

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КООПЕРАТИВНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ FoxP3, GATA-3, RAR-5 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Еремеева А.В., Нёма М.А.,  
Беденко А.С.

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия*

**Резюме.** В настоящем обзоре подробно рассматривается функциональная роль транскрипционных факторов лимфоцитов FoxP3, GATA-3, RAR-5 и их кооперативных взаимодействий. Преобладание одного из данных факторов приводит к выработке соответствующих цитокинов Т- и В-лимфоцитами и последующему изменению их функций, что приводит к развитию определенного типа воспаления и характерной симптоматики. Изучение FoxP3, GATA-3 и RAR-5 важно для понимания патогенетических механизмов различных патологических процессов, в частности воспалительных заболеваний легких (бронхиальной астмы), поиска и разработки новых методов лечения этих патологий. Несмотря на внимание к этому вопросу во многих странах, до сих пор нет однозначного мнения о механизмах кооперативных взаимодействий транскрипционных факторов FoxP3, GATA-3 и RAR-5. В статье излагаются современные, порой диаметрально противоположные, взгляды на данную проблему. В частности, подробно освещается регуляция экспрессии FoxP3, межмолекулярные взаимодействия, влияющие на выработку RAR-5, а также рассматриваются возможные косвенные взаимодействия этих транскрипционных факторов через реализацию функций GATA-3 и STAT6.

*Ключевые слова:* FoxP3, GATA-3, RAR-5, STAT6, бронхиальная астма

## **Адрес для переписки:**

*Еремеева Анна Викторовна  
аспирант кафедры госпитальной терапии  
имени академика М.В. Чернуцкого СПбГМУ  
имени академика И.П. Павлова, врач-терапевт  
СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 109»  
192284, Россия, Санкт-Петербург, Дунайский пр.,  
48, к. 1, кв. 243.  
Тел.: 8 (812) 772-23-67.  
E-mail: annaeremeeva@list.ru*

## **Авторы:**

*Минеев В.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной  
терапии имени академика М.В. Чернуцкого  
Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург  
Сорокина Л.Н. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной  
терапии имени академика М.В. Чернуцкого  
Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург  
Еремеева А.В. — аспирант кафедры госпитальной  
терапии имени академика М.В. Чернуцкого  
Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург  
Нёма М.А. — аспирант кафедры госпитальной терапии  
имени академика М.В. Чернуцкого  
Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург  
Беденко А.С. — студентка 5 курса, Санкт-  
Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»,  
Санкт-Петербург*

*Поступила 22.02.2013*

*Принята к печати 04.03.2013*

# TRANSCRIPTIONAL FACTORS FoxP3, GATA-3, PAX-5 AND THEIR COOPERATIVE INTERACTIONS IN BRONCHIAL ASTHMA

Mineev V.N., Sorokina L.N., Ereemeeva A.V., Nyoma M.A.,  
Bedenko A.S.

*St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** The review article summarizes current information about transcriptional factors FoxP3, GATA-3, PAX-5 and their cooperative interactions. Predomination of one of these factors leads to production of corresponding cytokines and appropriate changes in T and B cell functions, thus causing development of different inflammatory events and typical symptoms. Focusing the discussion on FoxP3, GATA-3 and PAX-5 is essential for understanding pathogenesis of inflammatory lung diseases, in particular, bronchial asthma. The data obtained will be helpful in development of novel therapeutic strategies. Mechanisms of cooperative interactions of FoxP3, GATA-3 and PAX-5, generally, remain poorly understood. In this article, we present modern, sometimes, controversial views on this issue. In particular, we are discussing regulation of FoxP3 expression, molecular interactions affecting production of PAX-5 factor, as well as addressing possible indirect interactions between these transcription factors *via* implementing GATA-3 and STAT6 functions. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 4, pp 303-312)

*Keywords: FoxP3, GATA-3, PAX-5, STAT6, bronchial asthma*

---

**Address for correspondence:**

Ereemeeva Anna V.  
PhD Candidate, Department of Hospital Therapy,  
St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University  
192284, Russian Federation, St. Petersburg,  
Dunaisky pr., 48, bldg 1, apt 243.  
Phone: 7 (812) 772-23-67.  
E-mail: annaeremeeva@list.ru

---

**Authors:**

Mineev V.N., PhD, MD (Medicine), Professor,  
M.V. Chernorutsky Department of Hospital Therapy,  
St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University,  
St. Petersburg

Sorokina L.N., PhD, MD (Medicine), Assistant  
Professor, M.V. Chernorutsky Department of Hospital  
Therapy, St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical  
University, St. Petersburg

Ereemeeva A.V., PhD Candidate, M.V. Chernorutsky  
Department of Hospital Therapy, St. Petersburg State  
I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg

Nyoma M.A., PhD Candidate, M.V. Chernorutsky  
Department of Hospital Therapy, St. Petersburg State  
I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg

Bedenko A.S., Student, St. Petersburg State I.P. Pavlov  
Medical University, St. Petersburg

Received 22.02.2013

Accepted 04.03.2013

В настоящее время не вызывает сомнения важнейшая роль лимфоцитов в развитии патологических процессов и реализации иммунного ответа. Известно несколько разновидностей этих клеток и активно ведутся работы по изучению их взаимодействий между собой. Один из ключевых механизмов регуляции этого процесса основан на выработке специфических веществ – цитокинов – и реализации функций транскрипционных факторов лимфоцитов. Наш обзор посвящен транскрипционному фактору FoxP3, специфическому маркеру регуляторных Т-лимфоцитов, и его кооперации с другими транскрипционными факторами, играющими роль в клеточной сигнализации, а также В-лимфоцитам и их ключевым внутриклеточным системам.

#### Транскрипционные факторы FoxP

FoxP-гены относятся к семейству Fox, включающему множество групп транскрипционных факторов, объединенных общим ДНК-связывающим доменом forkhead [28]. Представители этого семейства принимают участие в различных биологических процессах. Так, подсемейство forkhead box O1 (FoxO) выявляется в гранулезных клетках на разных стадиях развития фолликула [45], а факторы FoxF и FoxH – активные участники развития мезодермы [8].

FoxP-транскрипционные факторы имеют forkhead-домен, а также цинковый домен (zinc finger domain) и лейциновый компонент (leucine zipper motif), регулирующие связывание с ДНК и транскрипционную активность посредством гомо- и гетеродимеризации [32].

В настоящий момент известно о четырех представителях данного подсемейства: FoxP1, FoxP2, FoxP3 и FoxP4. Считается, что FoxP1, 2, 4 регулируют основные звенья развития некоторых тканей, в частности легочной, сердечной, мозговой, тимуса и кишечника. FoxP1 встречается в сосудистой эндотелии легких [32], выявляется в миокарде и эндокарде развивающегося сердца и участвует в пролиферации миоцитов [59]. Экспрессия FoxP4 наблюдается в развивающейся легочной, нервной ткани, а также ткани кишечника [59], а ген FoxP2 считается «ответственным» за некоторые нарушения речи [29] и наряду с FoxP1 и FoxP4 экспрессируется в эпителии развивающегося кишечника [32] (рис. 1).

FoxP3, в отличие от других представителей подсемейства, специфичен только для клеток иммунной системы и выявляется в CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>CD25<sup>+</sup> тимоцитах, а также необходим для дифференцировки и последующей реализации функций CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-регуляторных клеток (Treg) [61]. В то же время имеются данные о кратковременной экспрессии FoxP3 в эффекторных Т-клетках,

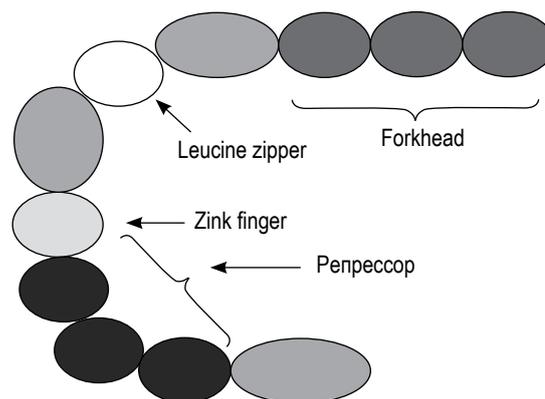


Рисунок 1. Структура транскрипционного фактора FoxP3\*

уровень которой несопоставимо меньше по сравнению с Treg [9].

#### Регуляторные Т-лимфоциты

Выделяют два подтипа Treg: nTreg (natural), вырабатываемые в тимусе, iTreg (induced), или aTreg (adaptive), экспрессируемые на периферии [33]. Treg играют важнейшую роль в предотвращении аутоиммунных заболеваний посредством исключения аутоагрессии. В частности, в настоящий момент не вызывает сомнения, что мутация в гене FoxP3 приводит к возникновению IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy syndrome, X-linked syndrome), редкой патологии, проявляющейся множественными нарушениями иммунной регуляции [43].

#### Транскрипционный фактор FoxP3 и Treg при патологических процессах

Также активно изучается экспрессия FoxP3 и изменение числа Treg при других заболеваниях. Считается, что регуляторные Т-клетки тормозят противоопухолевый ответ, тем самым, вызывая прогрессию онкологических заболеваний. Так, было выявлено избыточное количество Treg у больных гепатоцеллюлярной карциномой, раком груди, яичника [40]. Группой Schwarzer et al. было установлено, что обнаружение у пациентов с почечной карциномой внутриопухолевых FoxP3 клеток и большого числа Treg в периферической крови свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [49]. В то же время при тяжелой апластической анемии, рассеянном склерозе и меланоме отмечалось снижение количества регуляторных Т-лимфоцитов [37].

Особый интерес представляет уровень FoxP3 при аллергической и пульмонологической патологии. Имеются данные о несомненно важной роли регуляторных Т-клеток в патогенезе аллергических реакций. Так, у мышей, склонных к аллергии, выявляется большое число Treg в смывах из бронхиального дерева. Там же обнаружен вы-

сокий уровень соответствующих цитокинов – IL-10 и TGF- $\beta$  [22].

Доказано, что местная пролиферация Treg необходима для периферического кожного иммунного ответа. В лабораторных исследованиях было выявлено присутствие CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-клеток в дерме кожи при воспалительных процессах, в частности атопическом дерматите [23], а также их участие в патогенезе аллергического ринита [26]. Так, Shirasaki et al. было выявлено повышенное содержание FoxP3 клеток в смывах со слизистой носа у людей, страдающих аллергическим ринитом, по сравнению со здоровыми [49].

Противоречивые данные получены относительно экспрессии FoxP3 при бронхиальной астме. Так, исследования Lee et al. показали наличие большего количества FoxP3 клеток у детей с тяжелыми формами бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с более легким течением заболевания [30]. В то же время, по данным Vale-Pereira et al., уровень FoxP3 оказался значительно выше у здоровых людей, чем у больных бронхиальной астмой [55].

В ходе изучения Smyth et al. патологических процессов, имеющих место при ХОБЛ, наблюдалось большее количество Treg клеток в смывах из дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими лицами. Число Treg было связано с числом пачка/лет, но не зависело от состояния функции легких [51]. В другом исследовании также была выявлена высокая экспрессия FoxP3 в крупных дыхательных путях курильщиков с наличием и в отсутствие ХОБЛ, а также сниженное число FoxP3-положительных клеток в мелких дыхательных путях у людей с ХОБЛ, что коррелировало с уровнем ограничения воздушного потока [26]. С этими результатами согласуются данные, полученные в исследовании Plumb et al., согласно которому у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести выявляется увеличение числа регуляторных T-лимфоцитов в паренхиме легочной ткани [45]. В то же время было выявлено увеличение числа FoxP3<sup>+</sup>Tregs у больных ХОБЛ на фоне терапии сальметеролом и флутиказоном [62].

При других заболеваниях легких, в частности при пневмококковой пневмонии у мышей, обнаруживалось большое количество TGF- $\beta$ , что косвенно свидетельствует о возраставшем числе FoxP3 регуляторных T-клеток [38]. Также высокий уровень CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-лимфоцитов выявлялся на ранних стадиях заболевания силикозом, в то время как на поздних этапах отмечалось снижение числа рассматриваемых нами клеток [31].

#### Структура FoxP3

На сегодняшний день достоверно известно о наличии специфических участков – CNS

(conserved non-coding DNA sequence) – в структуре FoxP3. Предполагается, что они содержат информацию, регулирующую основные функции FoxP3. Доказано, что каждый из них отвечает за выполнение определенной функции. Так, CNS1 регулирует дифференцировку регуляторных T-клеток и содержит TGF- $\beta$ –NFAT-связывающий компонент. CNS2 регулирует экспрессию FoxP3 в развивающихся Treg. CNS3 связывается с Rel-белками и влияет на возрастание количества T-регуляторных клеток в тимусе [63].

Однако в то же время до сих пор не существует точного представления о структуре гена FoxP3. Сейчас известно о существовании двух изоформ FoxP3, различающихся в области экзона 2. Именно экзону 2, а также экзону 7 отводилась ключевая роль в подавлении транскрипции, так как ранее дефекты этих участков были выявлены при IPЕХ. Предполагалось, что удаление данных областей приведет к значимому изменению активности FoxP3. Несмотря на эти гипотезы, по данным группы Smith, удаление 2 и 7 экзонов не оказывало влияния на функцию FoxP3 [50]. В настоящий момент изучение структуры FoxP3 продолжается.

#### Реализация функции регуляторных T-клеток

Согласно современным научным представлениям, реализация функций лимфоцитов осуществляется за счет выработки определенных цитокинов. Регуляторные T-клетки характеризуются экспрессией IL-10, TGF- $\beta$  и IL-35 [7]. Установлено, что под воздействием аллергена Treg не только начинают вырабатывать IL-10, но также стимулируют его выработку другими клетками [61]. В то же время группа Chen et al. получила данные, согласно которым IL-10 не способен вызывать выработку FoxP3 [17].

Показано, что FoxP3 клетки подавляют воспаление в легочной ткани, индуцированное Th17: обнаружена негативная корреляция между числом FoxP3Tregs в периферической крови и уровнем IL-17 при воспалительных процессах [24, 27, 62]. Кроме того, они ингибируют дифференцировку наивных T-клеток в Th2, однако, несмотря на это, регуляторные T-клетки оказались неспособны блокировать воспалительные процессы, вызванные зрелыми Th2 [24].

Имеются противоречивые данные о влиянии регуляторных T-клеток на выработку цитокинов другими лимфоцитами. Так, в опытах Faustino CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-клетки не подавляли секрецию IL-4 и IL-5 T-клетками [22]. Однако, согласно данным 2003 года, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T-клетки способны подавлять выработку цитокинов Th1 и Th2 [11]. В то же время, несмотря на обширную инфильтрацию Treg клетками, при аллергических процессах у мышей наблюдался

Th2-ассоциированный ответ. Предположительно, это было вызвано тем, что FoxP3<sup>+</sup>-положительные Treg не подавляли секрецию цитокинов Т-хелперов 2 типа FoxP3-негативными CD4<sup>+</sup>Т-клетками, а ингибировали пролиферацию этих клеток. Таким образом, аллергическое воспаление усиливает инфильтрацию дыхательных путей Treg, что подавляет пролиферацию Т-клеток, но не продукцию цитокинов Th2 [22].

В работе Fangwei Liu изучалась роль регуляторных Т-клеток при силикозах у мышей. На ранних стадиях высокий уровень IL-2 был выявлен как в группе с искусственно уменьшенным количеством Treg, так и в группе с индуцированным фиброзом. В то же время на более поздних стадиях заболевания в группе с силикозом количество IL-2 снижалось, а во второй группе уровни IL-2 и IFN $\gamma$  оставались высокими. Эти наблюдения позволили предположить, что CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клетки ограничивают Th1-ответ на ранних стадиях легочного воспаления, усиливая соотношение Th1/Th2 в сторону Th2 [31].

Кроме воздействия на Т-хелперы 1 и 2 типов, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>Treg клетки обладают способностью подавлять пролиферацию клеток памяти легочной ткани, деятельность натуральных киллеров, продукцию антител В-лимфоцитами, созревание дендритных клеток [22].

#### **Регуляция экспрессии FoxP3**

Несмотря на активное изучение регуляции экспрессии FoxP3, до сих пор не существует однозначной схемы, описывающей этот процесс. Эти трудности могут быть связаны с тем, что в настоящий момент известно о способности FoxP3 участвовать в регуляции примерно 700 генов, около 70 из которых непосредственно контролируются FoxP3 [9].

Как же регулируется выработка FoxP3? Согласно современным научным представлениям, одним из ключевых регуляторов данного процесса является TCR (рецептор Т-клеток). Так, Chen et al. было установлено, что Treg дифференцируются посредством стимуляции Т-клеточного рецептора и TGF- $\beta$  [17]. В ходе лабораторных исследований было обнаружено, что активация именно этих путей в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> клетке-предшественнике приводит к экспрессии гена FoxP3, однако также была выявлена неспособность этих факторов влиять на выработку FoxP3 отдельно друг от друга.

Возможно, одним из промежуточных звеньев цепи TCR-FoxP3 является фактор NFAT. В настоящий момент нет единого мнения о степени его значимости в экспрессии FoxP3. Предполагается, что NFAT оказывает симулирующее действие на выработку FoxP3 [59], однако также нельзя исключить отсутствие связи между ними [12].

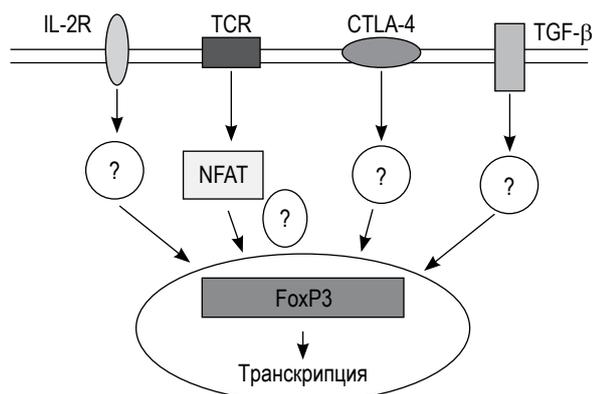
Кроме того, установлено, что TGF- $\beta$  реализует свою роль в экспрессии FoxP3 совместно с IL-2, а уровень FoxP3 непосредственно коррелирует с уровнем TGF- $\beta$  [17]. Также интерес представляет способность клеток формировать два Т-клеточных рецептора с последующим увеличением количества FoxP3 [52].

Еще один путь регуляции реализуется через TLRs (toll-like receptors) – обширную группу сходных по строению рецепторов, широко представленных в клетках иммунной системы и играющих важную роль в развитии иммунного ответа [46]. Считается, что они обладают способностью обнаруживать бактериальную инфекцию. Именно за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов реализуется TLR-индуцированный Т-клеточный ответ [43]. По данным группы Saraalho, чаще всего в Tregs встречается тип TLR-5 [15], с которым напрямую взаимодействуют бактериальные антигены, вызывая повышенную экспрессию FoxP3<sup>+</sup>.

Кроме того, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клетки экспрессируют CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, играющий важную роль в патогенезе аутоиммунного тиреоидита [54]. Согласно современным научным представлениям, CTLA-4-дефицитные клетки не способны к экспрессии FoxP3 в присутствии TGF- $\beta$ . Скорее всего, действие этого фактора реализуется не напрямую, так как у мышей с искусственно удаленным CTLA-4 сохранялись ингибирующие свойства регуляторных Т-клеток.

Также активно изучаются другие возможные пути регуляции экспрессии FoxP3. Например, RelA является коактиватором выработки генов CD25. Для реализации его функций необходимо взаимодействие с промотором CD25, содержащего FoxP3-связывающий сайт, при участии белка kB, что усиливает экспрессию CD25 [14]. Еще один механизм регуляции трансформации клеток-предшественников в регуляторные Т-лимфоциты реализуется через IFN $\gamma$ . В опытах было выявлено, что при воздействии на CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> клетки IFN $\gamma$  происходит их превращение в CD4<sup>+</sup>Tregs и усиление экспрессии FoxP3<sup>+</sup> как у мышей, так и в человеческих клетках [57].

IL-2R и IL-2 необходимы для дифференцировки регуляторных Т-клеток в тимусе и усиления активности регуляторных Т-клеток [39]. Пока точные механизмы этого процесса до конца не ясны, однако описана способность IL-2R оказывать супрессивное действие на периферии [18]. В то же время в работе Guoyan Cheng показано, что для эффективной IL-2R-зависимой активации Treg также нужно присутствие STAT5 и его минимальная активность [19]. Соответственно, активация FoxP3 также может происходить



**Рисунок 2. Основные способы регуляции экспрессии FoxP3<sup>+</sup>: IL-2R, TCR, CTLA-4, TGF-β**

**Примечание.** Промежуточные взаимодействия до сих пор не установлены.

под воздействием STAT5-связанных цитокинов: не только IL-2, но и IL-7, IL-15 (рис. 2).

Интересные данные были получены при исследовании ингибитора Id3. Id3 относится к семейству Id (inhibitors of DNA binding). Кофакторы этого семейства не имеют ДНК-связывающих доменов, однако, могут связываться с транскрипционными факторами, угнетая их возможность взаимодействовать с ДНК. Установлено, что удаление Id3 вызывает нарушение функций регуляторных Т-клеток, так как, скорее всего, Id3 необходим для устранения подавляющего влияния транскрипционного фактора GATA-3 на промотор гена FoxP3. GATA-3, ключевой транскрипционный фактор Th2, подавляет экспрессию FoxP3 именно путем непосредственного связывания с промотором [34].

Кроме того, при дефектах Id3 возрастало количество Th17. Возможно, это происходило за счет способности FoxP3 ингибировать ROR $\gamma$ t (retinoid-related orphan гесептор) — один из ключевых факторов дифференцировки Th17 [35].

Как известно, воспалительный ответ представляет собой тонкую систему межклеточных взаимодействий со сложными внутренними связями. Обсуждая эти процессы, нельзя не упомянуть В-лимфоциты, способные трансформироваться в плазматические клетки и клетки памяти. В работе Jaffar et al. изучалось взаимное влияние регуляторных Т-клеток, В-лимфоцитов и Th17. Согласно полученным данным, Treg блокируют воспаление в легочной ткани, вызванное Th17, а также снижают приток В-лимфоцитов к месту воспаления [27].

#### **Основные транскрипционные факторы В-лимфоцитов и их взаимодействия**

Как же регулируется деятельность В-лимфоцитов? Одним из главных транскрипционных факторов В-лимфоцитов является PAX-5, принадлежащий к семейству PAX (paired

box). PAX-5 был обнаружен в пре-В-лимфоцитах, про-В-лимфоцитах и в зрелых В-клетках, однако не определялся в плазмочитах [10]. PAX-5 выполняет две основные функции: определяет приверженность предшественников В-клеток своей линии дифференцировки, подавляя экспрессию несвойственных В-лимфоидному росту генов, и активирует специфичные для В-клеток гены [5, 13]. В процессе реализации своих функций PAX-5 взаимодействует с другими транскрипционными факторами. Например, фактор E2A, чье связывание с промотором гена FoxP3 необходимо для его активации под воздействием TGF- $\beta$  [35], также необходим для транскрипции генов, контролируемых PAX-5 [53].

Во вторичных лимфоидных органах, где В-лимфоциты, активированные антигенами, пролиферируют и формируют «зародышевые центры». В этих центрах активно работает AID (activation-induced cytidine deaminase) [41], который имеет в своей структуре участки для связывания PAX-5 и E2A. Причем количество E2A и транскриптов PAX-5 увеличивается при активации В-клеток, а активность этих транскрипционных факторов ведет к усилению экспрессии AID [25].

Однако действие E2A и PAX-5 ограничивается еще одной молекулой — Id2, принадлежащей к уже обсуждавшемуся нами семейству Id-белков. Кофактор Id2 может угнетать активность транскрипционного фактора E2A, влияя тем самым на дифференцировку клеток во время гемопоэза [13], а также подавлять активность PAX-5, связываясь с его парным доменом и вызывая диссоциацию связи PAX-5 с ДНК [47]. Количественное соотношение Id2, E2A и PAX-5 является элементом регуляции экспрессии AID [13]. Кроме того, еще одним возможным звеном регуляции PAX-5 является фермент APEX (APE/Ref-1). Предполагается, что он обладает способностью получать сигнал от поверхностной молекулы CD40 при стимуляции В-лимфоцитов и восстанавливать PAX-5, индуцируя его транскрипционную активность [36].

Также, говоря о В-лимфоцитах, нельзя не упомянуть о транскрипционном факторе STAT6, необходимом для экспрессии гена CD23 — рецептора IgE на поверхности В-лимфоцитов [56]. Visan I.A. в работе, посвященной изучению функциям и регуляции синтеза изоформ CD23, показывает, что PAX-5 усиливает транскрипцию CD23a, и, действуя вместе со STAT6, эти два фактора вызывают рост экспрессии мРНК CD23a в большей степени, чем по отдельности. Наличие отрицательной значимой корреляции между количеством белка STAT6 и мРНК PAX-5 позволяет предположить, что STAT6 способен угнетать транскрипцию фактора PAX-5 [2, 3] (рис. 3).

С другой стороны, можно предположить, что STAT6 регулирует и транскрипцию фактора E2A. Cavalcanti E. et al. показали, что в CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах при почечно-клеточном раке отмечается снижение не только уровня фактора STAT6, но и кофактора Id2 [16]. Также было выявлено утяжеление проявлений БА у больных с высокими уровнями экспрессии STAT6. Возможно, это явление опосредовано через угнетение PAX-5 путем активации транскрипции Id2 и угнетения – E2A.

На сегодняшний день нет данных о существовании транскрипционного фактора, одновременно регулирующего деятельность регуляторных Т-клеток и В-лимфоцитов. Известно, что некоторые белковые молекулы участвуют в ранних стадиях дифференцировки лимфоцитов, определяя их принадлежность соответствующему типу. Таким образом, на текущий момент можно говорить о существовании сложных цепных взаимодействий, активируемых деятельностью специфических транскрипционных факторов. В рамках нашего обзора представляют интерес косвенные взаимодействия STAT6 и FoxP3. Как уже упоминалось ранее, GATA-3 ингибирует экспрессию FoxP3<sup>+</sup> [34], а IFN $\gamma$  необходим для созревания регуляторных Т-клеток [38]. STAT6 играет важнейшую роль в IL-4-зависимом пути регуляции синтеза IFN $\gamma$  в Th1 [20]. Исследования показали, что связывание IL-4 рецептора ведет к активации STAT6 в Th1,

процессу необходимому для IL-4-зависимого ингибирования IFN $\gamma$  и последующей активации GATA-3 [4, 21]. Предполагается, что ингибирование происходит за счет способности STAT6 и STAT6-индуцированных факторов негативно влиять на транскрипцию гена IFN $\gamma$ , в связи с чем представляется закономерным выявление повышения экспрессии STAT6 у больных аллергической бронхиальной астмой [1, 6].

Таким образом, в реализации иммунного ответа участвует сложная сеть межклеточных взаимодействий, существующая благодаря системе транскрипционных факторов и кофакторов. Несмотря на активное исследование данного вопроса, многие аспекты этих взаимодействий до сих пор не ясны. Нарушение тонких механизмов может лежать в основе развития множества соматических патологий. Дальнейшее изучение и проверка этих предполагаемых взаимодействий позволят анализировать патогенез БА на новом уровне, что может выразиться в открытии новых лекарственных мишеней.

Работа выполнена с использованием средств гранта ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» «Исследование новых патогенетических путей бронхиальной астмы: роль сети факторов лимфоцитов E2A, ID2, APE/REF-1 в регуляции транскрипционного фактора PAX-5 и фермента AID».

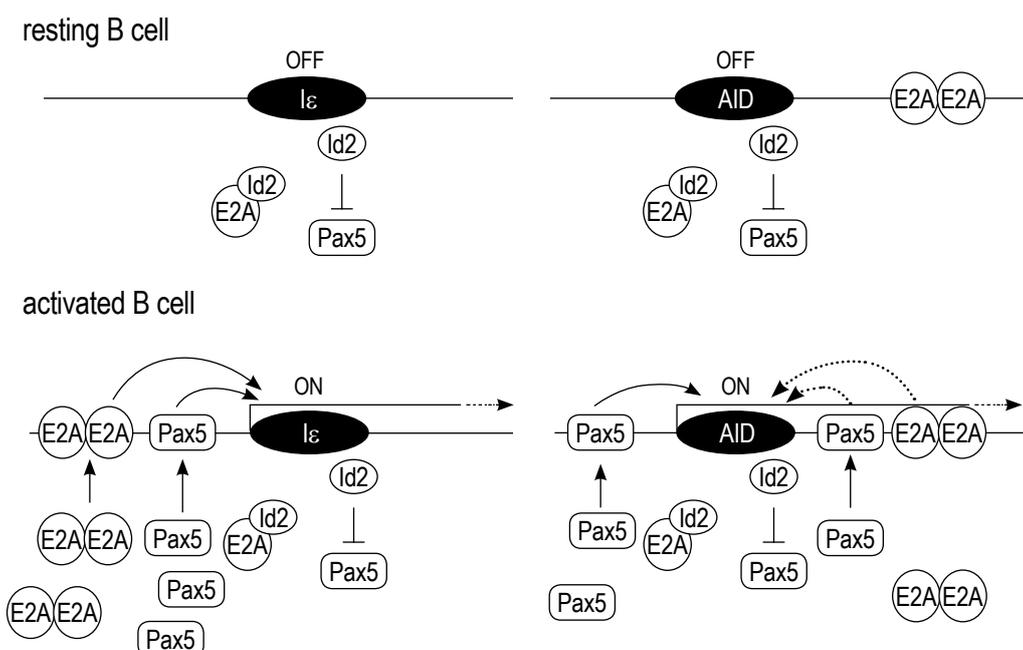


Рисунок 3. Регуляция экспрессии генов AID и IgE транскрипционными факторами E2A, PAX-5 и кофактором Id2 [25]

## Список литературы

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови у больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 405-410.
2. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 177-184.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Иванов В.А., Липкин Г.И. Роль транскрипционного фактора PAX-5 в патогенезе бронхиальной астмы // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 347-352.
4. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1-2. – С. 21-28.
5. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Иванов В.А., Липкин Г.И. Роль транскрипционного фактора PAX-5 в иммунологических процессах // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 569-580.
6. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. – СПб.: ВВМ, 2010. – 120 с.

Ссылки 7-63 см. в References (стр. 310-312). See References for numbers 7-63 at pp. 310-312.

## References

1. Mineev V.N., Sorokina L.N. Ekspressiya STAT6 v limfotsitakh perifericheskoy krovi u bol'nykh bronkhial'noy astmoy // [STAT6 expression in asthmatic peripheral lymphocytes]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2007, vol. 9, no. 4-5, pp. 405-410.
2. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nioma M.A. Vliyaniye IL4 na aktivnost' transkriptsionnogo faktora STAT6 v limfotsitakh perifericheskoy krovi bol'nykh bronkhial'noy astmoy [IL4 impacts on STAT6 activity in asthmatic peripheral lymphocytes]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 2-3, pp. 177-184.
3. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Ivanov V.A., Lipkin G.I. Rol' transkriptsionnogo faktora PAX-5 v patogeneze bronkhial'noy astmy [Transcriptional factor PAX-5 in bronchial asthma pathogenesis]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 4-5, pp. 347-352.
4. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nioma M.A., Trofimov V.N. Ekspressiya transkriptsionnogo faktora GATA-3 v limfotsitakh perifericheskoy krovi bol'nykh bronkhial'noy astmoy [GATA-3 expression in asthmatic peripheral lymphocytes]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2010, vol. 12, no. 1-2, pp. 21-28.
5. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nioma M.A., Ivanov V.A., Lipkin G.I. Rol' transkriptsionnogo faktora PAX-5 v immunologicheskikh protsessakh [Transcriptional factor PAX-5 in immunological processes pathogenesis]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2011, vol. 13, no. 6, pp. 569-580.
6. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.N. Fundamental'nye i klinicheskie aspekty JAK-STAT-signalizatsii [JAK-STAT signaling pathway]. *St. Petersburg, VVM*, 2010. 120 p.
7. Akdis M., Verhagen J., Taylor A., Karamloo F., Karagiannidis C., Cramer R., Thunberg S., Deniz G., Valenta R., Fiebig H., Kegel C., Disch R., Schmidt-Weber C.B., Blaser K., Akdis C.A. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med.*, 2004, vol. 199, no. 11, pp. 1567-1575.
8. Amin N.M., Shi H., Liu J. The FoxF/FoxC factor LET-381 directly regulates both cell fate specification and cell differentiation in *C. elegans* mesoderm development. *Development*, 2010, vol. 137, iss. 9, pp. 1451-1460.
9. Vacchetta R., Gambineri E., Roncarolo M.G. Role of regulatory T cells and FoxP3 in human diseases, *Allergy Clin. Immunol.*, 2007, vol. 120, iss. 2, pp. 227-235.
10. Barberis A., Widenhorn K., Vitelli L., Busslinger M. A novel B-cell lineage-specific transcription factor present at early but not late stages of differentiation. *Genes Dev.*, 1990, vol. 4, no. 5, pp. 849-859.
11. Bellinghausen I., Klostermann B., Knop J., Saloga J. Human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress Th1 and Th2 cytokine production. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, vol. 111, iss. 4, pp. 862-868.
12. Bopp T., Palmethofer A., Serfling E., Heib V., Schmitt S., Richter C., Klein M., Schild H., Schmitt E., Stassen M. NFATc2 and NFATc3 transcription factors play a crucial role in suppression of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, no. 2, pp. 181-187.
13. Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 22, pp. 55-79.
14. Camperio C., Caristi S., Fanelli G., Soligo M., Del Porto P., Piccolella E. Forkhead transcription factor FoxP3 upregulates CD25 expression through cooperation with RelA/NF-κB. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10.
15. Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D., Zelenay S., Haury M., Demengeot J. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 197, no. 4, pp. 403-411.

16. Cavalcanti E., Gigante M., Mancini V., Battaglia M., Ditunno P., Capobianco C., Cincione R.I., Selvaggi F.P., Herr W., Storkus W.J., Gesualdo L., Ranieri E. JAK3/STAT5/6 Pathway Alterations Are Associated with Immune Deviation in CD8<sup>+</sup>T Cells in Renal Cell Carcinoma. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010, vol. 2010, article ID 935764, p. 13.
17. Chen W., Jin W., Hardegen N., Lei K., Li L., Marinos N., McGrady G., Wahl S.M. Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF- $\beta$  induction of transcription factor FoxP3. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 198, no. 12, pp. 1875-1886.
18. Cheng G., Yu A., Dee M.J., Malek T.R. IL-2R signaling is essential for functional maturation of regulatory T cells during thymic development. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 4, pp. 1567-1575.
19. Cheng G., Yu A., Malek T.R. T cell tolerance and the multi-functional role of IL-2R signaling in T regulatory cells. *Immunol. Rev.*, 2011, vol. 241, iss. 1, pp. 63-76.
20. Christodoulopoulos P., Cameron L., Nakamura Y., Lemièrre C., Muro S., Dugas M., Boulet L.P., Laviolette M., Olivenstein R., Hamid Q. Th2 cytokine-associated transcription factors in atopic and nonatopic asthma: evidence for differential signal transducer and activator of transcription 6 expression. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, vol. 107, no. 4, pp. 586-591.
21. Farrar D.J., Asnagli H., Murphy K.M. T helper subset development: roles of instruction, selection, and transcription. *J. Clin. Invest.*, 2002, vol. 109, iss. 4, pp. 431-435.
22. Faustino L., Mucida D., Keller A.C., Demengeot J., Bortoluci K., Sardinha L.R., Takenaka M.K., Basso A.S., Caetano Faria A.M., Russo M. Regulatory T cells accumulate in the lung allergic inflammation and efficiently suppress T cell proliferation but not Th2 cytokine production. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, vol. 2012, article ID 721817, p. 13.
23. Fyhrquist N., Lehtimäki S., Lahl K., Savinko T., Lappeteläinen A.M., Sparwasser T., Wolff H., Lauerma A., Alenius H. FoxP3<sup>+</sup> cells control Th2 responses in a murine model of atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, vol. 132, iss. 6, pp. 1672-1680.
24. Girtsman T., Jaffar Z., Ferrini M., Shaw P., Roberts K. Natural FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells inhibit Th2 polarization but are biased toward suppression of Th17-driven lung inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, vol. 88, no. 3, pp. 537-546.
25. Gonda H., Sugai M., Nambu Y., Katakai T., Agata Y., Mori K.J., Yokota Y., Shimizu A. The balance between Pax5 and Id2 activities is the key to AID gene expression. *J. Exp. Med.* 2003, vol. 198, no. 9, pp. 1427-1437.
26. Isajevs S., Taivans I., Strazda G., Kopeika U., Bukovskis M., Gordjusina V., Kratovska A. Decreased FoxP3<sup>+</sup> expression in small airways of smokers with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, iss. 1, pp. 61-67.
27. Jaffar Z., Ferrini M.E., Girtsman T.A., Roberts K. Antigen-specific Treg regulate Th17-mediated lung neutrophilic inflammation, B cell recruitment and polymeric IgA and IgM levels in the airways. *Eur. J. Immunol.*, 2009, vol. 39, iss. 12, pp. 3307-3314.
28. Kaufmann E., Knochel W. Five years on the wings of fork head. *Mech. Dev.*, 1996, vol. 57, iss. 1, pp. 3-20.
29. Lai C.S., Fisher S.E., Hurst J.A., Vargha-Khadem F., Monaco A.P. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 2001, vol. 413, no. 6855, pp. 519-523.
30. Lee J.H., Yu H.H., Wang L.C., Lin Y.-T., Chiang B.-L. The levels of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 148, iss. 1, pp. 53-63.
31. Liu F., Liu J., Weng D., Chen Y., Song L., He Q., Chen J. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells depletion may attenuate the development of silica-induced lung fibrosis in mice. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 11.
32. Lu M.M., Li S., Yang H., Morrisey E.E. FoxP4: a novel member of the FoxP subfamily of winged-helix genes co-expressed with FoxP1 and FoxP2 in pulmonary and gut tissues. *Mech. Dev.*, 2002, vol. 119, suppl. 1, pp. 197-202.
33. Maggi E., Cosmi L., Liotta F., Romagnani P., Romagnani S., Annunziato F. Thymic regulatory T cells. *Autoimmun. Rev.*, 2005, vol. 4, iss. 8, pp. 579-586.
34. Mantel P.Y., Kuipers H., Boyman O., Rhyner C., Ouaked N., Ruckert B., Karagiannidis C., Lambrecht B.N., Hendriks R.W., Cramer R., Akdis C.A., Blaser K., Schmidt-Weber C.B. GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF- $\beta$ 1-induced FoxP3 expression and the formation of regulatory T cells. *PLoS Biol.*, 2007, vol. 5, no. 12.
35. Maruyama T., Li J., Vaquer J.P., Konkel J.E., Wang W., Zhang B., Zhang P., Zamarron B.F., Yu D., Wu Y., Zhuang Y., Gutkind J.S., Chen W. Control of the differentiation of regulatory T cells and Th17 cells by the DNA-binding inhibitor Id3. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 86-95.
36. Merluzzi S., Moretti M., Altamura S., Zwollo P., Sigvardsson M., Vitale G., Pucillo C. CD40 stimulation induces Pax5/BSAP and EBF activation through a APE/Ref-1-dependent redox mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 3, pp. 1777-1786.
37. Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S., Qu X., Berglund A.E., Lloyd M.C., Schell M.J., Sondak V.K., Weber J.S., Mule J.J. 12-chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? *Sci. Rep.*, 2012, vol. 2, no. 765.
38. Neill D.R., Fernandes V.E., Wisby L., Haynes A.R., Ferreira D.M., Laher A., Strickland N., Gordon S.B., Denny P., Kadioglu A., Andrew P.W. T regulatory cells control susceptibility to invasive pneumococcal pneumonia in mice. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 4.

39. Nishimura E., Sakihama T., Setoguchi R., Tanaka K., Sakaguchi S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising FoxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int. Immunol.*, 2004, vol. 16, iss. 8, pp. 1189-1201.
40. Oh H.K., Sin J.-I., Choi J., Park S. H., Lee T.S., Choi Y.S. Overexpression of CD73 in epithelial ovarian carcinoma is associated with better prognosis, lower stage, better differentiation and lower regulatory T cell infiltration. *J. Gynecol. Oncol.*, 2012, vol. 23, no. 4, pp. 274-281.
41. Oppezzo P., Dumas G., Lalanne A.I., Payelle-Brogard B., Magnac C., Pritsch O., Dighiero G., Vuillier F. Different isoforms of BSAP regulate expression of AID in normal and chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 6, pp. 2495-2503.
42. Owen C.J., Jennings C.E., Imrie H., Lachaux A., Bridges N.A., Cheetham T.M., Pearce S.H.S. FoxP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, iss. 17, pp. 1710-1713.
43. Pasare C., Medzhitov R. Toll-dependent control mechanisms of CD4 T cell activation. *Immunity*, 2004, vol. 21, iss. 5, pp. 733-741.
44. Pisarska M.D., Kuo F.-T., Tang D., Zarrini P., Khan S., Ketefian A. Expression of forkhead transcription factors in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*, 2009, vol. 91, iss. 4, pp. 1392-1394.
45. Plumb J., Smyth L.J., Adams H.R., Vestbo J., Bentley A., Singh S.D. Increased T-regulatory cells within lymphocyte follicles in moderate COPD. *J. Eur. Respir.*, 2009, vol. 34, no. 1, pp. 89-94.
46. Roach J.C., Glusman G., Rowen L., Rowen L., Kaur A., Purcell M.K., Smith K.D., Hood L.E., Aderem A. The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 27, pp. 9577-9582.
47. Roberts E.C., Deed R.W., Inoue T., Norton J.D., Sharrocks A.D. Id helix-loop-helix proteins antagonize Pax transcription factor activity by inhibiting DNA binding. *Molecular and Cellular Biology*, 2001, vol. 21, no. 2, pp. 524-533.
48. Schwarzer A., Wolf B., Fisher J.L., Schwaab T., Olek S., Baron U., Tomlinson C.R., Seigne J.D., Crosby N.A., Gui J., Hampton T.H., Fadul C.E., Heaney J.A., Ernstoff M.S. Regulatory T-cells and associated pathways in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients undergoing DC-vaccination and cytokine-therapy. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10.
49. Shirasaki H., Kanaizumi E., Seki N., Himi T. Correlation of local FoxP3-expressing T cells and Th1-Th2 balance in perennial allergic nasal mucosa. *International Journal of Otolaryngology*, 2011, vol. 2011, article ID 259867, p. 6.
50. Smith E.L., Finney H.M., Nesbitt A.M., Ramsdell F., Robinson M.K. Splice variants of human FoxP3 are functional inhibitors of human CD4<sup>+</sup> T-cell activation. *Immunology*, 2006, vol. 119, pp. 203-211.
51. Smyth L., Starkey C., Vestbo J., Singh D. CD4-regulatory cells in COPD patients. *Chest*, 2007, vol. 132, no. 1, pp. 156-163.
52. Tuovinen H., Salminen J.T., Arstila T.P. Most human thymic and peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells express two T-cell receptors. *Blood*, 2006, vol. 108, no. 13, pp. 4063-4067.
53. Urbanek P., Wang Z.-Q., Fetka I., Wagner E.F., Busslinger M. Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking Pax5/BSAP. *Cell*, 1994, vol. 79, pp. 901-912.
54. Vaidya B., Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, vol. 150, iss. 5, pp. 619-626.
55. Vale-Pereira S., Todo-Bom A., Geraldine L., Geraldine L., Schmidt-Weber C., Akdis C.A., Mota-Pinto A. FoxP3, GATA-3 and T-bet expression in elderly asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, vol. 41, iss. 4, pp. 490-496.
56. Visan I.A. The CD23 receptor-regulation of expression and signal transduction: Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades / Bayerische Julius-Maximilian Universität Würzburg vorgelegt von. *Würzburg*, 2003, p. 22.
57. Wang Z., Hong J., Sun W., Xu G., Li N., Chen X., Liu A., Xu L., Sun B., Zhang J.Z. Role of IFN-gamma in induction of FoxP3<sup>+</sup> and conversion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells to CD4<sup>+</sup> Tregs. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, iss. 9, pp. 2434-2441.
58. Wang B., Weidenfeld J., Lu M.M., Maika S., Kuziel W.A., Morrisey E.E., Tucker P.W. FoxP1 regulates cardiac outflow tract, endocardial cushion morphogenesis and myocyte proliferation and maturation. *Development*, 2004, vol. 131, iss. 18, pp. 4477-4487.
59. Wu Y., Borde M., Heissmeyer V., Feuerer M., Lapan A.D., Stroud J.C., Bates D.L., Guo L., Han A., Ziegler S.F., Mathis D., Benoist C., Chen L., Rao A. FoxP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell*, 2006, vol. 126, iss. 2, pp. 375-387.
60. Yagi H., Nomura T., Nakamura K., Yamazaki S., Kitawaki T., Hori S., Maeda M., Onodera M., Uchiyama T., Fujii S., Sakaguchi S. Crucial role of FoxP3 in the development and function of human CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int. Immunol.*, 2004, vol. 16, no. 11, pp. 1643-1656.
61. Yamada T., Tongu M., Goda K., Aoi N., Morikura I., Fuchiwaki T., Kawauchi H. Sublingual immunotherapy induces regulatory function of IL-10-expressing CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> T cells of cervical lymph nodes in murine allergic rhinitis model. *J. Allergy*, 2012, vol. 2012, article ID 490905, p. 11.
62. Yang L., Ma Q.L., Yao W., Zhang Q., Chen H., Wang G., Wang C. Relationship between the anti-inflammatory properties of salmeterol/fluticasone and the expression of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in COPD. *Respir. Res.*, 2011, vol. 12, p. 142.
63. Zheng Y., Josefowicz S., Chaudhry A., Peng X.P., Forbush K., Rudensky A.Y. Role of conserved non-coding DNA elements in the FoxP3 gene in regulatory T-cell fate. *Nature*, 2010, vol. 463, no. 7282, pp. 808-812.