

ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА GATA-3 В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И.

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

Резюме. Цель исследования – изучить экспрессию GATA-3 в лимфоцитах периферической крови у больных БА.

Материалы и методы. Обследовано 10 практически здоровых лиц, 15 больных аллергической (атопической) БА и 15 больных неаллергической БА. Применяли методику Western blotting в соответствии со стандартным протоколом (Amersham) с использованием соответствующих антител: анти-GATA-3 (Abcam, Великобритания). Уровень белка определяли по уровню β-актина (Sigma Aldrich, США).

Результаты. Выявлено, что уровень экспрессии GATA-3 в лимфоцитах периферической крови у больных аллергической БА был достоверно выше, чем в контрольной группе и группе больных неаллергической БА. При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционную связь между экспрессией GATA-3 и ОФВ-1 (объем форсированного выдоха за первую секунду) и положительная корреляционная связь с дозой вводимых парентерально глюкокортикоидов.

Заключение. GATA-3 может играть важную роль в патогенезе БА. Можно полагать, что повышение экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 у больных аллергической БА лежит в основе увеличения продукции у этих больных Th2-цитокинов при аллергической патологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Th2-цитокины, GATA-3, лимфоциты.

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

GATA-3 EXPRESSION IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Abstract. The aim of the study is to establish the features of expression of GATA-3 in peripheral lymphocytes from bronchial asthma patients (BA).

Material and methods. 10 healthy controls, 15 patients with allergic (atopic) and 15 persons with non-allergic BA were examined.

A transcription factor GATA-3 expressed in peripheral lymphocytes was analyzed by Western blot after the lymphocytes were lysed. Preparation of cell lysates, and Western blotting were performed by means of a standard procedure (Amersham). An antibody against GATA-3 (Abcam, UK) was used. Levels of the protein were analyzed versus β-actin levels using anti-actin antibody (Sigma Aldrich, USA).

Results. Expression of GATA-3 was significantly increased in lymphocytes of patients with allergic BA as compared to healthy persons and non-allergic BA patients. The level of GATA-3 negatively correlated with the degree of airflow obstruction and positively correlated with dosage of parenteral steroids administered.

Conclusion. GATA-3 may play a key role in the pathophysiology of BA. One may suggest that increased

Адрес для переписки:

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

expression of GATA-3 transcription factor in atopic BA underlie high levels of Th2-cytokines production in allergic disease. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 1-2, pp 21-28)

Key words: bronchial asthma, Th2-cytokines, GATA-3, lymphocytes.

Введение

В предыдущих статьях [2, 3] нами рассмотрена роль транскрипционного фактора STAT6 и его активной (фосфорилированной) формы phospho-STAT6, образующейся в результате активации JAK-STAT сигнального пути (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) при формировании Th2-иммунного ответа, запускаемого с помощью IL-4 у больных бронхиальной астмой (БА). Следует, однако, заметить, что Th2-дифференцировка является сложным и многогранным процессом, обеспечиваемым взаимодействием и взаимовлиянием комплекса факторов и механизмов [4, 6, 19].

Данная статья посвящена еще одному не менее важному в Th2-дифференцировке транскрипционному фактору GATA-3 – представителю семейства GATA-связывающих белков, относящегося к классу транскрипционных факторов, содержащих в своем составе по два домена типа «цинковые пальцы» GATA-типа Cys4 (каждый «палец» включает четыре остатка аминокислоты Cys). Это семейство насчитывает 6 представителей, которые взаимодействуют с GATA-последовательностью ДНК в ядре. Эта последовательность обнаружена в регуляторных областях ряда генов, играющих важную роль в патогенезе БА (гены Th2-цитокинов, рецепторов, молекул адгезии и др.) [7, 8].

GATA-3 необходим для развития Th2-фенотипа и действует не только посредством активации секреции соответствующих цитокинов в Th2-клетках (IL-4, IL-5 и IL-13) [9], но и через одновременное ингибирование Th1-специфичных транскрипционных факторов (таких как T-bet, NF-AT1, FOXP3 и т. д.) [17, 21, 27]. При гиперреактивности бронхов важную роль играет превалирование GATA-3 в иммунном ответе [22], а активированный STAT6 может нарушать антигенспецифичную иммунную толерантность, что может являться ведущим в патогенезе аллергического воспаления.

Целью данного исследования является изучение экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической и неаллергической БА.

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 30 больных БА: 15 с аллергической БА и 15 с неаллергической БА. Все обследованные больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика 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).

В качестве модели исследования использовали лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности с использованием стандартной методики выделения мононуклеаров [1] на градиенте плотности Lymphoseparation Medium (производство «MP Biomedicals»), с последующим удалением моноцитов осаждением на пластике в условиях инкубации в CO₂-инкубаторе в течение 40 мин. После окончания инкубации лимфоциты помещали на лед и все дальнейшие процедуры проводили при +4 °С. Клетки промывали один раз холодным фосфатно-солевым буфером. Тотальный лизат получали добавлением в чашки 0,1 мл лизирующего буфера, содержащего коктейль из ингибиторов протеаз. Клетки инкубировали в течение 10 мин при +4 °С. Затем клеточный лизат центрифугировали 15 мин при 10 000 g. К супернатанту добавляли 1/4 часть буфера для электрофоретических проб и инкубировали в течение 5 мин при +100 °С. Концентрацию белка определяли по методу Bradford (1976), используя овалбумин для построения калибровочной кривой.

Методика электрофореза и иммуноблоттинга подробно описана ранее [2]. Хемилюминесцентное излучение регистрировали экспонированием на рентгеновскую пленку CEA RP NEW (CEA AB, Швеция).

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ GATA-3 В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ИНТЕГРИРОВАННАЯ ПЛОТНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К β -АКТИНУ, ПРОЦЕНТИЛИ: 25-й, 75-й)

Группа обследования	Медиана	Процентили	
		25-й	75-й
Контрольная группа (n = 10)	0,034	0,012	0,04
Больные аллергической БА (n = 15)	0,2*	0,056	0,7
Больные неаллергической БА (n = 15)	0,019**	0,0014	0,052

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 с группой аллергической БА.

Антитела. Для специфического выявления транскрипционного фактора GATA-3 использовали поликлональные кроличьи антитела против GATA-3 (Abscam, Великобритания). В качестве вторичных антител применяли козы антитела, выработанные против иммуноглобулинов кролика, конъюгированные с пероксидазой хрена (GAR-HRP, Cell Signaling Technology, США). Уровень белка определяли по уровню β -актина с использованием соответствующих моноклональных антител (Sigma Aldrich, США).

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 GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической БА существенно выше по сравнению с уровнем данного транскрипционного фактора у практически здоровых лиц и больных неаллергической БА (табл. 1, рис. 1, 2) [5, 25].

С целью оценки наличия связи между дозой вводимых системных глюкокортикоидов и уровнем экспрессии GATA-3 был проведен корреляционный анализ между уровнями экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 и дозами вводимых парентерально глюкокортикоидов: выявлена положительная корреляционная связь $r = 0,38$; $p = 0,048$; $n = 27$ [7].

Интересно, что в условиях действия IL-4 становится статистически значимой положительная корреляционная связь между уровнями транскрипционных факторов STAT6 и GATA-3: $r = 0,44$; $p = 0,015$; $n = 30$. Необходимо, однако, отметить, что корреляционная связь между уровнями активной формы транскрипционного фактора STAT6 (phospho-STAT6) и дозами вводимых парентерально глюкокортикоидов является отрицательной: $r = -0,55$; $p = 0,003$; $n = 27$.

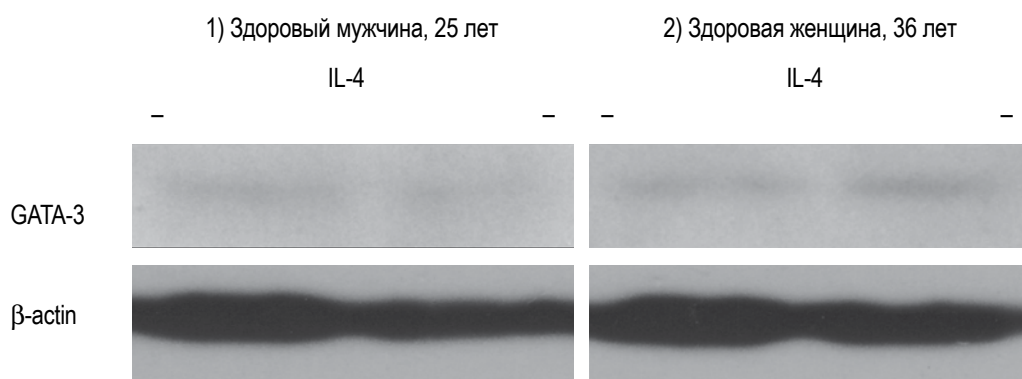


Рисунок 1. Контрольная группа

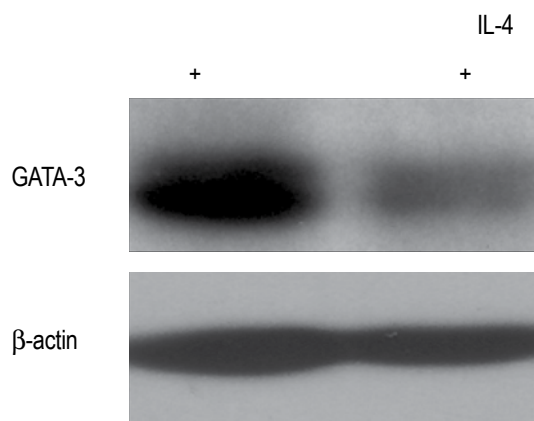


Рисунок 2. БА аллергическая (пациентка Б., 25 лет)

Представляется важным и наличие существенной корреляционной связи между абсолютным количеством периферических моноцитов и GATA-3: $r = 0,38$; $p = 0,036$; $n = 30$ и абсолютным количеством периферических эозинофилов и GATA-3: $r = -0,33$; $p = 0,07$; $n = 28$.

Нами также был проведен корреляционный анализ характеристики мокроты и уровня экспрессии транскрипционного фактора GATA-3: выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между процентом нейтрофилов мокроты и GATA-3 ($r = -0,41$; $p = 0,044$; $n = 24$).

Еще одна существенная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,4$; $p = 0,046$; $n = 25$) выявлена при сравнении исходного ОФВ-1 (объем форсированного выдоха за первую секунду) и уровня экспрессии GATA-3 в лимфоцитах периферической крови.

Приведем клинический пример, иллюстрирующий особенности изменения транскрипционных факторов – GATA-3 и STAT6.

Клинический случай

Больная Г., 58 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая. Среднетяжелое течение. Фаза обострения.

Страдает бронхиальной астмой со школьного возраста. Приступы удушья возникают при

контакте с домашней пылью, пылью растений (в мае-июне), с резкими запахами, переохлаждении, физических нагрузках. Обострения заболевания на фоне ОРВИ и в период цветения (май-июнь). Перенесенные заболевания: повторные ангины в молодости, тонзилэктомия в 1973 году.

Анамнестически отмечает наличие бытовой (домашняя, бумажная пыль), эпидермальной (шерсть кошек, собак), пыльцевой сенсibilизации с появлением приступа кашля, удушья. Наследственность отягощена. Мать, родная сестра и сын больной страдают бронхиальной астмой. У дяди и тети по материнской линии – бронхиальная астма. Не курит.

Поступила в клинику экстренно в связи с выраженным обострением бронхиальной астмы на фоне ОРВИ. На момент поступления применяла ингаляционно серетид, содержащий в 1 дозе сальметерол 50 мкг и флутиказона пропионат 500 мкг, по 2 ингаляции в сутки с нестойким эффектом; беродуал в режиме «по требованию», в последнюю неделю (перед госпитализацией) до 6–8 раз в сутки и более.

При поступлении. По данным клинического исследования крови – умеренный лейкоцитоз, с увеличением абсолютного числа нейтрофилов и эозинофилов, СОЭ – 7 мм/ч. При цитологическом исследовании мокроты выявлялся умеренный воспалительный процесс, умеренная эозинофилия (16%), умеренная макрофагальная реакция (36%). Температура тела нормальная.

На рентгенограммах грудной клетки в проекциях инфильтрации в легочной ткани не определяется.

Было проведено специальное исследование уровня STAT6, phospho-STAT6 и GATA-3 (рис. 3) исходно и под влиянием IL-4 для уточнения тяжести течения заболевания и для решения вопроса о коррекции терапии. Как видно из таблицы 2, значения исследованных транскрипционных факторов повышены по сравнению с контрольной группой.

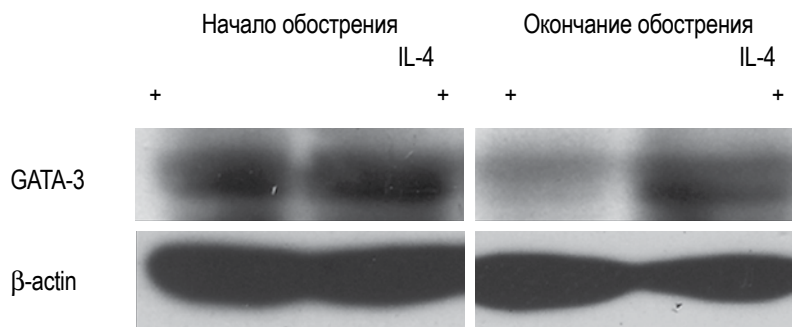


Рисунок 3. Клинический случай. Пациентка Г., 58 лет, страдает БА средней тяжести

ТАБЛИЦА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В ХОДЕ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНОЙ Г., 58 ЛЕТ

Транскрипционный фактор	Начало госпитализации		Окончание госпитализации	
	исходно	в условиях активации IL-4	исходно	в условиях активации IL-4
STAT6	1,12	0,56	0,04	0,6
pSTAT6	0,5	0,69	0,009	0,63
GATA-3	0,2	–	0,026	–

Назначение гидрокортизона гемисукцината внутривенно капельно в дозе 250 мг/сут в привело к улучшению состояния больной.

Перед выпиской из стационара (окончание госпитализации). По данным клинического исследования крови, лейкоцитоза нет, сохраняется некоторое увеличение абсолютного числа нейтрофилов, СОЭ – 7 мм/ч. Эозинофилии крови не выявлено. При цитологическом исследовании мокроты выявлялся небольшой воспалительный процесс, незначительная эозинофилия (5%), небольшая макрофагальная реакция (23%). ОФВ-1 = 85% от должного уровня, при проведении пробы с бронхолитиком определяется умеренный бронхоспазм.

Было проведено специальное исследование уровня STAT6, phospho-STAT6 и GATA-3 (рис. 3) исходно и под действием IL-4. Как видно из таблицы 2, исходные значения исследованных транскрипционных факторов уменьшаются к окончанию госпитализации.

Обсуждение

Несмотря на появление все новых публикаций о ключевой роли транскрипционного фактора GATA-3 в патогенезе аллергической патологии [7, 8, 16], механизмы его действия остаются пока до конца не ясными. Показано, что он активируется в сигнальном пути при активации p38 MAPK [20], приводя к увеличению экспрессии генов Th2-цитокинов при непосредственном участии транскрипционного фактора STAT6 [6, 14, 28, 29].

Как известно, данный транскрипционный фактор исходно локализуется в цитоплазме. При активации Т-лимфоцита (через CD3 и CD28 рецепторы) GATA-3 фосфорилируется p38 MAP-киназой и транслоцируется в ядро через канал импортин- α в ядерной мембране.

В предыдущей статье нами [3] было показано изменение экспрессии транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных БА различной степени тяжести, а также влияние IL-4 на активность STAT6. По-

лученные ранее закономерности нашли отражение при рассмотрении клинического случая в данной статье. Больные БА характеризуются повышением экспрессии STAT6 и активности IL-4 сигнализации. Выявленное нами повышение экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 при бронхиальной астме согласуется с данными литературы [5, 9] о повышении его экспрессии при атопии и представляется вполне закономерным, поскольку, по данным некоторых авторов [25, 26], STAT6 может увеличивать экспрессию GATA-3. В этой связи представляют интерес выявленные нами положительные корреляционные связи между уровнем экспрессии STAT6 и GATA-3.

В частности, при исследовании мононуклеов периферической крови больных атопическим дерматитом [5] в отсутствие какой-либо стимуляции определялось существенное повышение уровней экспрессии GATA-3 и SOCS3 (супрессора цитокиновой сигнализации) в сравнении с практически здоровыми лицами.

Следует отметить, что более выраженная экспрессия GATA-3 наблюдалась в группе больных аллергической БА. Выявленный факт согласуется с данными литературы, подтверждающими, что повышенная экспрессия GATA-3 при аллергической бронхиальной астме лежит в основе повышения продукции Th2-цитокинов при этом заболевании [8, 12, 25]. При этом установлено [8], что GATA-3 экспрессируется в Т-лимфоцитах (а именно в Th2-клетках), в то время как отсутствует в моноцитах, в которых, наоборот, экспрессированы два других представителя семейства GATA-белков: GATA-4 и GATA-6. В этом отношении представляет интерес выявленная нами положительная корреляционная связь между экспрессией GATA-3 в лимфоцитах периферической крови и абсолютным количеством моноцитов.

Таким образом, повышенная экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови может являться важным фактором в патогенезе БА и, по-видимому, маркерным показателем атопии

у больных аллергической БА, а также в определении механизмов утяжеления данного заболевания. Так, важное значение, на наш взгляд, имеет выявленная нами положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии GATA-3 и дозой вводимых парентерально глюкокортикостероидов [10, 17], а также существенные отрицательные корреляционные связи между уровнем экспрессии GATA-3 и STAT6 в лимфоцитах периферической крови и ОФВ-1 исходно (до бронхолитического теста) [3, 17], что может указывать на связь выраженности экспрессии данных транскрипционных факторов со степенью тяжести течения БА.

Рассматривая влияние кортикостероидов в терапии аллергических заболеваний с позиций клеточной и внутриклеточной сигнализации, необходимо отметить, что иногда их влияние на экспрессию транскрипционных факторов является достаточно опосредованным и также может иметь дозозависимый эффект. Как известно, глюкокортикоиды связываются с цитоплазматическим глюкокортикоидным рецептором (GR), в результате чего он активируется и транслоцируется в ядро, где может связываться со специфичными зонами в области промоторов различных противовоспалительных генов, таких как липокортин-1 и секреторный протеазный лейкоцитарный ингибитор (SLPI) [13, 15].

GR преимущественно связываются с транскрипционными факторами, которые регулируют экспрессию различных провоспалительных генов. Так, в частности, было показано [10, 22], что GR не влияет на дефосфорилирование NF-AT2, а, связываясь с NF-AT, подавляет образование комплекса GATA-3/NF-AT2 в ядре в области сайта VA гена IL-4, и вследствие этого их связывание с промотором гена IL-13 и усиление активности промотора гена IL-4, что в конечном итоге может приводить к уменьшению их высвобождения [14]. Что касается собственно GATA-3, то кортикостероиды, связываясь с GR, ингибируют этот транскрипционный фактор, конкурируя с ним за вход в ядро через импортин- α , а также посредством ингибирования р38 MAP-киназы за счет активации соответствующей фосфатазы-1.

Анализ рассмотренных закономерностей важен и обязателен в разработке новых концепций и стратегий лечения БА и других аллергических заболеваний [11, 18, 22, 23], базирующихся в настоящее время на молекулярных технологиях с использованием антисмысловых олигонуклеотидов, направленных против Th2-цитокинов

и ассоциированных с ними транскрипционных факторов и находящихся пока на стадии доклинических исследований. Прямое ингибирование транскрипционных факторов (в частности GATA-3) с помощью ингаляционных специфичных олигонуклеотидов или путем интерференции РНК остается пока невозможным [7, 24]. Кортикостероиды действуют на ряд транскрипционных факторов (NF-AT, STAT6, GATA-3 и др.) как не прямые (косвенные) ингибиторы. В этой связи у пациентов с резистентностью к глюкокортикоидам могут оказаться эффективными разрабатываемые в настоящее время ингибиторы р38 MAPK. Представляется также перспективным поиск малых молекулярных ингибиторов Th2-ответа в терапии аллергической патологии.

Таким образом, помимо Th2-цитокинов, транскрипционные факторы, задействованные в процессе дифференцировки Th2-типа лимфоцитов, а именно c-Maf, NF-AT, NF-IL-6, AP-1, STAT6 и GATA-3, рассматриваются в настоящее время как основные терапевтические мишени в терапевтических стратегиях будущего.

Таким образом, нами выявлены особенности экспрессии транскрипционного фактора GATA-3, связанные с клинико-патогенетическими особенностями БА, фазой и степенью тяжести заболевания. Важно отметить, что аллергическая БА характеризуется повышенной экспрессией GATA-3. В дальнейшем планируется сопоставить полученные данные по фактору STAT6 с рядом других транскрипционных факторов, таких как STAT4, T-bet, а также с компонентами негативной регуляции, такими как SOCS3, SOCS1 и др.

Благодарности

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. / Под ред. Дж. Клауса. — М.: Мир, 1990. — 395 с.
2. 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.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической

- крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 177-184.
4. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунологические механизмы аллергических реакций // Общая аллергология. Т. 1. – СПб.: Нордмед-Издат, 2001. – С. 169-381.
 5. Arakawa S., Hatano Y., Katagiri K. Differential expression of mRNA for Th1 and Th2 cytokine-associated transcription factors and suppressors of cytokine signalling in peripheral blood mononuclear cells of patients with atopic dermatitis // J. Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 135. – P. 505-510.
 6. Barnes P.J. Asthma feature: Mechanisms in COPD compared with asthma // Breathe. – 2008. – Vol. 5, N 2. – P. 134-144.
 7. Barnes P.J. Role of GATA-3 in allergic diseases // Curr. Mol. Med. – 2008. – Vol. 8, N 5. – P. 330-334.
 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. Cornejo-Garcia J. A., Fernandez T. D., Torres M. J., Carballo M., Hernan I., Antunez C., Blanca M., Mayorga C. Differential cytokine and transcription factor expression in patients with allergic reactions to drugs // Allergy. – 2007. – Vol. 62, N 12. – P. 1429-1438.
 10. Eman M., Manal E., Hoda B., Dalia E. GATA-3 mRNA expression in bronchial asthma. Effect of inhaled corticosteroid therapy // Tanta Medical Sciences Journal. – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 5-15.
 11. Finotto S., De Sanctis G.T., Lehr H.A., Herz U., Buerke M., Schipp M., Bartsch B., Atreya R., Schmitt E., Galle P.R., H. Renz H., Neurath M.F. Treatment of Allergic Airway Inflammation and Hyperresponsiveness by Antisense-induced Local Blockade of GATA-3 Expression // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 193, N 11. – P. 1247-1260.
 12. Frédéric F. Little, David M. Center. Induced sputum analysis for T-helper type 2 cell regulation // Chest. – 2003. – 123. – P. 1786-1788.
 13. Georas S.N. Inhaled glucocorticoids, lymphocytes, and dendritic cells in asthma and obstructive lung diseases // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 215-221.
 14. Georas S.N., Guo J., De Fanis U., Casolaro V. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1119-1137.
 15. Hayashi R., Wada H., Ito K., Adcock I.M. Effects of glucocorticoids on gene transcription // Eur. J. Pharmacology. – 2004. – Vol. 500, N 1-3. – P. 51-62.
 16. Hwang E.S., Szabo S.J., Schwartzberg P.L., Glimcher L.H. T-helper cell fate specified by kinase-mediated interaction of T-bet with GATA-3 // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 430-433.
 17. Kay A.B. The role of T lymphocytes in asthma // Chem. Immunol. Allergy. – 2006. – Vol. 91. – P. 59-75.
 18. Kowalski M. L., Alam R.. Signal transduction mechanisms as new targets for allergists // J. Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 199-203.
 19. Kurata H., Lee H.J., O'Garra A., Arai N. Ectopic expression of activated Stat6 induces the expression of Th2-specific cytokines and transcription factors in developing Th1-cells // Immunity. – 1999. – Vol. 11. – P. 677-688.
 20. Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K., Jazrawi E., Lee K.-Y., Usmani O.S., Barnes P.J., Adcock I.M. Regulation of Th2 Cytokine Genes by p38 MAPK-Mediated Phosphorylation of GATA-3 // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 178. – P. 2491-2498.
 21. Mantel P.-Y., Kuipers H., Boyman O., Rhyner C., Ouaked N., Ruckert B., Karagiannis Ch., Lambrecht B.N., Hendriks R.W., Cramer R., Akdis C.A., Blaser K., Schmidt-Weber C.B. GATA-3-Driven Th2 Responses Inhibit TGF- β 1-Induced FOXP3 Expression and the Formation of Regulatory T Cells // J. PLoS. Biology. – 2007. – Vol. 5, N 12. – P. 2847-2861.
 22. Nakamura Y., Hoshino M. Th2-cytokines and associated transcription factors as therapeutic targets in asthma // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2005. – Vol. 4, N 2. – P. 267-270.
 23. Roth M., Black J.L. Transcription factors in asthma: are transcription factors a new target for asthma therapy? // Curr. Drug Targets. – 2006. – Vol. 7, N 5. – P. 589-595.
 24. Sel S., Henke W., Dietrich A., Herz U., Renz H. Treatment of allergic asthma by targeting transcription factors using nucleic-acid based technologies // Curr. Pharm. Des. – 2006. – Vol. 12, N 25. – P. 3293-3304.
 25. Taha R., Hamid Q., Cameron L., Olivenstein R. T-helper type 2 cytokine receptors and associated transcription factors GATA-3, c-MAF, and signal transducer and activator of transcription factor-6 in induced sputum of atopic asthmatic patients // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 2074-2082.
 26. Tamauchi H., Terashima M., Ito M., Maruyama H., Ikewaki N., Inoue M., Iuhua Gao X., Hozumi K., Habu S. Evidence of GATA-3-dependent Th2 commitment during the *in vivo* immune response // International Immunology. – 2004. – Vol. 16, N 1. – P. 179-187.

27. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFN- γ gene acetylation and transcription // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 755-766.

28. Yamashita N., Tashimo H., Ishida H., Matsuo Y., Tamauchi H. Involvement of GATA-3-dependent Th2 lymphocyte activation in airway hyperresponsiveness // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 1045-1051.

29. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2-cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors // *Cell. Res.* – 2006. – Vol. 16. – P. 3-10.

поступила в редакцию 27.04.2009

принята к печати 05.05.2009