

Ассоциация полиморфизма –3279 С>А гена *FOXP3* с риском развития саркоидоза легких

И.Е. МАЛЫШЕВА¹, Л.В. ТОПЧИЕВА¹, Э.Л. ТИХОНОВИЧ², И.В. КУРБАТОВА¹, О.В. БАЛАН²

¹ФБГУН «Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия; ²Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить связь полиморфного маркера –3279 С>А гена *FOXP3* с риском развития саркоидоза легких (СЛ) и оценить уровень транскрипции этого гена у носителей разных генотипов по данному полиморфному маркеру.

Материалы и методы. В исследование включили 99 пациентов русской национальности, проживающих в Республике Карелия, у которых установлен диагноз персистирующего СЛ (средний возраст 45,41±1,31 года) и 116 здоровых доноров контрольной группы (средний возраст 42,06±1,30 года). Идентификацию аллелей и генотипов полиморфного маркера –3279 С>А гена *FOXP3* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестриктивных фрагментов. Количество транскриптов исследуемого гена определяли в лейкоцитах периферической крови здоровых доноров и больных СЛ с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. Статистически значимых различий по распределению частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру –3279 С>А гена *FOXP3* между контрольной группой и группой больных СЛ не выявлено ($p>0,05$). Количество транскриптов гена *FOXP3* в лейкоцитах периферической крови больных СЛ по сравнению с контролем статистически значимо не различалось. Статистически значимых различий по уровню экспрессии мРНК указанного гена у носителей разных генотипов по –3279 С>А полиморфному маркеру гена *FOXP3* во всех исследованных группах не выявлено.

Заключение. Полиморфный маркер –3279 С>А гена *FOXP3* не ассоциирован с риском развития СЛ.

Ключевые слова: саркоидоз легких, ген *FOXP3*, полиморфизм, экспрессия.

Association of *FOXP3* gene -3279 C>A polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis

I.E. MALYSHEVA¹, L.V. TOPCHIEVA¹, E.L. TIKHONOVICH², I.V. KURBATOVA¹, O.V. BALAN²

¹Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia; ²V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia

Aim. To investigate the association of the polymorphic marker -3279 C>A of the *FOXP3* gene with the risk of pulmonary sarcoidosis (PS) and to estimate the transcription level of this gene in the carriers of different genotypes of this polymorphic marker.

Subjects and methods. The investigation included 99 patients of Russian ethnicity (mean age, 45.41±1.31 years) living in the Republic of Karelia, who were diagnosed with persistent PS, and 116 healthy donors (mean age, 42.06±1.30 years) in the control group. The alleles and genotypes of the polymorphic marker -3279 C>A of the *FOXP3* gene were identified using polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism. The number of transcripts of the studied gene in the peripheral blood leukocytes of healthy donors and PS patients was determined with real-time PCR.

Results. The control group and the PS patient one had no statistically significant differences in the distribution of the frequencies of alleles and genotypes by the polymorphic marker –308G>A of the *FOXP3* gene ($p > 0.05$). The number of *FOXP3* gene transcripts was not statistically significantly different in the peripheral blood leukocytes of patients with PS and control individuals. No statistically significant differences were observed in the mRNA expression levels in the above-mentioned gene in the carriers of different genotypes by the polymorphic marker -3279 C>A of the *FOXP3* gene in all examined groups.

Conclusion. The polymorphic marker -3279 C>A of the *FOXP3* gene is unassociated with the risk of PS.

Keywords: pulmonary sarcoidosis, *FOXP3* gene, polymorphism, expression.

ЛПК — лейкоциты периферической крови
ЛУ — лимфатический узел

ПЦР — полимеразная цепная реакция
СЛ — саркоидоз легких

В развитии многофакторных заболеваний, к числу которых относится саркоидоз легких (СЛ), важную роль играют как генетическая предрасположенность, так и факторы окружающей среды. Саркоидоз является мультисистемным гранулематозным заболеванием, при кото-

ром наиболее часто (почти 90% случаев) поражаются легкие [1]. Развитие патологического процесса при данном заболевании сопровождается иммунологическими нарушениями. Показано, что несоразмерный Th1 иммунный ответ (усиление иммунного ответа посредством пролиферации Т-лимфоцитов и увеличения производства цитокинов в пораженных органах) является ключевым механиз-

Сведения об авторах:

Топчиева Людмила Владимировна — в.н.с. лаб. генетики

Тихонович Элла Леонидовна — зав. отд.-нием респираторной терапии

Курбатова Ирина Валерьевна — н.с. лаб. генетики

Балан Ольга Викторовна — с.н.с. лаб. генетики

Контактная информация:

Малышева Ирина Евгеньевна — с.н.с. лаб. генетики; тел.: +7(814)257-1879; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

мом в иницировании и поддержании гранулематозного воспаления [2]. Однако природа антигена(ов), иницирующих ответ Th1 при саркоидозе, и механизмы, ведущие к диссеминации гранулем и фиброза, остаются неясными [3]. Кроме того, установлено, что при СЛ повышено количество регуляторных Т-клеток (Treg) с фенотипом CD45RO+ (Т-клетки иммунологической памяти), активно экспрессирующих CD95 (Fas/APO-1) [4]. Клетки Treg играют важную роль в поддержании иммунологической толерантности, участвуя в супрессии чужеродных и собственных антигенов [5]. Однако молекулярные механизмы иммуносупрессии, опосредованной клетками Treg, а также роль этих клеток в патогенезе саркоидоза до конца не выяснены.

Регуляторные Т-клетки характеризуются экспрессией гена *FOXP3* (forkhead box P3). Данный ген является ключевым транскрипционным фактором, участвующим в регуляции, активации и дифференцировке Tregs [6]. Установлено, что снижение уровня экспрессии гена *FOXP3* усиливает аутоиммунные реакции и приводит к нарушению супрессорной функции Treg, превращая их в эффекторные клетки [7]. В эксперименте с использованием мышей в качестве модельных животных показано, что инактивация гена *FOXP3* приводит к дефициту и аномальной продукции регуляторных Т-клеток [8]. В то же время в ряде исследований установлено, что трансдукция гена в составе ретровирусного вектора в лимфоциты CD4+CD25 фенотипически и функционально преобразует их в клетки Treg, способные подавлять Т-клеточную пролиферацию в пробирке и развитие воспалительных аутоиммунных заболеваний в естественных условиях [9, 10].

Функциональная активность генов регулируется различными факторами, в том числе мутациями в их регуляторных последовательностях, что может приводить к нарушению генной транскрипции. Показано, что однонуклеотидные замены (SNP) в гене *FOXP3* вовлечены в патогенез различных заболеваний, в том числе аутоиммунных [11].

В настоящее время работы многих авторов посвящены изучению мутаций в промоторной области гена *FOXP3*. Так, в ряде исследований показана ассоциация полиморфизма -3279 C>A гена *FOXP3* (rs3761548) с риском развития таких заболеваний, как острый коронарный синдром, апластическая анемия и др. [12, 13]. Установлено, что данная мутация влияет на транскрипционную активность гена *FOXP3*. Однако следует отметить, что работы по исследованию роли данного полиморфизма в патогенезе различных заболеваний еще малочисленны. Данные о влиянии -3279 C>A полиморфного маркера гена *FOXP3* на развитие СЛ в литературе отсутствуют.

Цель исследования: изучить связь полиморфного маркера -3279 C>A гена *FOXP3* с риском развития СЛ и оценить уровень транскрипции этого гена у носителей разных генотипов по данному полиморфному маркеру.

Материалы и методы

В исследование включили 215 человек: 99 пациентов русской национальности, проживающих на территории Республики Карелия, у которых установлен диагноз персистирующего СЛ (средний возраст 45,4±1,3 года), и 116 здоровых доноров контрольной группы (средний возраст 42,1±1,3 года). Диагноз СЛ устанавливали на основании клинико-рентгенологических изме-

нений, подтверждали морфологически. У всех пациентов саркоидоз верифицирован гистологически на основании исследования биоптата. Распределение способов установления окончательного диагноза было следующим: видеоторакокопия — 50,4% случаев, трансбронхиальная биопсия — 42,8%, открытая биопсия легких — 3,1%, биопсия другого органа (кожа, периферический лимфатический узел — ЛУ) — 3,6%.

При первом обращении I стадия установлена у 26 (26%) пациентов, II стадия — у 62 (64%), III стадия — 11 (10%). У 9 (9%) больных отмечено острое и подострое течение заболевания с развернутой картиной синдрома Лефгрена (лихорадка, узловатая эритема, артралгии, увеличение внутригрудных ЛУ). У 20 (19,9%) пациентов обнаружены экстраторакальные проявления саркоидоза в виде поражения кожи (васкулит, подкожные узелки — 0,7%), поражения ЛУ различной локализации (12%), поражения нервной системы (нейросаркоидоз с бульбарными нарушениями, периферическая невропатия — 1,2%), печени (1,2%), глаз (1%), суставов различной локализации (1,2%), селезенки (0,7%), почек (0,5%), сердца (констриктивный перикардит, миокардит — 0,5%).

Оценены результаты функциональных тестов пациентов, исключая пациентов с диагностируемыми в анамнезе бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В 4,3% случаев выявлены рестриктивные, в 2,3% — обструктивные нарушения. Данные изменения зарегистрированы у пациентов со II—III стадией заболевания. Снижение диффузионной способности легких выявлено у 3,7% пациентов (снижение DL_{co} и низкое DL_{co}/Va, что характерно для паренхиматозных нарушений).

На терапии преднизолоном находились 32 (32%) пациента. Длительность терапии составила 11,3 мес. У 1 пациента проводилась пульс-терапия экссудативного перикардита, 6,9% пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты по поводу синдрома Лефгрена. В анамнезе у 5% пациентов отмечалась туберкулоустатическая терапия.

При наблюдении положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика (спонтанная регрессия и регрессия в процессе лечения) отмечена у 60 (59,6%) пациентов, рецидивирующее течение — у 7 (7%). Стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии) достигнута у 24,2% больных. Рецидивы заболевания через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии отмечались у 3 пациентов (9,4% всех получавших терапию).

Материалом для исследования служили пробы периферической крови.

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, выраженные нарушения функции внутренних органов, а также перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, курение табака, беременность и лактация, алкогольная зависимость, индекс массы тела ≥28 кг/м².

Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов. Работа утверждена этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова».

Геномную ДНК из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) выделяли с помощью набора Analytik jena (Германия). Генотипирование полиморфизма -3279 C>A гена *FOXP3* (rs3761548) осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестриктивных фрагментов. ПЦР проводили на приборе Махугене (США). Для амплификации использовали наборы HS-Screen mix и праймеры производства фирмы «Евроген» (Россия). Последовательность праймеров указана в работе [14]. Гидролиз продуктов ПЦР осуществляли эндонуклеазой рестрикции PstI («Thermo Scientific», Германия) в течение 3 ч при температуре 37 °С. Фрагменты рестрикции разделяли в 2% агарозном геле, окрашенном 1% раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Размер фрагментов ДНК, соответствующий генотипу AA, составлял 487 bp, генотипу AC — 487, 329 и 158 bp; CC — 329 и 158 bp [14]. Тотальную РНК выделяли из ЛПК с помощью набора Ахургер Multisource Total RNA Miniprep Kit («Ахуген», США). Синтез кДНК осуществляли, используя набор MMLV RT kit («Евроген», Россия). Уровень экспрессии мРНК гена *FOXP3* определяли ме-

тодом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) на приборе iCycler iQ5 («Био-Рад», США). Для амплификации использовали наборы qPCRmix-HS SYBR и праймеры производства фирмы «Евроген» (Москва). Последовательность праймеров для ПЦР-РВ указана в работе [15]. Для каждого исследуемого образца реакцию ПЦР-РВ ставили не менее 3 раз. Ген *GAPDH* использовали в качестве референсного.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statgraphics 2.1. Достоверность различий частот аллелей и генотипов в группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Достоверность различий уровня транскриптов гена между группами оценивали с помощью непараметрического критерия *U* Вилкоксона—Манна—Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН «Комплексные фундаментальные и прикладные исследования особенностей функционирования живых систем в условиях Севера».

Результаты

По результатам проведенного нами исследования не установлено статистически значимых различий по распределению частот аллелей и генотипов полиморфного маркера –3279 С>А гена *FOXP3* в группе больных СЛ и в контрольной группе (см. таблицу). По данным теста на соответствие распределения генотипов полиморфизма rs3761548 гена *FOXP3* равновесию Харди—Вайнберга, распределение генотипов исследуемого полиморфизма гена *FOXP3* соответствовало ожидаемому в группе больных СЛ ($\chi^2 = 0,11$; $df=2$; $p > 0,05$) и в контрольной группе ($\chi^2 = 0,35$; $df=2$; $p > 0,05$).

Количество транскриптов гена *FOXP3* в ЛПК больных СЛ и в контрольной группе статистически значимо не различалось: $0,220 \pm 0,032$ и $0,249 \pm 0,038$ отн. ед. ($p > 0,05$). При этом нами не обнаружено статистически значимых различий по уровню экспрессии гена *FOXP3* у носителей разных генотипов по полиморфному маркеру –3279 С>А гена *FOXP3* как в контрольной группе, так и в группе больных саркоидозом ($p > 0,05$).

Обсуждение

Распространенность аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера у населения Карелии аналогична таковой среди представителей европеоидной расы [16].

Полиморфные варианты указанного гена в силу его клинической значимости активно изучаются для исследования их ассоциации с риском развития различных заболеваний. В проведенном нами исследовании не установлена связь полиморфизма rs3761548 гена *FOXP3* с риском развития СЛ у русского населения, проживающего на территории республики Карелия ($p > 0,05$).

Данные о связи указанного полиморфизма с развитием полигенно-наследуемых заболеваний противоречивы. Так, получены аналогичные данные, отражающие отсутствие ассоциации rs3761548 полиморфизма гена *FOXP3* с риском развития некоторых заболеваний. Не установлена связь этого полиморфизма гена *FOXP3* с риском развития преэклампсии в иранской популяции [17], псориаза, а также эндометриоза в китайской этнической группе Хань [18, 19]. Тем не менее в работе E. Fodor и соавт. [20] показано, что у женщин из венгерской популяции — носителей гено-

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера –3279 С>А гена *FOXP3* в контрольной группе и в группе больных СЛ

Показатель	Контроль (n=116)	Больные СЛ (n=99)	Критерий χ^2
Аллели:			
С	137 (0,591)	118 (0,596)	0,013
А	95 (0,409)	80 (0,404)	($p > 0,05$)
Генотипы:			
СС	42 (0,362)	36 (0,364)	0,340
СА	53 (0,457)	46 (0,465)	($p > 0,05$)
АА	21 (0,181)	17 (0,171)	

Примечание. Данные указаны в виде абсолютного числа обследованных лиц, в скобках процент.

типа АА по полиморфному маркеру –3279 С>А гена *FOXP3* риск развития аллергического ринита снижен по сравнению с таковым у носителей генотипа СС или СА.

В проведенном нами исследовании отсутствие ассоциации полиморфизма rs3761548 гена *FOXP3* с риском развития СЛ, возможно, связано с тем, что в настоящей работе проводилась оценка влияния на риск развития патологии только по одному полиморфному маркеру гена *FOXP3*. Не исключено, что такая связь может быть обнаружена при исследовании сочетанного действия нескольких полиморфных вариантов указанного гена или разных генов. Например, показано, что у населения Китая риск развития такого заболевания, как аллергический ринит, повышен у носителей определенных гаплогрупп по полиморфным маркерам rs3761548 и rs4824747 гена *FOXP3* ($p = 0,031$; отношение шансов 1,755) [21].

Кроме того, полученные нами данные об отсутствии связи исследуемого полиморфизма гена *FOXP3* с риском развития СЛ могут быть обусловлены тем, что в наше исследование включены пациенты с персистирующей формой СЛ. При этом известно, что функциональные свойства регуляторных Т-клеток могут различаться на разных стадиях саркоидоза. Так, в работе M. Miyaga и соавт. [22] показано увеличение количества клеток CD4+CD25bright Tregs при активном саркоидозе, а также увеличение пропорции регуляторных Т-клеток с фенотипом CD45RO+, активно экспрессирующих CD95 [4, 22]. Ряд авторов высказали предположение, что клетки, регулирующие FOXP3+, подавляют формирование гранулем на ранних стадиях развития патологии [2]. В то же время способность клеток Treg подавлять продукцию цитокинов Т-клетками и развитие воспалительной реакции снижается при хроническом течении саркоидоза [23].

Заключение

В проведенном нами исследовании не установлена связь полиморфного маркера –3279 С>А гена *FOXP3* с риском развития СЛ.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств гранта правительства РФ по постановлению № 220 (договор № 11.G34.31.0052) и федерального бюджета на выполнение государственного задания (тема № 0221-2014-0008).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Саркоидоз: Монография. Под ред. А.А. Визеля. *Серия монографий Российского респираторного общества*. Гл. ред. серии А.Г. Чучалин. М.: Атмосфера, 2010. [Sarcoidosis: Monografiya. Pod red. Vizelja AA. *Seriya monografij Rossijskogo respiratornogo obshhestva*. Gl. red. serii Chuchalin AG. M.: Atmosfera, 2010. (In Russ.)].
2. Taflin C, Miyara M, Nochy D, Valeyre D, Naccache J, Altare F, Salek-Peyron P, Badoual C, Bruneval P, Haroche J, Marthian A, Amoura Z, Hill G, Gorochov G. FOXP3+ regulatory T cells suppress early stage of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *The American journal of pathology*. 2009; 174(2): 497-508. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080580>
3. Baughman R, Lower E, du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003; 361(9363):1111-1118. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12888-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12888-7)
4. Broos C, van Nimwegen M, Kleijnjan A, ten Berge B, Muskens F, in't Veen J, Annema J, Lambrecht B, Hoogsteden H, Hendriks R, Kool M, van den Blink B. Impaired survival of regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis. *Respiratory research*. 2015;16:108. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0265-8>
5. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133:775-787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
6. Пашнина И.А. Регуляторные Т-клетки у детей с аутоиммунными заболеваниями. *Медицинская иммунология*. 2014;16(4): 353-360. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-4-353-360>
7. Yamaguchi T, Wing J, Sakaguchi S. Two modes of immune suppression by Foxp3(+) regulatory T cells under inflammatory or non-inflammatory conditions. *Seminars in immunology*. 2011;23(6):424-430. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.10.002>
8. Wan Y, Flavell R. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature*. 2007; 445(7129):766-770. <https://doi.org/10.1038/nature05479>
9. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003; 299(5609):1057-1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
10. Fontenot J, Gavin M, Rudensky A. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature immunology*. 2003;4(4):330-336. <https://doi.org/10.1038/ni904>
11. Lee M, Bae S, Lee Y. Association between FOXP3 polymorphisms and susceptibility to autoimmune diseases: A meta-analysis. *Autoimmunity*. 2015;48(7):445-452. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1045582>
12. Gholami M, Esfandiary A, Vatanparast M, Mirfakhraie R, Hosseini M, Ghafouri-Fard S. Genetic variants and expression study of FOXP3 gene in acute coronary syndrome in Iranian patients. *Cell biochemistry and function*. 2016;34(3):158-162. <https://doi.org/10.1002/cbf.3174>
13. In J, Lee N, Roh E, Shin S, Park K, Song E. Association of aplastic anemia and Foxp3 gene polymorphisms in Koreans. *Hematology*. 2016;1-6. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1238645>
14. Wu Z, You Z, Zhang C, Li Z, Su X, Zhang X. Association between functional polymorphisms of Foxp3 gene and the occurrence of unexplained recurrent spontaneous abortion in a Chinese Han population. *Clinical & developmental immunology*. 2012:896458. <https://doi.org/10.1155/2012/896458>
15. Genre J, Errante P, Kokron C, Toledo-Barros M, Câmara N, Rizzo L. Reduced frequency of CD4(+)/CD25(HIGH)FOXP3(+) cells and diminished FOXP3 expression in patients with Common Variable Immunodeficiency: a link to autoimmunity? *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2009;132(2):215-221. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.03.519>
16. База данных NCBI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=3761548&pt=1vsK4RLk4OP8RPNbB477yFS7JLOO_0GFIHVpxZMyXtm-nr9kD
17. Norouziyan M, Rahimzadeh M, Rajaei M, Arabpour F, Nadery N. FoxP3 gene promoter polymorphism affects susceptibility to pre-eclampsia. *Human immunology*. 2016 Sep 8. pii: S0198-8859(16)30440-2. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.09.001>
18. Song Q, Shen Z, Xing X, Yin R, Wu Y, You Y, Guo H, Chen I, Hao F, Bai Y. An association study of single nucleotide polymorphisms of the FOXP3 intron-1 and risk of Psoriasis vulgaris. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 2012;49(1):25-35.
19. Wu Z, Wang W, Wang T, Yang R, Li Y, Li T, Wang S. Association of FOXP3 gene polymorphism in Chinese women with endometriosis. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuan xue za zhi = Chinese journal of medical genetics*. 2013;30(1):106-110. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.01.026>
20. Fodor E, Garaczi E, Polyánka H, Koreck A, Kemény L, Széll M. The rs3761548 polymorphism of FOXP3 is a protective genetic factor against allergic rhinitis in the Hungarian female population. *Human immunology*. 2011;72(10):926-929. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.06.011>
21. Zhang Y, Duan S, Wei X, Zhao Y, Zhao L, Zhang L. Association between polymorphisms in FOXP3 and EB13 genes and the risk for development of allergic rhinitis in Chinese subjects. *Human immunology*. 2012;73(9):939-945. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.07.319>
22. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, Kambouchner M, Valeyre D, Chapelon-Abrie C, Debre P, Piette J, Gorochov G. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine*. 2006; 203(2): 359-370. <https://doi.org/10.1084/jem.20050648>
23. Rappal G, Pabst S, Riemann DD, Schmidt A, Wickenhauser C, Schütte W, Hombach A, Seliger B, Grohé C, Abken H. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2011;140(1):71-83. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.03.015>

Поступила 10.11.16