

## **ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ FoxP3 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

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

*ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

**Резюме.** Были обследованы 47 практически здоровых лиц и 82 больных бронхиальной астмой (БА): 42 с аллергической БА и 40 с неаллергической БА. Экспрессию мРНК FoxP3 оценивали путем проведения ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR).

Полученные данные показывают, что у больных бронхиальной астмой (независимо от клинко-патогенетического варианта) отмечается снижение уровня экспрессии мРНК FoxP3 по сравнению с контрольной группой. При этом больные АБА и НАБА тяжелой степени имеют показатели экспрессии мРНК FoxP3, наименьшие по сравнению со средней и легкой степенями тяжести заболевания.

Выявленное снижение экспрессии мРНК FoxP3 в мононуклеарах периферической крови и повышение уровня IL-17 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой может рассматриваться как проявление выраженного воспалительного процесса на фоне, вероятно, существующего дефекта регуляции экспрессии транскрипционного фактора FoxP3, что заставляет предполагать его ключевую роль в регуляции активности воспалительного процесса при бронхиальной астме.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, транскрипционные факторы, FoxP3, мононуклеары

## **EXPRESSION OF FoxP3 TRANSCRIPTION FACTOR IN BRONCHIAL ASTHMA**

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

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

**Abstract.** Forty-two patients with allergic bronchial asthma (ABA) forty persons with non-allergic bronchial asthma (NABA), and 47 healthy controls were involved into the study. Expression of FoxP3 mRNA was analyzed by RT-PCR. In patients with bronchial asthma (ABA and NABA) we have revealed a significant decrease in FoxP3 mRNA expression levels, in comparison with control group. The patients with severe BA exhibited lowest levels of the FoxP3 mRNA expression as compared with other groups.

We revealed a decreased FoxP3 mRNA expression in mononuclear cells from peripheral blood, and an increased IL-17 level in blood serum of patients with bronchial asthma. These results may be considered a manifestation of serious inflammatory process. Probably, the data may reflect a dysregulated expression of FoxP3 transcription factor. Therefore, we may assume a key role of FoxP3 for regulation of inflammatory activity in bronchial asthma.

*Keywords:* bronchial asthma, transcription factors, FoxP3, mononuclears

### **Адрес для переписки:**

*Минеев Валерий Николаевич  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет им. акад.  
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ  
198516, Россия, Санкт-Петербург-Петродворец,  
Санкт-Петербургский пр., 56, кв.15.  
Тел.: 8 (812) 450-71-63, 8 (921) 359-62-95.  
E-mail: vnmineev@mail.ru*

### **Address for correspondence:**

*Mineev Valeriy N.  
First I. Pavlov State Medical University  
198516, Russian Federation, St. Petersburg-Petrodvorets,  
Sankt-Peterburgskiy pr., 56, apt 15.  
Phone: 7 (812) 450-71-63, 7 (921) 359-62-95.  
E-mail: vnmineev@mail.ru*

### **Образец цитирования:**

*А.В. Еремеева, Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев, В.В. Лим,  
М.А. Нёма, В.И. Трофимов «Экспрессия фактора  
транскрипции FoxP3 при бронхиальной астме»  
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 4. С. 373-378.  
doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-373-378*

© Еремеева А.В. и соавт., 2016

### **For citation:**

*A.V. Eremeeva, L.N. Sorokina, V.N. Mineev, V.V. Lim,  
M.A. Nyoma, V.I. Trofimov "Expression of FoxP3 transcription  
factor in bronchial asthma", Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya, 2016, Vol. 18, no. 4, pp. 373-378.  
doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-373-378*

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-373-378>

## Введение

FoxP3 – единственный представитель семейства транскрипционных факторов Fox из четырех известных, принимающий участие в жизнедеятельности Т-лимфоцитов. На сегодняшний день не подвергается сомнению важнейшая роль FoxP3 в патогенезе раковых [6] и аутоиммунных [3] заболеваний в качестве основного транскрипционного фактора Treg (регуляторная Т-клетка), а значит, и ключевого фактора сохранения иммунологического гомеостаза посредством реализации супрессивных функций [11].

В отличие от Th2 (Т-хелперов 2) и Th1 (Т-хелперов 1), роль которых хорошо изучена при бронхиальной астме, Treg являются относительно «новым» объектом интереса ученых при данной патологии. Тем не менее Treg и их ключевой транскрипционный фактор FoxP3 ранее неоднократно демонстрировали свою роль в качестве ключевых компонентов поддержания иммунологического гомеостаза при других заболеваниях.

В контексте изучения данного транскрипционного фактора при бронхиальной астме особый интерес представляет его взаимодействие с Th2 и Th17. FoxP3 продемонстрировал способность подавлять экспрессию IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IgE, IL-17 и IL-4, причем подавление IL-17, вероятнее всего, обусловлено изменением транскрипционной активности ROR $\gamma$  и ROR $\alpha$ , ключевых транскрипционных факторов Th17 [10, 11, 12]. В целом, согласно сложившемуся на сегодняшний день представлению, участие FoxP3 в патогенезе бронхиальной астмы аналогично его участию при других патологиях: активация регуляторных Т-клеток служит признаком подавления воспалительного процесса [7, 8] и предлагается для использования в качестве мониторинга ответа на терапию аллергических заболеваний [9].

В данной статье предпринята попытка исследования экспрессии FoxP3 в мононуклеарах периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой и практически здоровых лиц контрольной группы.

## Материалы и методы

Нами обследовано 47 практически здоровых лиц и 82 больных БА: 42 с аллергической БА и 40 с неаллергической БА. Все обследованные больные БА находились на лечении в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Всем больным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, а также аллергологическое и гормональное 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, 2015).

### Выделение мононуклеарных клеток периферической крови

В качестве модели исследования во всех охарактеризованных ниже методиках выбраны мононуклеарные клетки периферической крови. Не позднее чем через 40 мин после получения венозной крови проводили выделение клеток методом центрифугирования в градиенте плотности “Lymphoseparation Medium” (производство “MP Biomedicals”, США), плотность 1,077 г/см<sup>3</sup> (Boyum A., 1968). Гепаринизированную кровь разводили в два раза раствором хлорида натрия (9 г/л, рН = 7,2), наслаивали на 3 мл градиента плотности и центрифугировали 30 мин при 400 g. Образовавшееся в интерфазе «кольцо» мононуклеаров отбирали пипеткой, полученную клеточную взвесь трижды отмывали раствором хлорида натрия (9 г/л, рН = 7,2) и доводили концентрацию до  $2 \times 10^6$  клеток/мл. Жизнеспособность клеток, которую определяли по связыванию трипанового синего, составляла 95-100%.

### Исследование экспрессии мРНК FoxP3 методом RT-PCR

Работа выполнена на базе лаборатории Научно-методического центра по молекулярной медицине на базе ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Экспрессию мРНК FoxP3 оценивали путем проведения RT-PCR (reverse transcription – PCR) с нуклеиновыми кислотами, выделенными из мононуклеаров периферической крови. ПЦР проводилась в амплификаторе «iCycler» (BIO-RAD) в следующем режиме: инициация при 95 °С в течение 4-х минут, 30 циклов денатурации при 95 °С в течение 30 с, отжига при 60 °С в течение 30 с и полимеризации при 70 °С в течение 30 с. Завершающая полимеризация проводилась при 72 °С в течение 7 минут. Продукт амплификации размером 339 пар оснований подвергали электрофорезу в 1,5% агарозном геле и окраске этидия бромидом. Праймеры для FoxP3 и  $\beta$ -актина были разработаны на основе известных последовательностей (GenBank):

Прямой праймер: 5-TGGAGAGCCAGCCATGAT-3

Обратный праймер: 5-GCCACGTTGATCCCAGGTG-3

Результаты электрофореза после фотографирования в ультрафиолетовом свете анализировали в программе Gel-Pro 3.1. Уровень экспрессии мРНК FoxP3 оценивали относительно уровня  $\beta$ -актина.

Определение концентрации IL-17 сыворотки проводилось методом ИФА с применением стандартной методики при использовании коммерческих наборов (ООО «Цитокин», Россия) на ИФА-анализаторе StatFlax 303+ с длиной волны 450 нм с построением калибровочной кривой «от точки к точке».

### Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS для Windows (русифицированная версия 21.0). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Нами проведена сравнительная оценка уровней экспрессии FoxP3 у практически здоровых лиц и пациентов с аллергической/неаллергической бронхиальной астмой (результаты представлены в таблице 1).

Как видно из представленных результатов, уровень экспрессии мРНК транскрипционного фактора FoxP3 в мононуклеарах периферической крови лиц контрольной группы более чем в два раза превышал таковой у лиц группы АБА и НАБА (статистическая значимость различий выявлена для группы контроля и больных НАБА,  $p = 0,025$ , U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни). У больных бронхиальной астмой больший уровень экспрессии зафиксирован у лиц с аллергической БА.

Анализ зависимости экспрессии FoxP3 в зависимости от фазы заболевания не показал статистических различий между фазами ремиссии и обострения заболевания как при НАБА, так и при АБА (данные не представлены). Повидимому, экспрессия FoxP3 не имеет четкой зависимости от фазы заболевания.

Нами был проведен анализ с целью выявления возможных различий в экспрессии FoxP3 при разных степенях тяжести бронхиальной астмы. Анализ проводился отдельно для групп АБА и НАБА. Результаты представлены ниже в таблицах 2 и 3.

Как видно из представленных результатов, как группа АБА, так и группа НАБА характеризовались присутствием статистически достоверных различий в уровнях экспрессии FoxP3 в группах при разной тяжести заболевания.

В группе аллергической бронхиальной астмы наибольшим уровнем экспрессии FoxP3 характеризовались пациенты со средней тяжестью заболевания. Несколько меньшей экспрессией транскрипционного фактора характеризовалась подгруппа легкой БА, при этом у пациентов с тяжелой АБА величины экспрессии FoxP3 были в 6-8 раз ниже, чем в подгруппах АБА средней тяжести и АБА легкого течения. Статистическая значимость обнаруженных различий подтверждена при попарном межгрупповом сравнении тяжелой АБА с АБА средней тяжести и легкого течения ( $p < 0,05$ , U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

Сходные результаты были получены при анализе группы НАБА. Наибольшими уровнями экспрессии FoxP3 характеризовалась группа НАБА средней тяжести, далее следовала группа НАБА легкого течения, имевшая уровни экспрессии в два раза ниже, чем группа НАБА. Минимальные

**ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ мРНК ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FoxP3 (интегрированная плотность по отношению к β-актину)**

Группа	Значение*	Достоверность различий
Контрольная группа (практически здоровые лица) n = 47 (1)	0,40 (0,08; 0,64)	p <sub>1-2-3</sub> = 0,082** p <sub>1-2-3</sub> = 0,334** p <sub>1-2</sub> = 0,240*** p <sub>2-3</sub> = 0,334*** p <sub>1-3</sub> = 0,025***
Больные АБА n = 42 (2)	0,21 (0,07; 0,63)	
Больные НАБА n = 40 (3)	0,16 (0,06; 0,45)	

**Примечание.** \* – для выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); \*\* – для распределения, отличного от нормального, использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса ( $p = 0,082$ ) и критерий Джонкхиера–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ( $p = 0,334$ ); \*\*\* – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FoxP3 У ПАЦИЕНТОВ С АБА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (интегрированная плотность по отношению к β-актину)**

Фаза	Значение*	Достоверность различий
АБА легкого течения (1) n = 7	0,33 (0,17; 0,79)	p <sub>1-2-3</sub> = 0,007** p <sub>1-2-3</sub> = 0,003** p <sub>1-2</sub> = 0,493*** p <sub>2-3</sub> = 0,002*** p <sub>1-3</sub> = 0,017***
АБА средней степени тяжести (2) n = 28	0,41 (0,92; 0,66)	
АБА тяжелого течения (3) n = 7	0,05 (0,02; 0,08)	

**Примечание.** \* – для выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); \*\* – для распределения, отличного от нормального, использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса ( $p = 0,007$ ) и критерий Джонкхиера–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ( $p = 0,003$ ); \*\*\* – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

уровни экспрессии FoxP3, как и в случае группы АБА, были выявлены у пациентов с тяжелым течением НАБА.

Далее для выявления возможных колебаний уровней FoxP3 на фоне терапии бронхиальной астмы рассмотрим влияние кортикостероидов на экспрессию FoxP3 (табл. 4, 5).

**ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FoxP3 У ПАЦИЕНТОВ С НАБА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (интегрированная плотность по отношению к β-актину)**

Фаза	Значение*	Достоверность различий
НАБА легкого течения (1) n = 14	0,21 (0,09; 0,48)	$p_{1-2-3} = 0,002^{**}$ $p_{1-2-3} = 0,020^{**}$ $p_{1-2} = 0,423^{***}$ $p_{2-3} = 0,001^{***}$ $p_{1-3} = 0,0004^{***}$
НАБА средней степени тяжести (2) n = 19	0,42 (0,12; 0,50)	
НАБА тяжелого течения (3) n = 7	0,05 (0,01; 0,06)	

**Примечание.** \* – для выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика);

\*\* – для распределения, отличного от нормального, использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса ( $p = 0,002$ ) и критерий Джонкхиера–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ( $p = 0,020$ );

\*\*\* – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 4. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FoxP3 ПРИ БА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ (интегрированная плотность по отношению к β-актину)**

Фаза	Значение*	Достоверность различий
Больные, не получающие ГКС терапию (1) n = 5	0,37 (0,15; 0,70)	$p_{1-2-3} = 0,469^{**}$ $p_{1-2-3} = 0,933^{**}$ $p_{1-2} = 0,331^{***}$ $p_{2-3} = 0,559^{***}$ $p_{1-3} = 0,310^{***}$
Больные, получающие иГКС терапию (2) n = 31	0,16 (0,05; 0,57)	
Больные, получающие терапию парентеральными ГКС (3) n = 44	0,15 (0,07; 0,50)	

**Примечание.** \* – для выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика);

\*\* – для распределения, отличного от нормального, использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса ( $p = 0,469$ ) и критерий Джонкхиера–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ( $p = 0,933$ );

\*\*\* – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 5. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FoxP3 ПРИ БА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМОЙ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПО ГРУППАМ АБА/НАБА (интегрированная плотность по отношению к β-актину)**

Фаза	Значение*	Достоверность различий
АБА		
Больные, получающие иГКС терапию (1) n = 14	0,26 (0,06; 0,64)	$p_{1-2} = 0,978^{**}$
Больные, получающие терапию парентеральными ГКС (1) n = 23	0,19 (0,07; 0,63)	
НАБА		
Больные, получающие иГКС терапию (1) n = 17	0,16 (0,05; 0,50)	$p_{1-2} = 0,654^*$
Больные, получающие терапию парентеральными ГКС (2) n = 21	0,15 (0,07; 0,46)	

**Примечание.** \* – для выборок представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика);

\*\* – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального (использован U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

**ТАБЛИЦА 6. КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 17 (пг/мл) У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ БА**

Группа	Значение*	Достоверность различий
Контрольная группа (практически здоровые лица) n = 47 (1)	85,96 (19,51; 568,04)	$p_{1-2-3} = 0,081^{**}$ $p_{1-2-3} = 0,307^{**}$ $p_{1-2} = 0,261^{***}$ $p_{2-3} = 0,307^{***}$ $p_{1-3} = 0,024^{***}$
Больные АБА n = 42 (2)	211,85 (15,82; 1574,89)	
Больные НАБА n = 40 (3)	194,30 (61,20; 4682,86)	

**Примечание.** \* – для выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика);

\*\* – для распределения, отличного от нормального, использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса ( $p = 0,081$ ) и критерий Джонкхиера–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ( $p = 0,307$ );

\*\*\* – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

Анализ влияния ГКС терапии на уровни экспрессии FoxP3 в совокупной популяции больных БА показал, что наибольшими значениями показателя характеризовалась подгруппа пациентов, не получающих ГКС-терапию, при этом уровни экспрессии FoxP3 в группах ингаляционной и парентеральной ГКС терапии были практически в два раза меньше.

Дальнейший анализ в группах пациентов с АБА и НАБА подтвердил полученный результат: группа АБА характеризовалась несколько большими значениями FoxP3 в подгруппе пациентов, получавших и ГКС-терапию, в группе НАБА экспрессия FoxP3 имела сопоставимые величины в подгруппах и ГКС-терапии и в подгруппе парентеральной ГКС-терапии. Тем не менее статистическая достоверность выявленных различий не подтверждена как при анализе всей популяции больных БА в целом, так и при анализе подгрупп АБА и НАБА.

Учитывая, что FoxP3, согласно данным литературы [10, 11, 12], способен подавлять выработку IL-17 регуляторными клетками, представляет интерес проведенный нами корреляционный анализ между уровнями FoxP3 и IL-17 в группах АБА и НАБА, и были выявлены сильные корреляционные связи как в группе АБА ( $r = -0,941$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 42$ ) и НАБА ( $r = -0,995$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 40$ ).

В этой связи рассмотрим концентрации IL-17 у пациентов с бронхиальной астмой и практически здоровых лиц (табл. 6).

Как видно из таблицы 6, у больных бронхиальной астмой уровень IL-17 выше, чем у практически здоровых лиц, причем значимые различия были получены в группе больных НАБА.

При этом ранее было показано, что при бронхиальной астме высокий уровень экспрессии IL-17 отмечался у пациентов с низким содержанием Th2 и доминирующим нейтрофильным воспалением. Заболевание в данной популяции характеризовалось тяжелым течением и плохим ответом на терапию [2]. Предполагается, что влияние IL-17 может быть связано с развитием фиброза тканей дыхательных путей [1]. Кроме того, IL-17 способствует продукции целого ряда цитокинов, в частности IL-6, ускоряя процессы

ремоделирования и нарушая функции гладкомышечных клеток дыхательных путей [4].

## Заключение

Нами проведено исследование экспрессии мРНК транскрипционного фактора FoxP3 в мононуклеарных клетках периферической крови по методу RT-PCR и выявлено снижение уровней экспрессии мРНК FoxP3 при АБА и НАБА по сравнению с группой практически здоровых лиц, вне зависимости от фазы БА, более значимое у больных НАБА.

У больных БА, получающих системные глюкокортикостероиды, также отмечается снижение экспрессии данного транскрипционного фактора, что, по-видимому, указывает на более тяжелое течение заболевания у этой категории обследованных (получающих системные ГКС). Исследование показало, что больные АБА и НАБА тяжелой степени тяжести имеют показатели экспрессии мРНК FoxP3 почти в 10 раз ниже, чем в контрольной группе, а у пациентов со средней и легкой степенями заболевания экспрессия мРНК FoxP3 значимо не отличается, что заставляет предполагать наличие выраженных нарушений регуляции экспрессии FoxP3 при утяжелении БА.

Это тем более важно, что, по данным литературы [5], при бронхиальной астме возможно развитие дисбаланса между FoxP3<sup>+</sup>Treg и Th17 в пользу повышения Th17 и снижения FoxP3<sup>+</sup>Treg клеток, что, в свою очередь может приводить к снижению экспрессии мРНК FoxP3 и повышению экспрессии IL-17 в мононуклеарах периферической крови, что было показано нами в данном исследовании.

Исходя из вышесказанного, снижение экспрессии мРНК FoxP3 в мононуклеарах периферической крови и повышение уровня IL-17 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой может рассматриваться как проявление выраженного воспалительного процесса на фоне, вероятно, существующего дефекта регуляции экспрессии транскрипционного фактора FoxP3, что заставляет предполагать его ключевую роль в регуляции активности воспалительного процесса при бронхиальной астме.

## Список литературы / References

1. Al-Muhsen S., Letuve S., Vazquez-Tello A., Pureza M.A., Al-Jahdali H., Bahammam A.S., Hamid Q., Halwani R. Th17 cytokines induce pro-fibrotic cytokines release from human eosinophils. *Respir. Res.*, 2013, Vol. 14, no. 1, p. 34.
2. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemièrre C., Hamid Q. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 123, no. 5, pp. 1185-1187.
3. Bacchetta R., Barzaghi F., Roncarolo M.G. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 2016, Vol. 25.
4. Dragon S., Rahman M.S., Yang J., Unruh H., Halayko A.J., Gounni A.S. IL-17 enhances IL-1beta-mediated CXCL-8 release from human airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2007, Vol. 292, no. 4, pp. 1023-1029.

5. Jiang H., Wu X., Zhu H., Xie Y., Tang S., Jiang Y. FOXP3<sup>+</sup>Treg/Th17 cell imbalance in lung tissues of mice with asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, Vol. 8, no. 3, pp. 4158-4163.
6. Kawaguchi K., Suzuki E., Yamaguchi A., Yamamoto M., Morita S., Toi M. Altered expression of major immune regulatory molecules in peripheral blood immune cells associated with breast cancer. *Breast Cancer*, 2016, Vol. 4.
7. Kim do H., Sohn J.H., Park H.J., Lee J.H., Park J.W., Choi J.M. CpG Oligodeoxynucleotide Inhibits Cockroach-Induced Asthma via Induction of IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> Th1 Cells or Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells in the Lung. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 264-275.
8. Shim J.U., Rhee J.H., Jeong J.U., Koh Y.I. Flagellin Modulates the Function of Invariant NKT Cells From Patients With Asthma via Dendritic Cells. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 206-215.
9. Stelmaszczyk-Emmel A., Zawadzka-Krajewska A., Głodkowska-Mrówka E., Demkow U. FoxP3 Tregs Response to Sublingual Allergen Specific Immunotherapy in Children Depends on the Manifestation of Allergy. *J. Immunol. Res.*, 2015, Vol. 2015, p. 731381.
10. Tao B., Ruan G., Wang D., Li Y., Wang Z., Yin G. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 273-279.
11. Wan Y.Y., Flavell R.A. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature*, 2007, Vol. 445, no. 7129, pp. 766-770.
12. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*, 2008, Vol. 453, no. 7192, pp. 236-240.

**Авторы:**

**Еремеева А.В.** — старший лаборант, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Сорокина Л.Н.** — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Минеев В.Н.** — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Лим В.В.** — к.м.н., старший лаборант, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Нёма М.А.** — к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Трофимов В.И.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Eremeeva A.V.**, Senior Technician, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Sorokina L.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Mineev V.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Lim V.V.**, PhD (Medicine), Senior Technician, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Nyoma M.A.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Trofimov V.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, M. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 11.05.2016  
Принята к печати 30.05.2016

Received 11.05.2016  
Accepted 30.05.2016