

ВЛИЯНИЕ IL-4 НА АКТИВНОСТЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА STAT6 В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А.

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Цель исследования — изучить уровни STAT6 и pSTAT6 в условиях влияния IL-4 у больных бронхиальной астмой (БА). Обследовано 10 практически здоровых лиц и 33 больных аллергической и неаллергической БА различной степени тяжести. Для активации применяли IL-4 (Sigma Aldrich, США) в концентрации 10 нг/мл в течение 1 ч. Применяли методику Western blotting в соответствии со стандартным протоколом (Amersham) с использованием соответствующих антител: анти-STAT6, анти-pSTAT6 (Cell Signaling). Уровень белка стандартизировали по β-актину (Cell Signaling, USA). В условиях активации IL-4 выявлено нарастание уровня активированного pSTAT6 (фосфорилированной формы) в лимфоцитах периферической крови у больных БА во всех группах, более выраженное при аллергической, нежели при неаллергической БА. Уровни экспрессии STAT6 в лимфоцитах периферической крови у больных с тяжелым течением БА были достоверно выше, чем при среднетяжелой БА. Выявлено активирующее влияние IL-4 на уровень транскрипционного фактора pSTAT6, наиболее выраженное при аллергической форме БА. Уровень транскрипционного фактора STAT6 может служить показателем тяжести заболевания. Работа в 2008 году поддержана грантом по итогам конкурса научных работ молодых ученых СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на «Стипендию года» за 2007 год.

Ключевые слова: бронхиальная астма, JAK-STAT-система, IL-4, STAT6, pSTAT6, лимфоциты.

Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A.

EFFECTS OF IL-4 UPON THE ACTIVITY OF STAT6 TRANSCRIPTION FACTOR IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN BRONCHIAL ASTHMA

Abstract. The aim of the study is to specify the levels of STAT6, and phospho-STAT6 under the influence of IL-4 in patients with bronchial asthma (BA). The samples from ten healthy controls and thirty-three BA patients with allergic and non-allergic clinical forms of different severity were under investigation. Peripheral blood lymphocytes were treated with 10 ng/ml of IL-4 (Sigma Aldrich, USA) for 1 h. Then the proteins (STAT6 and phospho-STAT6) expressed in peripheral lymphocytes were analyzed by Western blot of cell lysates. Preparation of the cell lysates and Western blotting were carried out using standard procedures. Antibodies against phospho-STAT6 and STAT6 (10 ng/ml) were used (Cell Signaling, USA). Levels of the specific proteins were standardized according to β-actin (Cell Signaling, USA). Treatment with IL-4 caused an increase of phospho-STAT6 levels in lymphocytes of all BA patients, as compared with control group. In allergic BA, the phospho-STAT6 levels were significantly higher than in non-allergic clinical forms. Expression of STAT6 in lymphocytes of patients with severe BA was significantly higher, as compared to BA of moderate severity.

An IL-4-induced activation of the STAT6 transcription factor was revealed in an in vitro system, being mostly expressed in allergic BA. The level of STAT6 may serve as a BA severity index. This study was supported by a «Scholarship of the Year» grant from the St. Petersburg State Medical I. Pavlov University (2007). (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 177-184)

Адрес для переписки:

Минеев Валерий Николаевич,
198516, Санкт-Петербург, г. Петродворец,
Санкт-Петербургский пр., д. 56, кв. 15.
Тел.: (812) 450-71-63.
E-mail: minvn@spmu.rssi.ru

Введение

Прошло уже более десяти лет с тех пор, как Darnell J.E. с соавторами [11] выделили первый представитель семейства STAT белков JAK-STAT-системы (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription), однако до настоящего времени остается еще много вопросов в понимании роли этой системы в формировании бронхиальной астмы (БА) и функционировании цитокиновой сигнализации.

Известно, что активация JAK-STAT сигнального пути при формировании Th2-иммунного ответа запускается с помощью IL-4 (рис. 1) [22, 25]. В результате связывания IL-4 и/или IL-13 с трансмембранным рецептором, состоящим из лиганд-специфичной IL-4R α -цепи и γ -цепи (γ C), происходит его олигомеризация и последу-

ющая активация с внутренней стороны мембраны Янус-киназ JAK1 и JAK3, которые фосфорилируют STAT6-мономер (неактивный белок), превращая его в pSTAT6-димер (активный белок), который затем транслируется в ядро, участвуя в транскрипции.

При этом активация STAT6 оказывается, по нашему мнению [5] и мнению ряда авторов [8, 14, 15, 19, 21, 23], ключевым звеном в данном сигнальном каскаде. Так, нами ранее [5] было выявлено повышение экспрессии STAT6, а также повышенный уровень активной (фосфорилированной) формы его (pSTAT6) в лимфоцитах периферической крови больных аллергической БА.

Цель данного исследования – изучение регуляторного влияния IL-4 на выраженность экспрессии STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных БА.

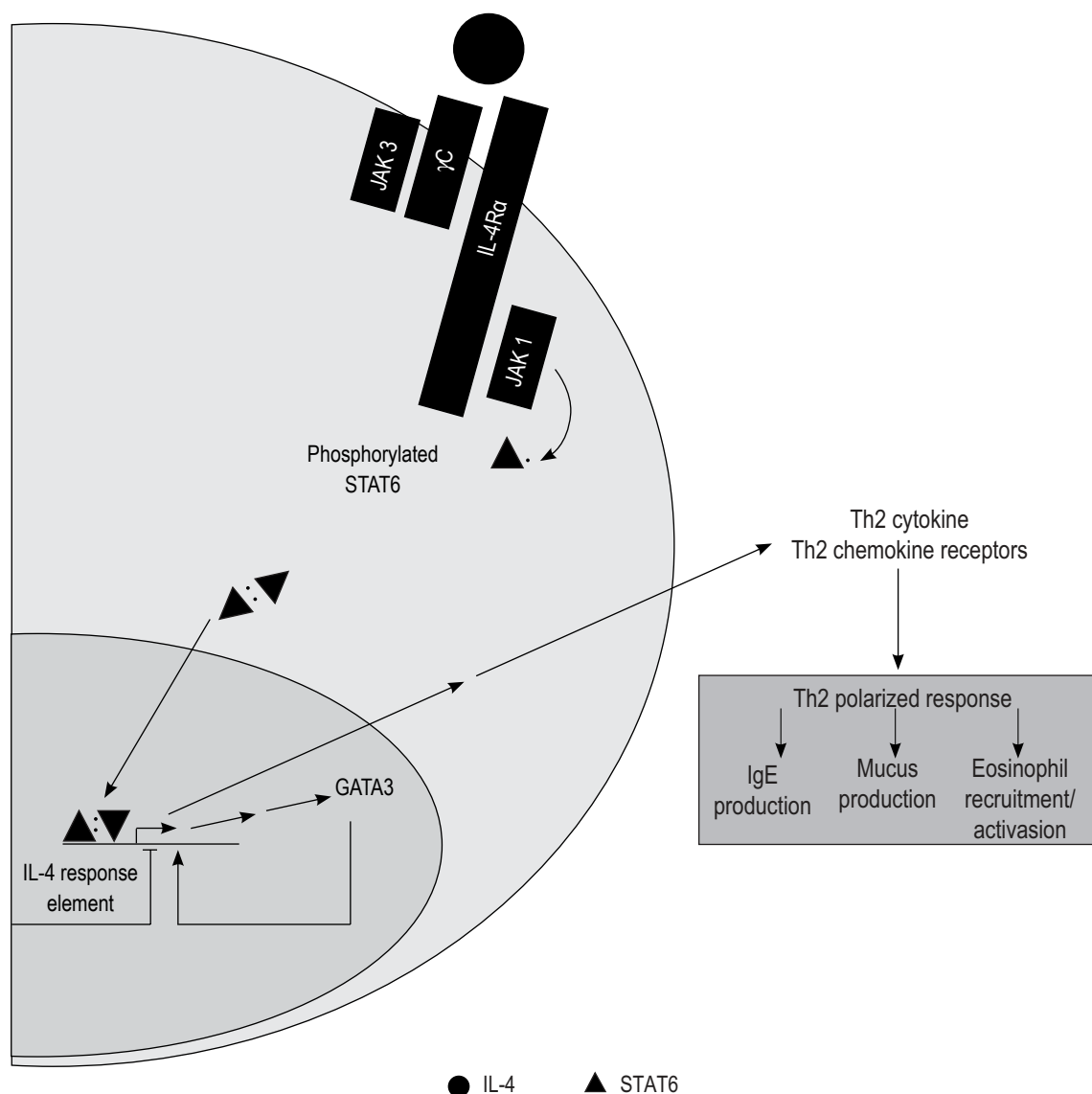


Рисунок 1. Дифференцировка Т-лимфоцитов в сторону Th2 под действием IL-4 (Pernis A.B., Rothman P.B. JAK-STAT signaling in asthma // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109, N 10. – P. 1279-1283)

Материалы и методы

Работу проводили на базе лаборатории «Внутриклеточной сигнализации и транспорта» (руководитель – академик РАН, профессор Н.Н. Никольский) Научно-исследовательского института цитологии РАН.

Обследовали 10 практически здоровых лиц и 33 больных БА с различной тяжестью течения. Все обследованные больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Всем больным проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализ мокроты или промывных вод бронхов, а также, по показаниям, бронхоскопическое, аллергологическое и микологическое, гормональные исследования. В каждой обследованной группе проводили исследование функции внешнего дыхания.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative of Asthma – GINA, 2006). Комплекс лечебных мероприятий у больных БА полностью соответствовал варианту заболевания. Больные получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартами лечения (GINA, 2006).

Методика подробно описана ранее [1, 5]. Активацию лимфоцитов проводили добавлением 10 нг/мл IL-4 (Sigma Aldrich, США) в CO₂-инкубаторе в течение 60 мин. После окончания инкубации лимфоциты помещали на лед и все дальнейшие процедуры проводили при +4 °С.

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ STAT6 И pSTAT6 У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БА (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К β-АКТИНУ, ПРОЦЕНТИЛИ: 25-Й, 75-Й) В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

| Транскрипционный фактор | Контрольная группа (n = 10) | | | Больные аллергической БА (n = 6) | | |
|----------------------------------|-----------------------------|------------|-------|----------------------------------|------------|------|
| | Среднее значение | Процентили | | Среднее значение | Процентили | |
| | | 25-й | 75-й | | 25-й | 75-й |
| STAT6 | 0,007 | 0,0008 | 0,018 | 0,85* | 0,298 | 1,33 |
| STAT6 в условиях активации IL-4 | 0,003 | 0,001 | 0,004 | 0,78 | 0,17 | 1,21 |
| pSTAT6 | 0,004 | 0,001 | 0,007 | 1,47 | 0,66 | 2,45 |
| pSTAT6 в условиях активации IL-4 | 0,082** | 0,01 | 0,2 | 5,87*: ** | 4,8 | 6,91 |

Примечание. * – значимость (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) ($p < 0,05$) – сравнение с контрольной группой; ** – значимость (критерий Вилкоксона для связанных совокупностей) – сравнение с исходным уровнем (в отсутствие IL-4).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программы «Excel 7» и статистического пакета «Statistica 6» с использованием методов и критериев непараметрической статистики при малом значении n (числа наблюдений): критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, коэффициента корреляции Спирмана и т.д. Заключение о статистической значимости давалось при уровне вероятности ошибочного заключения не менее 0,05.

Для обработки и анализа полученных данных (с регистрацией интегрированной плотности по стандартной методике) использовали программы Adobe Photoshop CS2 и Scion Image.

Результаты

Уровни экспрессии STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных БА существенно выше по сравнению с уровнем у практически здоровых лиц (табл. 1-3). В условиях инкубации с IL-4 отмечалась тенденция к снижению как в контрольной группе, так и при аллергической БА (табл. 1) уровня экспрессии STAT6.

Активация сигнального пути при действии IL-4 приводила к существенному нарастанию фосфорилированной формы (активной) pSTAT6, которое было наиболее выражено при аллергической БА (табл. 1) в сравнении с неаллергической (табл. 2).

При анализе изменений исследуемого транскрипционного фактора в динамике обострения (табл. 3) было выявлено существенное нарастание как уровня экспрессии STAT6, так и его активной формы pSTAT6 к окончанию обострения. В то же время в условиях активации IL-4 статистически значимого нарастания pSTAT6 не выявлено.

С целью интегральной характеристики нами проведена сравнительная оценка уровней

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ STAT6 И pSTAT6 У БОЛЬНЫХ С НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К β -АКТИНУ, ПРОЦЕНТИЛИ: 25-Й, 75-Й) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ

| Транскрипционный фактор | Течение средней тяжести (n = 10) | | | Тяжелое течение (n = 11) | | |
|----------------------------------|----------------------------------|------------|------|--------------------------|------------|------|
| | Среднее значение | Процентили | | Среднее значение | Процентили | |
| | | 25-й | 75-й | | 25-й | 75-й |
| STAT6 | 0,13* | 0,014 | 0,29 | 0,77*: ** | 0,62 | 1,1 |
| STAT6 в условиях активации IL-4 | 0,14 | 0,004 | 0,3 | 0,4 | 0,007 | 0,63 |
| pSTAT6 | 0,13 | 0,025 | 0,11 | 0,31 | 0,03 | 0,68 |
| pSTAT6 в условиях активации IL-4 | 0,52*** | 0,21 | 0,73 | 0,9** : *** | 0,7 | 1,22 |

Примечание. * – значимость (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) ($p < 0,05$) – сравнение с контрольной группой; ** – значимость (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) ($p < 0,05$) – сравнение со средней тяжестью; *** – значимость (критерий Вилкоксона для связанных совокупностей) – сравнение с исходным уровнем (в отсутствие IL-4).

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ STAT6 И pSTAT6 В ХОДЕ ОБОСТРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К β -АКТИНУ, ПРОЦЕНТИЛИ: 25-Й, 75-Й) В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

| Транскрипционный фактор | Начало обострения | | | Окончание обострения | | |
|----------------------------------|-------------------|------------|--------|------------------------|------------|------|
| | Среднее значение | Процентили | | Среднее значение | Процентили | |
| | | 25-й | 75-й | | 25-й | 75-й |
| STAT6 | 0,22 | 0,005 | 0,31 | 0,79* | 0,65 | 0,88 |
| STAT6 в условиях активации IL-4 | 0,38 | 0,002 | 0,61 | 0,6** | 0,55 | 0,65 |
| pSTAT6 | 0,004 | 0,001 | 0,0054 | 0,24* | 0,03 | 0,44 |
| pSTAT6 в условиях активации IL-4 | 0,49** | 0,17 | 0,67 | 0,86** * $p = 0,07$ | 0,7 | 0,92 |

Примечание. * – значимость (критерий Вилкоксона для связанных совокупностей) ($p < 0,05$) – сравнение с началом обострения; ** – значимость (критерий Вилкоксона для связанных совокупностей) – сравнение с исходным уровнем (в отсутствие IL-4).

активной (фосфорилированной) pSTAT6 и экспрессии неактивной STAT6 форм изучаемого транскрипционного фактора (рис. 4).

Как видно из рисунка 4, исходные значения данного индекса pSTAT6/STAT6 уменьшаются при нарастании тяжести заболевания, в то время как индуцированные IL-4, наоборот, нарастают по мере утяжеления заболевания.

С целью оценки влияния системных глюкокортикоидов на активность STAT6 был проведен корреляционный анализ между уровнями активной формы транскрипционного фактора STAT6 (pSTAT6) и дозами вводимых парентеральных глюкокортикоидов: выявлена отрицательная корреляционная связь $r = -0,55$; $p = 0,003$; $n = 27$. При этом следует отметить, что данная корреляционная связь при действии IL-4 сохранялась, но заметно ослабевала: $r = -0,46$; $p = 0,017$; $n = 27$.

Еще одна существенная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,39$; $p = 0,048$; $n = 27$) выявлена при сравнении ОФВ1 и уровня экспрессии STAT6 в лимфоцитах периферической крови. После бронхолитического теста данная корреляционная связь становится более выраженной: $r = -0,44$; $p = 0,023$; $n = 27$.

Вполне закономерно наличие еще одной корреляционной связи, характеризующей тяжесть течения БА: нами выявлена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,55$; $p = 0,004$; $n = 27$) между ОФВ1 и дозой вводимых парентеральных глюкокортикоидов, что свидетельствует о нарастании потребности в системных глюкокортикоидах при утяжелении заболевания и нарастании бронхиальной обструкции. При этом после бронхолитического теста данная корреляционная связь становится менее выраженной: $r = -0,44$; $p = 0,026$; $n = 27$.

Обсуждение

Полученные нами данные являются существенными, на наш взгляд, в обсуждении двух важных вопросов: выяснение механизмов утяжеления течения БА и роли транскрипционных факторов в формировании патологического процесса.

Ранее нами [5] было показано повышение экспрессии транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической БА, что согласуется с полученными данными в настоящем исследовании, свидетельствующими о повышении экспрессии STAT6 во всех обследованных группах больных БА, наиболее выраженном при аллергической БА, и с данными литературы о повышенной активности IL-4 сигнализации при аллергической патологии, и, в частности, указанного выше транскрипционного фактора [9, 17, 24].

В частности, при иммуногистохимическом исследовании ткани бронхов больных БА [9] определялось более высокое содержание клеток, экспрессирующих STAT6 у больных с аллергической БА в сравнении с неаллергической астмой.

Примечательно, что лимфоциты периферической крови больных с тяжелой БА характеризовались более выраженной исходной экспрессией STAT6, чем больных БА с течением средней тяжести, что, по-видимому, может играть важную роль для оценки механизмов утяжеления БА. Ранее [18] в исследовании бронхиального эпителия больных БА был выявлен более высокий уровень экспрессии STAT6 у больных с тяжелой БА, которые получали ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды, однако подобных исследований на лимфоцитах периферической крови не проводилось.

В этой связи представляют интерес выявленные нами отрицательные корреляционные связи между уровнем экспрессии STAT6 в лимфоцитах периферической крови и ОФВ1 [16]; уровнем pSTAT6 и дозой системных глюкокортикостероидов; ОФВ1 и дозой системных глюкокортикостероидов. Таким образом, исходная экспрессия транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных БА может являться важным конститутивным показателем в патогенезе и определении степени тяжести заболевания.

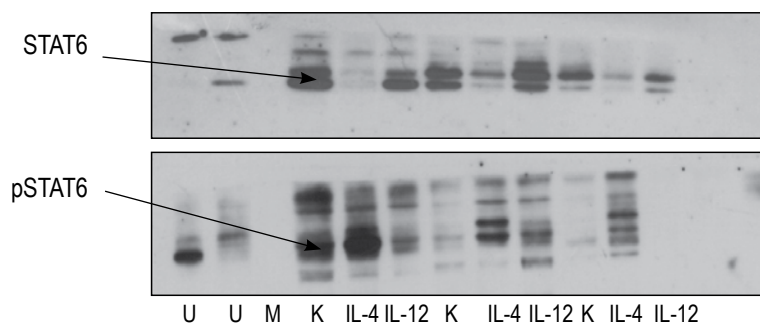


Рисунок 2. Western blotting анализ с использованием антител к STAT6 и pSTAT6 в группе больных бронхиальной астмой

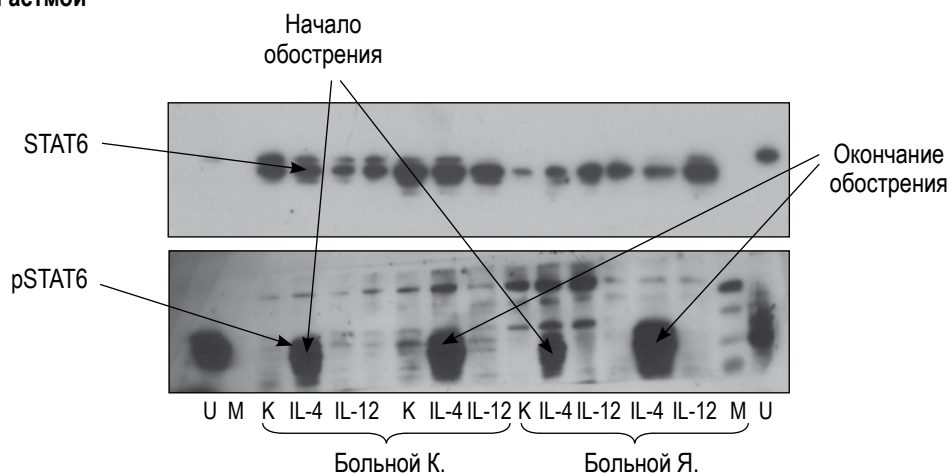


Рисунок 3. Western blotting анализ с использованием антител к STAT6 и pSTAT6 в группе больных бронхиальной астмой при обострении

Тем более, на наш взгляд, важным является исследование данного транскрипционного фактора в условиях его активации ИЛ-4 как ключевого цитокина в развитии аллергического иммунного ответа. Так, ИЛ-4, как хорошо известно, имеет уникальное свойство определять дифференцировку Th0-лимфоцитов, имеющих рецепторы к данному цитокину, в Th2-лимфоциты, которые характеризуются способностью к продукции соответствующих цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13. При инкубации Т-лимфоцитов человека *in vitro* с ИЛ-4 образуется Th2-подобный клон лимфоцитов. Дальнейшее развитие аллергического воспаления [6], характеризующегося индукцией В-лимфоцитов к синтезу IgE, регуляцией рецепторов к IgE (низкоафинные на В-лимфоцитах, макрофагах и высокоафинные на тучных клетках и базофилах), также усиливается воздействием ИЛ-4. В результате происходит IgE-зависимая активация тучных клеток. Кроме того, ИЛ-4 индуцирует экспрессию муцина, приводя к гиперсекреции слизи и повышению обструкции бронхов; повышает экспрессию эотаксина и других провоспалительных цитокинов в фибробластах, что оказывается решающим в ремоделировании бронхов при длительном течении БА. Индуцируя молекулы адгезии к эндотелию (VCAM-1), ИЛ-4 обеспечивает миграцию Т-лимфоцитов, моноцитов, базофилов и эозинофилов в очаг воспаления. И, наконец, показано, что, воздействуя на активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты, эозинофилы, ИЛ-4 способен ингибировать процесс апоптоза, что обеспечивает длительную персистенцию клеток воспаления, удлиняя существование патологического процесса [10, 26].

Итак, нами показано, что эффект ИЛ-4 был статистически значимым во всех обследованных группах и проявлялся в существенном нарастании

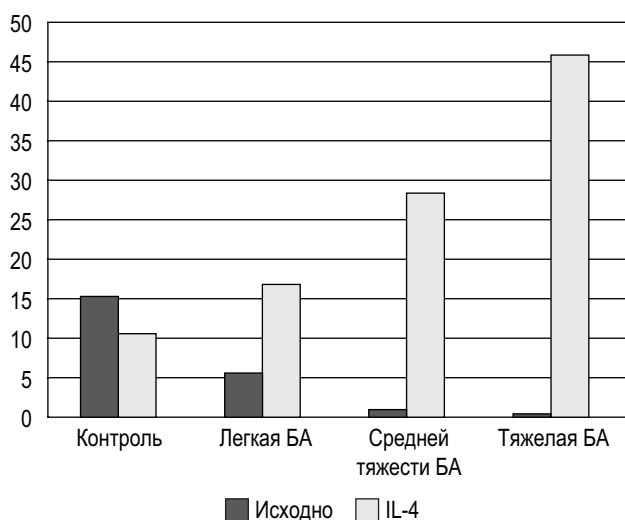


Рисунок 4. Изменение значений индекса pSTAT6/STAT6 в зависимости от тяжести БА

активной фосфорилированной формы pSTAT6 в лимфоцитах периферической крови больных БА. Следует отметить также, что максимальной активация данного сигнального пути была в лимфоцитах больных аллергической БА, что согласуется с данными литературы [12, 18, 27].

Примечательно, что в условиях активации ИЛ-4 введенный нами [5] интегральный индекс pSTAT6/STAT6 приобретает практическую значимость в рамках оценки тяжести течения заболевания, поскольку (рис. 4) его значения нарастают с утяжелением течения БА.

Еще один важный аспект, на котором следует остановиться подробнее, это анализ индукции ИЛ-4 в условиях обострения БА. Следует отметить (табл. 3), что в динамике обострения (к концу обострения) бронхиальной астмы отмечалось не уменьшение, а нарастание экспрессии STAT6. Данный факт может быть объяснен эффектом больших доз системных глюкокортикоидов, применявшихся у обследованных больных в связи с началом обострения. Как известно, в Т-лимфоцитах крови [Armelle Biola] между глюкокортикоидами (GC) и ИЛ-4 сигнализацией существует взаимодействие и взаимовлияние [7, 20]. Так, в эксперименте было показано [7], что дексаметазон может ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов и, наоборот, воздействие ИЛ-4 приводит к торможению индуцированного глюкокортикоидами апоптоза.

В этой связи является объяснимым факт уменьшения выраженности обнаруженной нами существенной обратной корреляционной связи между дозой парентеральных глюкокортикостероидов и уровнем pSTAT6 в лимфоцитах периферической крови в присутствии ИЛ-4.

Проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) выявлено активирующее влияние ИЛ-4 на уровень транскрипционного фактора pSTAT6, наиболее выраженное при аллергической БА;
- 2) уровень транскрипционного фактора STAT6 может служить показателем тяжести заболевания;
- 3) аллергическая БА характеризуется максимальной степенью активации pSTAT6.

Таким образом, нами выявленные особенности влияния ИЛ-4 на активность транскрипционного фактора STAT6, связанные с клинико-патогенетическими особенностями БА. В дальнейшем планируется сопоставить полученные данные по фактору STAT6 с рядом других транскрипционных факторов, таких как GATA3-связывающихся белков, T-bet.

Работа в 2008 году поддержана грантом по итогам конкурса научных работ молодых ученых СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на «Стипендию года» за 2007 год.

Список литературы

1. Лимфоциты: методы: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Клауса. — М.: Мир, 1990. — 395 с.
2. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Лалаева Т.М., Иванова В.В., Яблонская В.Н., Булатова Н.Ю., Лукашевская Н.Н., Сорокина Л.Н., Рабик Ю.Д., Супранович И.Ю., Волченкова О.С., Болотина Н.В. Сигнальные системы при бронхиальной астме // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2001. — Т. 8, № 1. — С. 17-21.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии (Часть I) // Аллергология. — 2005. — № 4. — С. 38-44.
4. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии: механизмы негативной регуляции (Часть II) // Аллергология. — 2006. — № 1. — С. 49-55.
5. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 4-5. — С. 405-410.
6. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунологические механизмы аллергических реакций. // Общая аллергология. — Т. 1. — СПб., 2001. — С. 169-381.
7. Biola A., Andreau K., David M., Sturm M., Naake M., Bertoglio J., Pallardy M. The glucocorticoid receptor and STAT6 physically and functionally interact in T-lymphocytes // FEBS Letters — 2000. — Vol. 487. — P. 229-233.
8. Caramori G., Lim S., Ito K., Tomita K., Oates T., Jazrawi E., Chung K.F., Barnes P.J., Adcock I.M. Expression of GATA family of transcription factors in T-cells, monocytes and bronchial biopsies // Eur. Respir. J. — 2001. — Vol. 18. — P. 466-473.
9. Christodoulou 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, N 4. — P. 586-591.
10. Chung K. F., Barnes P. J. Cytokines in asthma // Thorax. — 1999. — Vol. 54. — P. 825-857.
11. Darnell J.E., Kerr I.M., Stark G.R. JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins // Science. — 1994. — Vol. 64. — P. 1415-1421.
12. Diel F., Borck H., Horr B. Distinct responses to histamine of STAT1 and STAT6 phosphorylation in human T helper lymphocytes // Inflamm. Res. — 2004. — Vol. 53., N 1. — P. 19-20.
13. Herrick Ch.A., Bottomly K. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma // Nature Reviews / Immunology. — 2003. — Vol. 3. — P. 1-8.
14. Kaplan M.H., Schindler U., Smiley S.T., Grusby M.J. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells // Immunity. — 1996. — Vol. 4. — P. 313-319.
15. Kharmate G., Liu Z., Patterson E., Khan M.M. Histamine affects STAT6 phosphorylation via its effects on IL-4 secretion: role of H1 receptors in the regulation of IL-4 production // Int. Immunopharmacol. — 2007. — Vol.7, N 3. — P. 277-286.
16. Kuperman D., Schofield B., Wills-Karp M., Grusby M.J. Signal transducer and activator of transcription factor 6 (Stat6)-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production // J. Exp. Med. — 1998. — Vol.187. — P. 939-948.
17. Leonard C., Tormey V., Burke C., Poulter L.W. Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1997. — Vol. 17. — P. 368-375.
18. Mullings, R.E., Wilson S.J., Puddicombe S.M., Lordan J.L., Bucchieri F., Djukanovi R., Howarth P.H., Harper S., Holgate S.T., Davies D.E. Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT-6) expression and function in asthmatic bronchial epithelium // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 108, N 5. — P. 832-838.
19. Murray P.J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178. — P. 2623-2629.
20. Nelson G., Wilde G.J.C., Spiller D.G., Kennedy S.M., Ray D.W., Sullivan E., Unitt J.F., White R.H. NF- κ B signalling is inhibited by glucocorticoid receptor and STAT6 via distinct mechanisms // Journal of Cell Science — 2003. — Vol.116. — P. 2495-2503.
21. O'Shea J. J., Park H., Pesu M., Borie D., Changelian P. New strategies for immunosuppression: interfering with cytokines by targeting the JAK-STAT pathway // Curr. Opin. Rheumatol. — 2005. — Vol. 17, N 3. — P. 305-311.
22. Pernis A.B., Rothman P.B. JAK-STAT signaling in asthma // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109, N 10. — P. 1279-1283.
23. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK-STAT signaling pathway // J. Cell Science. — 2004. — Vol. 117. — P. 1281-1283.
24. Shi H.Z., Deng J.M., Xu H., Nong Z.X., Xiao C.Q., Liu Z.M., Qin S.M., Jiang H.X., Liu G.N., Chen Y.Q. Effect of inhaled interleukin-4 on airway

hyperreactivity in asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 1818-1821.

25. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system // Nature. – 2003. – Vol. 3. – P. 900-911.

26. Steinke J.W., Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. // J. Respir. Res. – 2001. – Vol. 2. – P. 66-70.

27. Walker C., Bauer W., Braun R.K., Menz G., Braun P., Schwarz F., Hansel T.T., Villiger B. Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with Eosinophilia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 1038-1048.

поступила в редакцию 09.12.2008

принята к печати 02.03.2009