Т-регуляторные клетки, топические глюкокортикостероиды.

Semenov M.V., Zurochka A.V., Zurochka V.A.

QUANTITATIVE CHANGES OF T-REGULATORY CELLS IN PATIENTS WITH POLIPOUS RHINOSINUSITIS TREATED BY NASAL GLUCOCORTICOSTEROIDS

Abstract. This work was aimed for studying immunity markers, especially, T-regulatory cells, in patients suffering from polypous rhinosinusitis and treated with nasal steroids, in frame of integrated preventive treatment. The study included fifteen patients of both sexes (18 to 60 years of age), and eighteen persons with difficulties of nasal breathing not associated with inflammatory events. T-regulatory cells were determined by a specific set of membrane receptors (CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻). We have shown a significant reduction in T-regulatory cell contents prior to treatment, followed by their increase to normal levels in the course of therapy. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 3, pp 233-238)

Keywords: polypous rhinosinusitis, flow cytometry, T-regulatory cells, topical glucocorticoids.

Введение

Полипозный риносинусит (ПР) — одна из ключевых патологий оториноларингологической службы, она составляет 19-21% в структуре

ЛОР-заболеваемости [2]. Основными сложностями в разработке методов противорецидивной терапии и профилактики ПР являются: недостаточная изученность механизмов патогенеза данной болезни и состояние иммунной системы при ПР [5].

В большинстве случаев ткань полипа обильно инфильтрирована эозинофильными гранулоцитами [12]. Таким образом, эозинофилы играют

Адрес для переписки:

Зурочка Александр Владимирович
454005, г. Челябинск, ул. Телевизионная, 6, кв. 36.
E-mail: v_zurochka@mail.ru

ключевую роль в патогенезе полипозного риносинусита. Процесс же запуска и развития эозинофильного воспаления остается во многом невыясненным. Четко изучено влияние на развитие и поддержание воспаления при ПР провоспалительных цитокинов IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 [6]. Продуцируемые Th2-лимфоцитами цитокины (интерлейкин-3 и интерлейкин-5) стимулируют продукцию эозинофилов в костном мозге и их выход в периферическую кровь, а также тормозят апоптоз. IL-5 стимулирует миграцию эозинофилов, их хоуминг и дегрануляцию [11]. При всем многообразии теорий этиопатогенеза ПР, налицо объединяющий момент – избыточная воспалительная реакция при ПР на слабые антигенные раздражители, не вызывающие воспаления у людей, не страдающих данной патологией [7, 13, 15].

Основным медикаментозным средством, назначаемым при ПР, являются назальные топические стероиды. Эффективность такого лечения доказана многочисленными исследованиями, имеет высокий уровень рекомендаций и средний уровень доказательности [1]. Препараты данной группы оказывают неспецифическое противовоспалительное действие на всех этапах патогенеза, блокируя как ранний, так и поздний воспалительный ответ, образование провоспалительных цитокинов, рекрутинг и дегрануляцию гранулоцитов [8]. Современные топические стероиды обладают низкими резорбтивными свойствами и действуют местно на слизистой оболочке, эффективно снижая ее воспаление [1, 8]. Многими исследованиями было показано отсутствие системных эффектов современных интраназальных кортикостероидов, что объясняется отсутствием всасывания их с поверхности слизистой оболочки [9, 18]. При этом нам не встретилось работ, в которых были бы показаны изменения системного иммунитета, на фоне уменьшения местной воспалительной реакции.

В 1995 г. японскими исследователями: проф. Sasaguchi S. с соавт. были открыты регуляторные T-клетки (Treg) [16]. С этого времени интерес к данным клеткам неуклонно растет. Основной проблемой на пути широкого распространения исследований Treg является сложность в их лабораторном определении. Оригинально профессором Sasaguchi были определены в качестве Treg T-лимфоциты с набором мембранных рецепторов CD4⁺, CD25⁺ [16]. Впоследствии понятие было сужено до CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺ клеток. Было показано супрессорное действие белка «скурфин» – продукта экспрессии FoxP3 гена [18]. Методику определения FoxP3 серьезно затрудняет то обстоятельство, что он является внутриклеточным белком, соответственно, требуется пермеабилзация клеток. Гораздо более

удобными являются мембранные рецепторы, позволяющие определять тип живых клеток широко распространенными и сравнительно недорогими методиками – типированием мечеными моноклональными антителами. В исследовании [14] показан подходящий на эту роль рецептор CD127. Клетки CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻ показали высокую супрессивную активность, а также отмечена обратная корреляция между экспрессией данного рецептора и иммуносупрессией.

Уже показана роль этих клеток в развитии аутопереносимости и подавлении избыточной воспалительной реакции в системе мать–плацента–плод, а также при различных аутоиммунных и ревматических заболеваниях [10, 17]. Интересные данные получены Shi с соавт. при обострении атопической бронхиальной астмы количество T-регуляторных клеток увеличивается, что не приводит к нарастанию их суммарной активности [21]. В связи со сходным патогенезом, бронхиальная астма часто сопутствует ПР [20]. Нам не встретилось ни одного исследования состояния Treg при ПР, в связи с чем имеется необходимость подобных исследований, в том числе для учета эффективности противовоспалительного лечения.

Целью работы явилось изучение количества T-регуляторных клеток в периферической крови у пациентов с ПР в процессе комплексной противоревматической терапии.

Материалы и методы

Исследование производилось на базе отделения оториноларингологии Челябинской областной клинической больницы и лаборатории иммунологии воспаления института иммунологии и физиологии УрО РАН.

В исследовании принимали участие 15 пациентов, страдающих ПР и 18 добровольцев, страдающих затруднениями носового дыхания, не связанных с воспалительными причинами. Были определены критерии включения:

- 1) наличие двустороннего ПР с преимущественным поражением решетчатого лабиринта;
- 2) возраст пациентов от 18 до 60 лет;
- 3) информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) наличие генетической патологии (муковисцидоз, синдром Картагенера и др.);
- 2) наличие подтвержденного Синдрома Чарга–Стосса;
- 3) прием салицилатов, гормонов системно, антибиотиков;
- 4) возраст младше 18 и старше 60 лет;
- 5) наличие онкозаболеваний;

б) односторонние или преимущественно односторонние процессы, антрохоанальные солитарные полипы, преимущественное поражение верхнечелюстных пазух.

Всем пациентам, страдающим ПР, была проведена, по медицинским показаниям, эндоскопическая функциональная операция в полости носа. По мере стихания послеоперационных явлений назначался препарат мометазона фураат в дозировке 400 мкгг./сут., интраназально. Через 6 месяцев лечения производился повторный осмотр пациентов с забором крови на повторное исследование.

В качестве исследуемого материала была использована венозная кровь пациентов. Забор крови осуществлялся в условиях процедурного кабинета отделения оториноларингологии в стерильные пробирки одноразового использования. Кровь забиралась утром, натощак, в день, предшествующий оперативному лечению и через 6 месяцев после начала противорецидивного медикаментозного курса. Материал помещался в термостабильный контейнер и доставлялся в лабораторию. Общее время от забора крови до проведения исследования не превышало 2 часа.

Подсчет общего числа лейкоцитов проводился с использованием одноплатформенной технологии с помощью гетерогенного гейтирования по панлейкоцитарному маркеру CD45⁺ и показателям светорассеяния с применением калибровочных частиц Flow-Count Fluorespheres фирмы Beckman Coulter, США.

Для подсчета процентного соотношения различных видов гранулоцитов образцы крови анализировали на гематологическом анализаторе Coulter LH 500 фирмы Beckman Coulter, США. В случае необходимости проводили микроскопию сухих и окрашенных по Романовскому–Гимзе мазков крови с дифференцированием следующих форм лейкоцитов: нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и прочие клетки. Просчитывали 100 лейкоцитов, затем определяли процент и количество различных видов лейкоцитов [4].

Оценку иммунного статуса производили методом проточной цитометрии на цитометре FC-500 (Beckman Coulter, USA).

Непосредственно для окрашивания нами были использованы двухпараметрические реагенты линии IOTest: CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD(16⁺56)-PE, CD3-FITC/CD25-PE, CD3-FITC/-HLA-DR-PE. Наличие пан-Т-лимфоцитарного маркера CD3⁺ при отсутствии CD19⁺ характерно для Т-лимфоцитов; коэкспрессия CD3⁺ и CD4⁺ – для Т-хелперно/индукторных лимфоцитов; коэкспрессия CD3⁺

и CD8⁺ – для Т-цитотоксических лимфоцитов; CD16⁺CD56⁺ при отсутствии CD3⁺ – для НК-лимфоцитов, CD3⁺CD25⁺ – маркер ранней активации Т-клеток, CD3⁺HLA-DR⁺ – маркер поздней активации Т-лимфоцитов.

Детекцию Treg осуществляли по мембранным рецепторам CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻.

Помимо иммунофенотипирования, определялись другие показатели иммунограммы:

Изучение способности нейтрофилов крови к захвату частиц проводили на модели поглощения частиц латекса [4].

Исследование внутриклеточного кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов проводили, используя НСТ-тест. Постановку метода осуществляли в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979) [3].

Для оценки содержания иммуноглобулинов А, М, G использовались наборы «Общий IgA-ИФА», «Общий IgM-ИФА» и «Общий IgG-ИФА» фирмы Хема™, Россия.

В результате исследований были взяты только те параметры иммунной системы, которые имели статистически значимые различия в изучаемых группах (см. табл. 1, 2).

Результаты обработки общепринятыми методами дескриптивной статистики и выражены в виде среднеарифметической (М) и ее стандартной ошибки (m), $M \pm m$. Статистически значимые различия определяли с использованием критериев непараметрической статистики: Манна–Уитни (U), Вальда–Вольфовица (WW), непараметрического критерия Wilcoxon (W) для связанных выборок. Применялись только односторонние критерии, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Исследования показали более высокий процент эозинофильных гранулоцитов у пациентов, страдающих ПР, как до лечения, так и через 6 месяцев после его начала, при этом более высокие показатели до лечения были статистически значимы. Активность фагоцитоза снижена у пациентов основной группы, на фоне лечения она еще больше снижалась даже по сравнению с контрольной группой. Количество Т-НК-лимфоцитов (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) повышается у больных ПР и снижается при терапии. Т-лимфоциты CD3⁺HLA-DR⁺ (поздняя активация) снижены у пациентов, страдающих ПР, и повышаются на фоне терапии. Лимфоциты (CD4⁺CD25⁺CD127⁺) снижены у основной группы до лечения и повышаются на фоне терапии до уровня контрольной группы (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ТОПИЧЕСКИМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

| Показатель | Контроль (n = 18) | Больные с ПР до лечения (n = 37) | Больные с ПР после лечения ИГКС 6 мес. (n = 15) |
|---|------------------------|--|---|
| Количество лейкоцитов крови ($\times 10^9/\text{л}$) | 7,819 \pm 0,679 | 7,318 \pm 0,268 | 7,715 \pm 0,499 |
| Процент лимфоцитов % | 27,611 \pm 1,762 | 32,757 \pm 1,233 P = 0,032 U | 29,467 \pm 2,164 |
| Процент моноцитов % | 5,833 \pm 0,506 | 7,189 \pm 0,317 P = 0,039 U | 6,200 \pm 0,449 |
| Процент сегментоядерных нейтрофилов | 59,111 \pm 2,455 | 49,730 \pm 1,564 P = 0,002 U | 54,533 \pm 2,660 |
| Процент палочкоядерных нейтрофилов | 4,278 \pm 0,441 | 4,216 \pm 0,376 | 4,600 \pm 0,434 |
| Процент эозинофилов | 2,833 \pm 0,821 | 5,595 \pm 0,675 P = 0,001 U | 4,267 \pm 0,771 |
| Процент базофилов | 0,333 \pm 0,181 | 0,514 \pm 0,114 | 0,867 \pm 0,133 P ₁ = 0,008 U |
| Абсолютное количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | 2,006 \pm 0,112 | 2,368 \pm 0,110 | 2,210 \pm 0,147 |
| Абсолютное количество моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | 0,439 \pm 0,048 | 0,511 \pm 0,027 P = 0,025 WW | 0,465 \pm 0,035 |
| Абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | 5,389 \pm 0,618 | 4,430 \pm 0,201 | 5,045 \pm 0,475 |
| Активность фагоцитоза нейтрофилов | 56,778 \pm 2,027 | 53,647 \pm 2,568 P = 0,003 WW | 48,733 \pm 3,554 P ₁ = 0,013 U |
| Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов | 2,243 \pm 0,100 | | 1,821 \pm 0,155 P ₁ = 0,017 U |
| Соотношение (CD4/CD8) | 1,919 \pm 0,086 | 1,827 \pm 0,151 P = 0,011 WW | 2,144 \pm 0,224 |
| T-НК лимфоциты (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) отн. (%) | 3,854 \pm 0,975 | 5,589 \pm 0,622 P = 0,02 U | 2,989 \pm 0,810 |
| T-НК лимфоциты (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) абс. ($\times 10^6/\text{л}$) | 82,944 \pm 23,192 | 133,541 \pm 16,665 P = 0,013 U | 70,973 \pm 21,782 |
| T-лимфоциты CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ (поздняя активация) отн. (%) | 11,943 \pm 3,033 | 4,357 \pm 0,376 P = 0,004 U | 8,331 \pm 1,734 |
| T-лимфоциты CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ (поздняя активация) абс. ($\times 10^6/\text{л}$) | 224,500 \pm 52,448 | 98,541 \pm 9,123 P = 0,037 U | 160,940 \pm 30,828 |
| Лимфоциты (CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁻) отн. (%) | 94,099 \pm 1,124 | 95,620 \pm 0,730 (n = 33) | 92,322 \pm 1,245 |
| Лимфоциты (CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁻) абс. ($\times 10^6/\text{л}$) | 1611,944 \pm 164,907 | 1791,308 \pm 163,783 (n = 33) | 1564,867 \pm 144,788 |
| Лимфоциты (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻) отн. (%) | 3,241 \pm 0,614 | 1,714 \pm 0,166 (n = 33) P = 0,029 U | 3,181 \pm 1,252 |
| Лимфоциты (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻) абс. ($\times 10^6/\text{л}$) | 56,034 \pm 12,168 | 31,125 \pm 4,219 (n = 33) | 61,663 \pm 23,565 |

Примечание. P – статистически значимые различия между группами относительно здоровых лиц и группой больных до лечения.

P₁ – статистически значимые различия между группами относительно здоровых лиц и группой больных после лечения.

U, W, WW – критерии непараметрической статистики, примененные для оценки достоверности полученных результатов.

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т- КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ТОПИЧЕСКИМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

| Показатель | 1 | 2 | 3 |
|--|----------------------|---|--|
| | Контроль (n = 13) | Больные с ПР до лечения (n = 32) | Больные с ПР после лечения ИГКС 6 мес (n = 11) |
| Лимфоциты (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻) отн. (%) | 9,93±3,66 | 2,37±0,262 P _{1,2} = 0,037 U P _{1,2} = 0,005 WW | 13,027±4,84 P _{1,3} = 0,012 WW P _{2,3} = 0,002 U |
| Лимфоциты (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻) абс. (× 10 ⁶ /л) | 189,52±68,12 | 49,19±7,074 P _{1,2} = 0,00002 WW | 313,21±149,84 P _{2,3} = 0,024 U |

Примечание. P_{1,2} – статистически значимые различия между группами относительно здоровых лиц и группой больных до лечения.

P_{1,3} – статистически значимые различия между группами относительно здоровых лиц и группой больных после лечения.

P_{2,3} – статистически значимые различия между группами больных до начала и после лечения.

U, W, WW – критерии непараметрической статистики, примененные для оценки достоверности полученных результатов.

Было показано значительное снижение Treg клеток у пациентов, страдающих ПР до начала лечения. На фоне проводимой терапии наблюдалось восстановление уровня данных клеток до уровня здоровых лиц. Изменения уровня Treg были статистически значимы (табл. 2).

ПР – хроническое инфекционно-аллергическое заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Иммунологические нарушения при развитии данного заболевания являют собой избыточную активацию системы иммунитета и гиперответ на несущественные антигенные раздражители. Эозинофилия является основным патогенетическим звеном в развитии такого неконтролируемого воспаления, повышение эозинофилов периферической крови соотносится с литературными данными [5, 6, 11, 12]. Характерно небольшое снижение эозинофилов крови в ответ на лечение, в связи с чем данный показатель невозможно использовать в качестве индикатора эффективности. Напротив, уровень Т-регуляторных клеток показал высокую чувствительность к проводимой терапии и вполне пригоден для такой роли. Можно рекомендовать определение уровня Treg по мембранным рецепторам CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻ как относительно простой и недорогой метод контроля адекватности лечения.

Характерны разнонаправленные изменения уровня Treg с литературными данными по аллергической форме бронхиальной астмы [19]. В нашем исследовании было показано снижение уровня Treg у пациентов с ПР, в отличие от повышения уровня таких клеток у пациентов с аллергической формой астмы. На основании данных сведений патогенез ПР существенно различается с аллергией слизистых оболочек дыхательных путей. Данные изменения объединяют патогенез

ПР с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями [10].

Топические назальные ГКС, несмотря на низкую степень абсорбции, оказывают влияние на системный иммунитет, снижая уровень эозинофилии, повышая уровень Treg. Такое иммуномодулирующее действие может быть обусловлено уменьшением местных воспалительных явлений и снижением «нагрузки» медиаторами воспаления периферической крови. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов основной группы можно рассматривать как один из существенных факторов колонизации слизистой оболочки патогенами. В свою очередь снижение данного показателя на фоне терапии закономерно и указывает на возможное усугубление данного процесса.

При наблюдении нами не было зафиксировано ни одного случая клинических проявлений иммуносупрессии на фоне длительного применения топических стероидов интраназально, что согласуется с литературными данными о безопасности данной группы препаратов [1, 9, 18].

Список литературы

1. Козлов В.С. Роль и значение интраназальных кортикостероидов в лечении риносинуситов // Рос. Ринология. – 2003. – 3. – С. 20-24.
2. Ланцов А.А., Рязанцев С.В и соавт. Эпидемиология полипозных риносинуситов. – СПб.: РИА-АМИ, 1999. – 96 с.
3. Маянский, А.Н. Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразола: метод. рек. – Казань, 1979. – 11 с.
4. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. А.М. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. – 656 с.

5. Новиков Д.К. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 512 с.
6. Трофименко С.Л. Патогенез и клиника полипозного риносинусита // Вестн. Оториноларингологии. – 2010. – 4. – С 94-97.
7. Ali M.S., Wilson J.A., Bennett M., Pearson J.P. Mucin gene expression in nasal polyps // Biol. Trace Elem. Res. – 2005; 106: 117 – P. 139.
8. Bachert C., Geavert P. Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators // Allergy. – 1999. – Vol. 54. – P. 116-123.
9. Brannan M.D., Seiberling M., Culter M.D., Cuss F.M., Affrime M.B. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1996. – Vol. 97. – P. 198.
10. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005; 116: 949-59.
11. Coste A. Brugel L., Ma tre B., Boussat S., Papon J.F., Wingerstmann L., Peynègre R., Escudier E. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor // Eur. Respir J. – 2000; 15: 367-72.
12. Davidsson A. Hellquist H.B. The so-called ‘allergic’ nasal polyp // Otorhinolaryngol Relat Spec. – 1993. – 55: 30-35.
13. Gosepath J., Brieger J., Gletsou E., Mann W.J. Expression and localization of cyclooxygenases (Cox-1 and Cox-2) in nasal respiratory mucosa. Does Cox-2 play a key role in the immunology of nasal polyps? // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2004. – 14 (2). – P. 114-8.
14. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells // J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 203, N 7. – P. 1701-1711.
15. Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B., Homburger H.A. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis // Mayo Clin. Proc. – 1999; 74: 877-884.
16. Sacaguchi S., Sacaguchi N., Asano M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25) // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 1151-1164.
17. Sasaci Y., Sakai M., Miyazaki S., Higuma S., Shiozaki A., Saito S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases // Mol. Hum. Reprod. – 2004 – P. 347-353.
18. Schenkel E.J., Skonner D.R., Bronsky E.A., David Miller S., Pearlman David S., Rooklin A., Rosen J.P., Ruff M.E., Vandewalker M.L., Wanderer A., Damaraju C.V., Nolop K.B., and Mesarina-Wicki B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 22.
19. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation // J. Biol. Chem. – 2001; 276: 37672-37679.
20. Settipane G.A., Chafee F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 1977; 59: 17-21.
21. Shi H.Z., Li S., Xie X. F. Qin X.J., Qin X., Zhong X.N. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma // Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 172-178.

поступила в редакцию 07.02.2012

отправлена на доработку 12.02.2012

принята к печати 17.02.2012