

Ж.В. Антонович

Естественные регуляторные Т-клетки и их роль при аллергии и бронхиальной астме

Белорусский государственный медицинский университет

В статье освещены современные представления об иммунорегуляторных механизмах при бронхиальной астме. Естественные регуляторные Т-клетки рассматриваются как решающие иммунорегуляторные клетки, способные к супрессии Th1 и Th2-опосредованных иммунных ответов, и представляющие собой новый взгляд на инициацию и прогрессирование бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, естественные регуляторные Т-клетки.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, представляющих глобальную проблему здравоохранения. Распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18%. По результатам эпидемиологических исследований в России, в том числе по программе ISAAC, распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1%, а среди взрослых – 5,6-7,3%. В последние годы продолжается рост заболеваемости, инвалидности и смертности от БА, что ведет к повышению социально-экономического ущерба, наносимого этим заболеванием [1].

Исследования на современном этапе сконцентрированы на углубленном изучении патогенеза БА и на основе полученных данных поиске новых подходов в решении задач диагностики, профилактики и лечения этого заболевания.

Т-лимфоциты-хелперы (Th) 2-го типа (Th2) играют важную роль в возникновении, прогрессировании и персистенции аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму (БА) [2, 24]. Однако недостаточно известно об иммунорегуляторных механизмах, определяющих восприимчивость к БА и тяжесть ее течения. Концепция нарушенного баланса Th1/Th2 с преобладанием Th2, хотя и способствует настоящему пониманию иммунорегуляции при БА, однако не может объяснить многие (до) клинические и экспериментальные наблюдения [16]. Во-первых, Th1 не всегда играют благоприятную роль в моделях аллергической БА у мышей и в ряде случаев способствуют обострению заболевания [18]. Так, наблюдалось повышение Th1 или цитокина интерферона (IFN)- γ не только при хроническом атопическом дерматите и БА, но также и в фазу аллергической сенсibilизации [37]. Во-вторых, искаженный гельминтными инвазиями Th2-опосредованный иммунный ответ, не только не был ассоциирован с более частыми проявлениями аллергии и БА, но напротив, по-видимому, защищал от этих заболеваний [48]. Наконец, эпидемиологические данные с 1960 гг. по настоящее время показывают параллельный рост распространенности Th2-опосредованных аллергических заболеваний, включая БА, и Th1-опосредованных аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз и болезнь Крона [40].

Тогда как эти данные не исключают взаимные ингибиторные эффекты Th1 и Th2-опосредованных иммунных ответов, вероятно, имеется более мощный контрольный механизм. В последние годы накапливаются данные относительно регуляции инфекционных, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы и аллергенспецифической иммунотерапии регуляторными Т-клетками.

Наиболее серьезно обосновано наличие регуляторных функций у субпопуляции CD4+ Т-клеток, экспрессирующих α -цепь рецептора IL (интерлейкин)-2 (CD25). Эти клетки формируются в процессе нормальной дифференцировки в тимусе, а не под действием антигенной стимуляции, поэтому они получили название естественных (в отличие от адаптивных) регуляторных Т-клеток. На современном этапе естественные регуляторные Т-клетки (nTreg) рассматриваются как решающие иммунорегуляторные клетки, способные к супрессии Th1 и Th2-опосредованных иммунных ответов [3].

Фенотип естественных регуляторных Т-клеток

Содержание CD25+-клеток в субпопуляции наивных зрелых CD4+ Т-клеток периферической крови взрослых мышей составляет 5-10% [38]. У человека функции nTreg-клеток выполняют не все CD4+CD25+ -лимфоциты, а только их фракция с высоким уровнем экспрессии CD25 (CD4+CD25hi-клетки) [5]. Уровень nTreg-клеток в крови несколько повышается с возрастом без существенных изменений их функциональной активности [17]. Численность и функциональная активность nTreg-клеток контролируется генетически: показано, что у мышей линии BALB/c их больше, чем у мышей C57BL/6 [8].

От появляющихся в ходе иммунного ответа активированных CD4+ Т-клеток, также экспрессирующих CD25 (у человека CD4+CD25lo), nTreg-клетки отличаются не только функцией (супрессорная, а не хелперная), но и мембранным фенотипом [5]. nTreg-клетки сильно экспрессируют CD5, гетерогенны по экспрессии CD38 [38]. В некоторых работах сообщается, что nTreg-клетки, определяемые в смешанной культуре лейкоцитов, экспрессируют CD45RA [14], а nTreg-клетки периферической крови несут CD45RO [6]. Наибольшее значение придается присутствию на поверхности nTreg-клеток ингибитора костимуляции – супрессорной молекулы CTLA-4 (Cytotoxic lymphocyte associated antigen-4) (CD152) поскольку с этой молекулой связывают реализацию супрессорной функции nTreg-клеток [11]. В качестве маркера nTreg-клеток рассматривается также индуцируемый глюкокортикоидами TNF (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли)-подобный рецептор (Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR) [27]. nTreg-клетки несут на поверхности также ряд толл-подобных (TL) рецепторов: TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8 экспрессируются на nTreg-клетках селективно, а TLR1, TLR2 и TLR6 определяются также на других разновидностях CD4+ Т-клеток [39]. Однозначная связь с супрессорной активностью CD4+ nTreg-клеток показана для транскрипционного фактора Foxp3, локализующегося внутриклеточно [47].

Происхождение естественных регуляторных Т-клеток

Хотя происхождение большей части nTreg-клеток из тимуса не вызывает сомнений, накапливаются данные, что nTreg-клетки могут также

образовываться на периферии из CD4+CD25- клеток под действием специфических условий или сигналов (воздействие патогенов [28], низких доз антигенных пептидов [4], цитокина TGF- β (трансформирующий фактор роста- β) [9] или глюкокортикостероидов (ГКС) [20]).

Активация естественных регуляторных T-клеток

Для реализации супрессорного эффекта *in vitro* требуется активация nTreg-клеток [12], что обычно достигается в результате сигнализации через T-клеточные рецепторы (TCR) [43]. nTreg-клетки могут быть активированы дозами антигенного пептида в 10-100 раз меньшими, чем те, которые требуются для активации эффекторных T-клеток, что рассматривается как свидетельство более высокого сродства TCR nTreg-клеток к антигену, чем у других T-клеток [38]. Индукторами активации nTreg-клеток являются толерогенные (в частности, незрелые) дендритные клетки, тогда как иммуногенные дендритные клетки предотвращают проявление супрессии, опосредованной nTreg-клетками [13]. Условием активации и пролиферации nTreg-клеток является действие IL-2 [44]. IL-2, продуцируемый эффекторными, главным образом CD4+CD25- T-клетками и способствующий стимуляции и экспансии nTreg-клеток, выступает в качестве инструмента регуляции иммунного ответа по механизму отрицательной обратной связи. Имеются данные о действии на nTreg-клетки ряда других цитокинов. Способность индуцировать активность nTreg-клеток показана для TGF- β [35]. IL-4 предотвращает апоптоз nTreg-клеток (развивающийся преимущественно по Fas-зависимому, а не по TNF-зависимому механизму [14], усиливает их пролиферацию и повышает супрессорную активность, но ослабляет экспрессию Foxp3 и супрессорную активность изолированных nTreg-клеток, хотя не влияет на их активность в кокультуре nTreg-клеток, CD4+ CD25- T-клеток-мишеней и антигенпрезентирующих клеток (АПК) [34].

Механизмы реализации супрессорного эффекта естественных регуляторных T-клеток

Активированные nTreg-клетки сами по себе анергичны: *in vitro* они слабо пролиферируют и слабо секретируют цитокины [23]. В спектр их гуморальных продуктов входят IL-2, IFN- γ , IL-10, IL-6, TGF- β [29]. Главными клетками-мишенями регуляторного действия nTreg-клеток являются CD4+CD25- и CD8+ клетки, отвечающие на антиген [32], т. е. активированные. Наивные T-клетки более чувствительны к действию nTreg-клеток, чем Th1- и Th2-клетки [34] и T-клетки памяти [33]. Хотя стимуляция nTreg-клеток антигенспецифична, для реализации их супрессорного эффекта не требуется совпадения их специфичности со специфичностью T-клеток-мишеней, каковыми являются и CD4+, и CD8+ T-лимфоциты [43].

Для осуществления супрессорного эффекта требуется прямой контакт nTreg-клеток с клетками-мишенями [43, 32], что служит важным отличием nTreg-клеток от адаптивных супрессоров, индуцируемых в ходе иммунного ответа (Tr1, Th3), действие которых опосредуется секретируемыми цитокинами IL-10 и TGF- β [25]. При контактных взаимодействиях nTreg-клеток и их мишеней важна экспрессия на регуляторных клетках молекулы CTLA-4 [42],

блокада которой отменяет супрессорный эффект. Поскольку для осуществления эффекта nTreg-клеток необходима экспрессия молекул B7 на поверхности клеток-мишеней, можно предполагать, что роль CTLA-4 в реализации супрессорного эффекта состоит в передаче сигнала именно через эти его естественные лиганды. При этом проявляется конкуренция CTLA-4 с молекулой CD28, источником сигналов, ослабляющих эффект регуляторных клеток [39]. Через GITR поступают сигналы, ограничивающие активность nTreg-клеток [45]. Супрессорное действие nTreg-клеток состоит в ослаблении пролиферации T-клеток-мишеней и секреции ими цитокинов [38]. В качестве одного из механизмов реализации супрессорного эффекта рассматривается конкуренция nTreg-клеток с наивными T-клетками той же антигенной специфичности за контакт с АПК [38]. Рассматривается также роль апоптоза: хотя экспрессия Fas- и TNFR1-рецепторов на nTreg-клетках незначительна для проявления их действия, показано, что апоптоз клеток-мишеней вносит определенный вклад в реализацию супрессорного эффекта; так, выявлена зависимость регуляторного действия nTreg-клеток от гранзима В (но не от перфорина) [15].

Супрессорный эффект связан с ингибированием в клетках-мишенях сигнального пути, запускаемого с участием PI3-киназы и приводящего к формированию фактора Akt; при этом уровни активации ZAP-70 и Stat-5 не изменяются [22]. Показана также возможность реализации супрессорного действия nTreg-клеток с помощью дендритных клеток, в которых усиливается экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы [46]. Таким образом, в осуществлении супрессорного эффекта nTreg-клеток может участвовать несколько механизмов [38].

Роль естественных регуляторных T-клеток при аллергии и бронхиальной астме

В настоящее время показана противоположная роль естественных регуляторных T-клеток при различных заболеваниях: дефицит естественных регуляторных T-клеток приводит к развитию аутоиммунной патологии, нарушению вынашивания плода, играет патогенетическую роль при аллергии, а повышенная активность способствует развитию иммунодефицитных состояний, хронизации воспалительных процессов и, вероятно, развитию злокачественных новообразований [3].

Сенсибилизация к аллергенам окружающей среды, как известно, типично имеет место в раннем детстве или даже до рождения, но последующее прогрессирование до персистирующей атопической БА ограничено только подгруппой атопии.

В двух недавних работах исследовалась роль CD4⁺ CD25⁺ T-клеток у взрослых с аллергией. Bellinghausen и соавт. [7] установили схожую активность nTreg-клеток периферической крови пациентов, страдающих аллергическим ринитом на пыльцу березы и трав, и здоровых лиц. nTreg клетки слабо пролиферировали, продуцировали низкие уровни цитокинов и ингибировали пролиферацию и продукцию цитокинов Th1 и Th2-типа, но не продукцию IL-10 CD4⁺CD25⁻ T-клетками. Кроме того, ингибирование не было обратимым

антителами к IL-10, TGF- β или CTLA-4, но могло быть обратимым антителами к IL-2, что согласуется с функцией nTreg-клеток. Поскольку не было замечено различий между здоровыми донорами и лицами с атопией, авторы заключили, что nTreg-клетки присутствуют и функционируют у большинства пациентов с атопией. В противоположность этому Ling и соавт. [26] показали в опытах *in vitro*, что nTreg-клетки от больных сенной лихорадкой в активной фазе болезни ингибировали пролиферацию CD4+CD25- Т-клеток, стимулированных аллергеном, и секрецию ими IL-5 в значительно меньшей степени, чем nTreg-клетки здоровых доноров, в особенности в течение сезона пыления. Последнее исследование также подтвердило истинную природу выделенных nTreg CD4+CD25+ Т-клеток определением уровней mRNA FOXP3. Поскольку в обоих исследованиях для Т-клеточной стимуляции использовался аллерген в присутствии АПК, была продемонстрирована аллерген-специфичность nTreg-клеток, таким образом, подтверждая, что nTreg могут образовываться на периферии под воздействием чужеродных антигенов и патогенов. Вероятным объяснением противоречивых данных может служить время взятия образцов крови. В исследовании Bellinghausen и соавт. это могло быть вне сезона пыления, тогда как показано Ling и соавт., активность nTreg-клеток больных с аллергией была существенно ниже в течение сезона пыления. Кроме того, в работе Bellinghausen и соавт. не анализировалось, экспрессировали ли CD4+CD25+ Т-клетки более высокие уровни mRNA FOXP3 по сравнению с CD4+CD25- Т-клетками, таким образом, не верифицируя чистоту используемых Т-клеточных субпопуляций. Хотя необходимы дальнейшие исследования, имеющиеся наблюдения предполагают, что может иметь место обратная корреляция между активностью nTreg-клеток и клиническими проявлениями аллергических заболеваний, как ранее было отмечено для аутоиммунных заболеваний [38].

Интересная работа относительно роли nTreg-клеток в проявлении аллергии выполнена Karlsson и соавт. [21] у детей с аллергией к коровьему молоку. Дети, которые «переросли» их аллергию и утратили гиперчувствительность к β -лактоглобулину, имели большее число CD4+CD25+ Т-клеток в крови, чем те, у кого сохранялась клинически активная аллергия. Повышенное количество nTreg-клеток соответствовало сниженным *in vitro* пролиферативным ответам Т-клеток на пищевой аллерген β -лактоглобулин, но не пролиферативным ответам на поликлональную стимуляцию, снова указывая на присутствие аллерген-специфичных nTreg-клеток.

Данные о способности регуляторных CD4+CD25+ Т-клеток подавлять аллергические процессы получены в контролируемых условиях экспериментов *in vivo* и *in vitro*. Так, в экспериментальной модели бронхиальной астмы введение регуляторных CD4+CD25+ Foxp3+-клеток, индуцированных TGF- β , предотвращало развитие патологии у мышей, сенсibilизированных клещевыми аллергенами [9]. Наоборот, уменьшение содержания CD4+CD25+ Т-клеток вызывало накопление Th2-клеток, индуцирующих эозинофильное воспаление дыхательных путей [19].

Таким образом, отмечена способность nTreg-клеток подавлять активность как Th1, так и Th2-клеток, однако, очевидно, сильнее проявляется их действие на те субпопуляции Т-хелперов, функция которых повышена, что обозначается как регулирующее действие CD4+CD25hi-клеток на баланс Th1/Th2-клеток [30]. Так, при БА преимущественно проявляется подавляющее действие CD4+CD25hi-клеток на Th2-ответ, вызванный аллергенами [36].

Глюкокортикостероиды и естественные регуляторные Т-клетки

Для оценки влияния ГКС на CD4+CD25+ Т-клетки *in vivo* Chen и соавторы [10] вводили дексаметазон мышам линии BALB/c и продемонстрировали, что инъекции дексаметазона повышали количество CD4+CD25+ Т-клеток и отношение CD4+CD25+ / CD4+CD25- клеток в лимфоидных органах и тимусе. CD4+CD25+ Т-клетки экспрессировали высокие уровни глюкокортикостероидного рецептора и V α 1-2 и были более устойчивы к дексаметазон-индуцированной клеточной гибели, чем CD4+CD25- Т-клетки *in vitro*. Кроме того, IL-2 селективно защищал CD4+CD25+, но не CD4+CD25- Т-клетки от дексаметазон-индуцированной клеточной гибели. Под влиянием дексаметазона CD4+CD25+ Т-клетки экспрессировали более высокие уровни внутриклеточного CTLA-4 и поверхностного GITR и проявляли супрессорные свойства. Эти данные предполагают, что CD4+CD25+ и CD4+CD25- клетки имеют разные апоптотические ответы на дексаметазон, возможно основанные на различной экспрессии V α 1-2. Способность дексаметазона повышать функцию CD4+CD25+ Т-клеток может рассматриваться как один из механизмов его противовоспалительного и иммуносупрессивного действия [10]. Данные экспериментов *in vitro* показали, что флутиказона пропионат ингибировал стимулированную аллергеном пролиферацию CD4+CD25- Т-клеток дозозависимым образом. Супрессия стимулированной аллергеном пролиферации CD4+CD25+ Т-клетками доноров с атопией была значительно ниже, чем доноров без атопии. Преинкубация CD4+CD25+ Т-клеток с флутиказона пропионатом повышала супрессорную активность этих клеток в стимулированных аллергеном культурах с CD4+CD25- Т-клетками [31]. В других исследованиях было показано, что системное и ингаляционное применение ГКС при БА повышает экспрессию гена FOXP3, с которым связана супрессорная активность естественных регуляторных Т-клеток [20].

Таким образом, на современном этапе естественные регуляторные Т-клетки рассматриваются как решающие иммунорегуляторные клетки, способные к супрессии Th1 и Th2-опосредованных иммунных ответов, и представляющие собой новый взгляд на инициацию и прогрессирование бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Численность и функциональная активность естественных регуляторных Т-клеток при БА и аллергических заболеваниях могут изменяться, а наличие дисбаланса Th1/Th2 с преобладанием Th2-клеток может корректироваться естественными регуляторными Т-клетками и не приводить к инициации и прогрессированию бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Способность системных и ингаляционных ГКС при БА повышать количество и супрессорную активность естественных регуляторных Т-клеток

может рассматриваться как один из механизмов терапевтического действия ГКС.

Хотя эти данные необходимо расширять и подтверждать другими, естественные регуляторные Т-клетки могут предлагать новые возможности для мониторинга БА и других аллергических заболеваний, а также для развития новых диагностических и терапевтических стратегий.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. / под ред. А. Г. Чучалина. М.: «Атмосфера», 2007. 104 с.
2. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. М.: Мир, 2006. 320 с.
3. Ярилин, А. А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 / А. А. Ярилин, А. Д. Донецкова // Иммунология. 2006. 3: 176–88.
4. Apostolou, I. In vivo instruction of suppressor commitment in naïve T cells / I. Apostolou, H. Von Boehmer // J. Exp. Med. 2004; 199: P.1401–8.
5. Baecher-Allan, C. Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+CD25+ T cells / C. Baecher-Allan, E. Wolf, D.A. Hafler // Clin. Immunol. 2005; 115:10–8.
6. Baecher-Allan, C. CD4+CD25hi regulatory cells in human peripheral blood / C. Baecher-Allan [et al.] // J. Immunol. 2001; 167: 1245–53.
7. Bellinghausen, I. Human CD4+CD25+ T-cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production / I. Bellinghausen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 862–8.
8. Chen, Y. Several genes contribute to the production of autoreactive И and T cells in the murine lupus susceptibility locus / Y. Chen [et al.] // J. Immunol. 2005; 175: 1080–9.
9. Chen, W. Conversion of peripheral CD4+CD25- naïve T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3 / W. Chen [et al.] // J. Exp. Med. 2003; 198: 1875–86.
10. Chen, X. Differential response of murine CD4+CD25+ and CD4+ CD25- T cells to dexamethasone-induced cell death / X. Chen [et al.] // Eur. J. Immunol. 2004; 34: 859–69.
11. Dieckmann, D. Ex vivo isolation and characterization of CD4+ CD25+ T cells with regulatory properties from human blood / D. Dieckmann [et al.] // J. Exp. Med. 2001; 193: 1303–10.
12. Dieckmann, D. Activated CD4+CD25+ T cells suppress antigen-specific CD4+ and CD8+ T cells but induce a suppressive phenotype only in CD4+ T cells / D. Dieckmann [et al.] // Immunology. 2005; 115: 305–14.
13. Fehervari, Z. Control of Foxp3+CD4+CD25+ regulatory cell activation and function by dendritic cells/ Z. Fehervari, S. Sakaguchi // Int Immunol. 2004; 16: 1769–80.
14. Fritzsching, B. In contrast to effector T cells, CD4+CD25+ Foxp3+regulatory T cells are highly susceptible to CD95 ligand- but not to TCR-mediated cell death / B. Fritzsching [et al.] // J. Immunol. 2005; 175: 32–36.

15. Gondek, D.C. Cutting edge: contact-mediated suppression by regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism / D.C. Gondek [et al.] // *J. Immunol.* 2005; 174: 1783–6.
16. Gor, D.O. TH1- TH2: a Procrustean paradigm / D.O. Gor, N.R. Rose, N.S. Greenspan // *Nat. Immunol.* 2003; 4: 503–5.
17. Gregg, R. The number of human peripheral blood CD4+ CD25 high regulatory T cells increases with age / R. Gregg [et al.] // *Clin Exp Immunol.* 2005; 140: 540–6.
18. Hansen, G. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation / G. Hansen [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 175–183.
19. Jaffar, Z. CD4+CD25+ T-cells regulate airway eosinophilic inflammation by modulating the TH2 cell phenotype / Z. Jaffar, T. Sivacuru, K. Roberts // *J. Immunol.* 2004; 172: 3842–9.
20. Karagiannidis, C. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma / C. Karagiannidis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1425–33.
21. Karlsson, M.R. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T- cells in children who have outgrown cow,s milk allergy / M.R. Karlsson, J. Rugtveit, P. Brandtzaeg // *J. Exp. Med.* 2004.; 199: 1679–88.
22. Kojima, H. CD4+CD25+ regulatory T cells attenuate the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in antigen-primed immature CD8+ CTLs during functional maturation / H. Kojima [et al.] // *J. Immunol.* 2005; 174: 5959–67.
23. Kuniyasu, Y. Naturally anergic and suppressive CD4+CD25+ T cells as a functionally and phenotypically distinct immunoregulatory T cell subpopulation / Y. Kuniyasu [et al.] // *Int. Immunol.* 2000; 12: 1145–55.
24. Larche, M. The role of T lymphocytes in pathogenesis of asthma / M. Larche, D.C. Robinson, A.B. Kay // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 450–63.
25. Levings, M.K. Phenotypic and functional differences between human CD4+CD25+ and type 1 regulatory T cells / M.K. Levings, M.G. Roncarolo // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005; 293: 303–26.
26. Ling, E.M. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen –driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease / E.M. Ling [et al.] // *Lancet.* 2004; 363: 608–15.
27. McHugh, R.S. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor / R.S. McHugh [et al.] // *Immunity.* 2002; 16: 311–23.
28. Mills, K.N. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection / K.N. Mills. 2004; 4: 841–855.
29. Moseman, E.A. Human plasmacytoid dendritic cells activated by CpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4+ CD25+ regulatory T cells / E.A. Moseman [et al.] // *J. Immunol.* 2004; 173: P.4433–42.
30. Nelson, H.S. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy / H.S. Nelson // *J.Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 635–42.

31. Nguyen, X.D. Fluticasone propionate increases CD4+CD25+ T regulatory cell suppression of allergen-stimulated CD4+ CD25- T cells by an IL-10-dependent mechanism / X.D. Nguyen, D.S. Robinson // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 296–301.
32. Nishikawa, H. Definition of target antigens for naturally occurring CD4(+)CD25(+) regulatory T cells / H. Nishikawa [et al.] // *J. Exp. Med.* 2005; 201: P.681–6.
33. Nishikawa, H. CD4+CD25+ T regulatory cells control the induction of antigen-specific CD4+ helper T cell responses in cancer patients / H. Nishikawa [et al.] // *Blood.* 2005; 106: 1008–11.
34. Pace, L. IL-4 modulation of CD4+CD25+ T regulatory cells-mediated suppression / L. Pace, C. Pioli, G. Doria // *J. Immunol.* 2005; 174: 7645–53.
35. Pop, S.M. Single cell analysis shows decreasing Foxp3 and TGFbeta 1 coexpressing CD4+CD25+ regulatory T cells during autoimmune diabetes / S.M. Pop [et al.] // *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1333–46.
36. Robinson, D.S. Regulation: the art of control? Regulatory T-cells and asthma and allergy / D.S. Robinson // *Thorax.* 2004; 59: 640–3.
37. Rowe, J. High IFN- γ production by CD8+ T cells and early sensitization among infants at high risk of atopy / J. Rowe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 710–716.
38. Sakaguchi, S. Natural arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* 2004; 22: 531–62.
39. Sakaguchi, S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors / S. Sakaguchi // *J. Exp. Med.* 2003; 197: 397–401.
40. Sheikh, A. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: lack of support for the hygiene hypothesis / A. Sheikh, L. Smeeth, R. Hubbard // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 131–5.
41. Takahashi, T. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state / T. Takahashi [et al.] // *Int. Immunol.* 1998; 10: 1969–80.
42. Takahashi, T. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state / T. Takahashi [et al.] // *Int. Immunol.* 1998; 10: 1969–80.
43. Thornton, C.A. Suppressor effector function of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific / C.A. Thornton, E.M. Shevach // *J. Immunol.* 2000; 164: 183–90.
44. Thornton, A.M. Signal transduction in CD4+CD25+ regulatory T cells: CD25 and IL-2 / A.M. Thornton // *Front. Biosci.* 2006; 11: 921–7.

45. Thornton, C.A. Functional maturation of CD4+CD25+CTLA4+CD45RA+ T regulatory cells in human T cell responses to environmental antigens/allergens / C.A. Thornton [et al.] // *J. Immunol.* 2004; 173: 3084–92.
46. Van Oosterhout, A.J.M. Regulatory T-lymphocytes in asthma / A.J.M. Van Oosterhout, N. Bloksma // *Eur. Respir J.* 2005; 26: 918–32.
47. Yagi, H. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD4+CD25+ regulatory T cells / H. Yagi [et al.] // *Int. Immunol.* 2004; 16: 1643–56.
48. Yazdanbakhsh, M. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis / M. Yazdanbakhsh, P.G. Kremsner, R. van Ree // *Science.* 2002; 296: 490–4.