

В. Н. Минеев,
докт. мед. наук

Л. Н. Сорокина,
докт. мед. наук

Т. М. Лалаева,
канд. мед. наук

М. А. Нёма

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НОВОЙ СИГНАЛЬНОЙ JAK-STAT-СИСТЕМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Совсем недавно, на рубеже XX и XXI вв. была открыта и к настоящему времени относительно хорошо изучена в эксперименте новая сигнальная система, которая у животных и человека трансдуцирует множество цитокиновых сигналов и ростовых факторов, которые обеспечивают клеточную пролиферацию, дифференциацию, миграцию и апоптоз. Такой принципиально важной системой является JAK-STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription)-система.

Цитокины, как известно, играют ключевую роль в формировании бронхиальной астмы (БА), что принципиально связано с активностью и регуляцией Th2-лимфоцитов. Вполне естественно, что выяснение сигнальных путей, с помощью которых цитокины осуществляют свои регуляторные функции, находится в центре внимания иммунологов и аллергологов, в частности астмологов. Уместно подчеркнуть, что экспрессия провоспалительных цитокинов характерна также и для таких широко распространенных заболеваний, как атеросклероз и сахарный диабет и целого ряда других заболеваний воспалительной природы.

В настоящее время разрабатывается большое количество лекарственных препаратов для лечения аллергических заболеваний, в том числе БА, аллергического ринита и аллергического дерматита [1]. Совершенствование лечения, несомненно, должно базироваться на углублении уже существующих подходов и на уточнении клеточных и молекулярных механизмов патогенеза БА, ведущее место в котором занимает функционирование сигнальных систем.

Новая сигнальная система JAK-STAT, которая представляет собой сигнальный путь, состоящий из янус-киназы и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции, передает информацию от внеклеточных полипептидных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре без участия вторичных мессенджеров (рис. 1).

Обнаружено, что эта сигнальная система универсальна практически для всех живых организмов и

является эволюционно древней и достаточно консервативной, что подтверждается общностью структуры и функционирования всех ее представителей как у беспозвоночных, так и у позвоночных.

В настоящее время можно с уверенностью утверждать доказанность ее ключевой роли, в частности в развитии и становлении человеческого организма, отдельных популяций и субпопуляций клеток, в защитных иммунных механизмах и процессах адаптации. Практически сразу стала активно изучаться роль JAK-STAT-системы в патогенезе БА. Особенности функционирования этой системы в целом и при БА рассмотрены нами ранее [2–4]. Функциональная важность, подчас, жизненная важность JAK-STAT-системы определяется ее ролью в самых многообразных процессах организма. Как отсутствие, так и избыточная активация практически любого из ее звеньев может приводить к смерти.

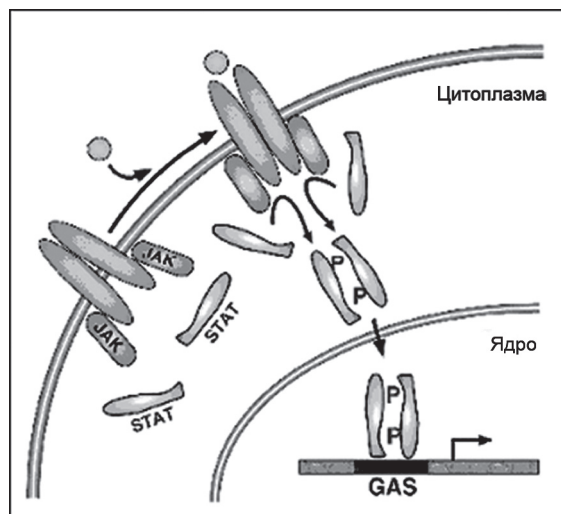


Рис. 1. После связывания лиганда (цитокина) с рецептором, рецептор-ассоциированные JAK активируются и фосфорилируют тирозин рецептора, создавая участок связывания для STAT, которые также фосфорилируются; активированные SH2-фосфотирозин-STAT-димеры транслицируются в ядро, где активируют транскрипцию, взаимодействуя с GAS (γ -активируемая последовательность) [5]

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Строение и функции компонентов JAK-STAT-системы янус-киназы

Семейство янус-киназ в клетках млекопитающих, в противоположность остальным семействам киназ, является малочисленным и представлено только 4 JAK белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые были идентифицированы в начале 90-х г. XX в. Вскоре после их открытия была установлена их функциональная роль в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов [6].

Функции JAK (отсутствие JAK — возможные проявления) изложены в *таблице*.

Сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT)

У млекопитающих имеется семь STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6. Эти транскрипционные факторы были объединены в новое семейство, отличительными чертами которого считается наличие SH2-доменов и способность к фосфорилированию входящего в их состав тирозина. STAT-белки находятся в цитоплазме в неактивном состоянии. После связывания цитокина с рецептором JAK, ассоциированные с рецептором, активируются и активируют STAT,

Связь янус-киназ (JAK), сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) и супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS) с цитокиновыми рецепторами и фенотипическими проявлениями у «knockout»-мышей

JAK/STAT/SOCS	Цитокины	Дефекты у «knockout»-мышей
JAK1	γ_c цитокины, <i>gp</i> 130 цитокины, <i>IL-10</i> , <i>IFN-α</i> , <i>IFN-β</i> , <i>IFN-γ</i> , <i>IL-13</i>	Неврологические дефекты (?), перинатальная летальность
JAK2	Эритропоэтин, β_c цитокины, <i>gp</i> 130 цитокины, <i>IL-13</i> , <i>IL-12</i> , гормон роста, пролактин, тромбопоэтин, <i>IFN-γ</i>	Эмбриональная летальность, отсутствие эритропоэза
JAK3	<i>IL-2</i> , <i>IL-7</i> , <i>IL-15</i> , γ_c цитокины	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
TYK 2	<i>gp</i> 130 цитокины, <i>IL-13</i> , <i>IL-12</i> , <i>IFN-α</i> , <i>IFN-β</i> , <i>IL-10</i>	Повышение чувствительности к патогенам
STAT1	<i>IFN-α</i> , <i>IFN-β</i> , <i>IFN-γ</i> , <i>IL-2</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-10</i>	Повышенная чувствительность к бактериальным и вирусным инфекциям, дефектная передача сигнала в ответ на интерфероны, слабая противоопухолевая устойчивость (повышенная чувствительность к иммуногенным опухолям), нарушение регуляции апоптоза
STAT2	<i>IFN-α</i> , <i>IFN-β</i>	Дефектная передача сигнала в ответ на интерфероны
STAT3	<i>IL-6</i> , <i>IL-10</i> , другие <i>gp</i> 130 цитокины, γ_c цитокины, гормон роста	Эмбриональная летальность (возможно, обусловлена отсутствием лейкоцитарного ингибирующего фактора), локальные дефекты (трансгенные мыши) в макрофагах и нейтрофилах передачи сигнала в ответ на <i>IL-6</i> , <i>IL-10</i> , хронический энтероколит, у условно «knockout»-мышей — торможение клеточного апоптоза и поздняя инволюция молочных желез
STAT4	<i>IL-12</i>	Дефект развития T-хелперов 1-го типа
STAT5a	Пролактин, γ_c цитокины, β_c цитокины, гормон роста, тромбопоэтин	Дефект лобулярно-альвеолярного развития грудной железы
STAT5b	Гормон роста, γ_c цитокины, β_c цитокины, пролактин, тромбопоэтин	Нарушение полового диморфизма
STAT5a/b	Гормон роста, <i>IL-2</i> , эритропоэтин	Отсутствие фертильности, маленькие размеры тела (маленький рост), замедление развития популяции периферических T-клеток, анемия плода
STAT6	<i>IL-4</i> , <i>IL-13</i>	Дефект развития T-хелперов 2-го типа
STAT4/6		Отсутствие T-хелперов 2-го типа <i>in vitro</i>
SOCS1	<i>IFN-γ</i> , <i>IL-6</i> , гормон роста, тромбопоэтин, <i>LIF</i> , онкостатин	Перинатальная летальность, гиперреактивность к <i>IFN-γ</i>
SOCS3	Эритропоэтин, гормон роста, <i>IL-2</i> , лептин, <i>CNTF</i> , <i>IL-11</i> , <i>IL-10</i>	Эмбриональная летальность, возможно, связанная с эритроцитозом

Примечание. γ_c цитокины: *IL-2*, *IL-4*, *IL-7*, *IL-9* и *IL-15*; *gp* 130 цитокины: *IL-6*, *IL-11*, *IL-12*, онкостатин M (*OSM*), цилиарный нейротропный фактор (*CNTF*), лейкоцитарный ингибиторный фактор (*LIF*), лептин, β_c цитокины: *IL-3*, *IL-5*, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

создавая участок связывания для STAT-белков, которые при этом димеризуются. Активированные STAT-димеры покидают рецептор, транслоцируются в ядро, где активируют транскрипцию (см. рис. 1).

В противоположность янус-киназам, молекулярная структура STAT достаточно хорошо изучена. В общем структура STAT похожа на структуру других транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор *NF-kB* и *p53*.

Функции STAT белков (возможные проявления отсутствия STAT) изложены в таблице. Функциональные характеристики семейства STAT-белков показывают огромную роль его представителей в поддержании нормальной жизнедеятельности практически всех систем организма.

Особенности экспрессии STAT6 как транскрипционного фактора, его активация *IL-4* при БА представляет научный и практический интерес. При этом необходимо подчеркнуть, что регуляция *Th1* и *Th2*-дифференциации лимфоцитов играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как БА [7] (и других аллергических заболеваний), а также сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Наблюдаемый при БА сдвиг в сторону *Th2*-иммунного ответа реализуется, в частности, при активации *IL-4*-пути сигнализации. После связывания *IL-4* и/или *IL-13* с трансмембранным рецептором происходит активация с внутренней стороны мембраны янус-киназ JAK1 и JAK3, которые фосфорилируют STAT6-мономер (неактивный белок), превращая его в pSTAT6-димер (активный белок), который транслоцируется в ядро, участвуя в транскрипции.

Детальное изучение механизмов, лежащих в основе дифференциации T-клеток, несомненно, поможет разработать новое направление иммуномодулирующей терапии при этих распространенных на сегодняшний день заболеваниях.

Что касается БА, то данные литературы о функционировании JAK-STAT сигнальной системы в клетках-мишенях при этом виде патологии весьма скудны и разрозненны, а в отечественной литературе отсутствуют.

Исследование экспрессии транскрипционного фактора STAT6

Базируясь на опыте предыдущих исследований других сигнальных систем, мы полагаем, что новая сигнальная JAK-STAT-система может играть значительную роль в патогенезе БА. В связи с этим, целью нашего исследования [8] было изучение экспрессии неактивного белка STAT6 и активного белка pSTAT6 и их соотношения у больных аллергической БА в зависимости от фазы заболевания.

Работу проводили на базе лаборатории внутриклеточной сигнализации и транспорта (руководитель —

акад. РАН проф. Н. Н. Никольский) Научно-исследовательского института цитологии РАН.

В качестве модели исследования использовали лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных БА, выделенные на градиенте плотности с использованием стандартной методики выделения мононуклеаров на градиенте плотности Lymphoseparation Medium (производство «ICN»), 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°C. 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°C. 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°C. Концентрацию белка определяли по методу Bradford (1976), используя овалбумин для построения калибровочной кривой.

Электрофорез и иммуноблоттинг

Электрофоретическое разделение белков проводили методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии SDS в модификации Laemmli (1970). Концентрирующий гель содержал 4% полиакриламида, разделяющий — 8%. Разделение белков проводили в блоках геля 90x60x1 мм при силе тока 30 мА на пластину в течение 2 ч. Разделенные в полиакриламидном геле белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану Hybond-C extra (Amersham Pharmacia Biotech, Швеция). Электроперенос проводили при силе тока 0,8 мА на 1 см² геля в течение 1 ч в буфере для полусухого переноса. Для визуализации белковых полос использовали Ponceau S. Иммуноблоттинг проводили в соответствии с методикой ECL Western blotting protocols (Amersham). Инкубацию с антителами против фосфорилированных по тирозину 641 STAT6 проводили при +4°C. Все остальные процедуры осуществляли при комнатной температуре. Хемилюминесцентное излучение регистрировали экспонированием на рентгеновскую пленку CEA RP NEW (CEA AB, Швеция).

Антитела

Для специфического выявления белков использовали поликлональные STAT6 (Cell Signaling Technology, США), моноклональные антитела против фосфотирозина (Cell Signaling Technology, США) и поликлональные кроличьи антитела против фосфорилированного по тирозину STAT6 (Tyр641) (Cell Signaling Technology, США). В качестве вторичных антител применяли козы антитела, выработанные против иммуноглобулинов кролика,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

конъюгированные с пероксидазой хрена (GAR-HRP, Cell Signaling Technology, США); козы антитела, вырабатанные против иммуноглобулинов мыши, конъюгированные с пероксидазой (GAM-HRP, Sigma, CIF).

Было показано [8], что уровень экспрессии STAT6 лимфоцитов периферической крови больных БА при обострении заболевания существенно выше по сравнению с уровнем у практически здоровых лиц. В фазе ремиссии этот уровень снижался практически до уровня в контрольной группе.

Наибольшие отличия между группой практически здоровых лиц и больными БА выявлены при исследовании уровня экспрессии pSTAT6, который существенно повышен как при обострении, так и в фазе ремиссии заболевания.

Кроме этого, было показано, что индекс pSTAT6/STAT6 существенно (в 3,7 раза) выше при БА в фазе обострения заболевания по сравнению с практически здоровыми лицами, причем полного восстановления этого соотношения в фазе ремиссии заболевания не происходит, этот индекс pSTAT6/STAT6 у больных БА в фазе ремиссии в 1,7 выше, чем у практически здоровых лиц, хотя эти различия недостоверны.

Следует заметить, что обследованные больные БА характеризовались повышением общего иммуноглобулина E, а также достаточно выраженной эозинофилией [8].

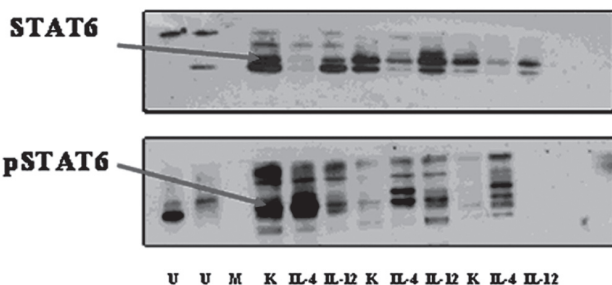


Рис. 2. Western blotting-анализ с использованием антител к STAT6 и pSTAT6 в группе больных бронхиальной астмой

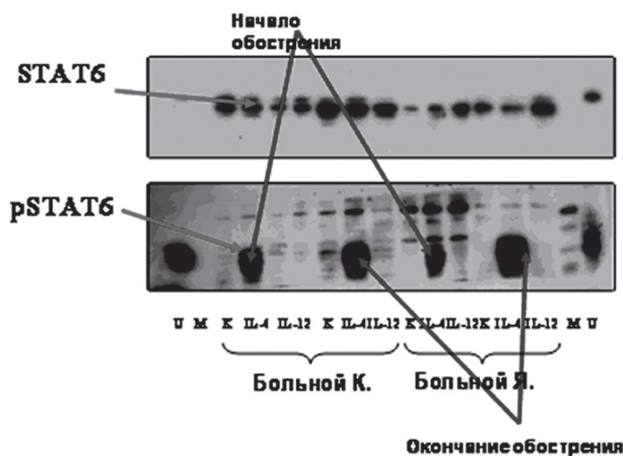


Рис. 3. Western blotting-анализ с использованием антител к STAT6 и pSTAT6 в группе больных бронхиальной астмой при обострении

Еще одна существенная корреляционная связь выявлена при сравнении такого важного показателя функции внешнего дыхания, как ОФВ₁ и уровня экспрессии STAT6 в лимфоцитах периферической крови.

Что касается других известных клинических исследований STAT6 при БА, выполненных с использованием биоптатов бронхов, то в них также получены данные, свидетельствующие о повышенной экспрессии STAT6 при аллергической БА [9].

Влияние IL-4 на экспрессию транскрипционного фактора STAT6

Активация сигнального пути при действии IL-4 приводила к существенному нарастанию фосфорилированной формы (активной) pSTAT6 (рис. 2), которое было наиболее выражено при аллергической БА в сравнении с неаллергической [10].

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

Проведенные нами исследования [10] влияния IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 позволяют сделать следующие выводы:

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

Выявленные особенности экспрессии pSTAT6 в условиях активации IL-4 лимфоцитов периферической венозной крови позволили использовать их для дифференциальной диагностики БА (патент РФ 2391663 МПК G01N33/48/- №2008151226/15).

Задачей изобретения являлась разработка безопасного, эффективного и специфического способа дифференциальной диагностики БА. Указанный технический результат достигался тем, что в разработанном нами способе дифференциальной диагностики БА путем иммунологического исследования согласно изобретению определяют уровень транскрипционного фактора pSTAT6 в условиях активации IL-4 лимфоцитов периферической венозной крови и при уровне pSTAT6 менее 1,22 диагностируют неаллергическую БА, а при уровне pSTAT6 более 1,23 – аллергическую БА. Необходимость точной дифференциальной диагностики БА диктуется современными требованиями к дифференцированному лечению этих больных, которое обеспечивает высокое качество медицинской помощи на основе инновационных способов диагностики.

Исследование экспрессии транскрипционного фактора GATA-3

Нами также изучалась экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической и неаллергической БА [11]. 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*), но и через одновременное ингибирование *Th1*-специфичных транскрипционных факторов (таких как *T-bet*, *NF-AT1*, *FOXP3*).

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).

Выявленная нами 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 [11].

В этой связи представляет интерес выявленные нами положительные корреляционные связи между уровнем экспрессии GATA-3 и STAT6. Приведем клинический пример, иллюстрирующий особенности изменений транскрипционных факторов — GATA-3 и STAT6.

Больная Г., 58 лет. Клинический диагноз: аллергическая бронхиальная астма, 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, переохлаждением, физическими нагрузками. Обострения заболевания — на фоне ОРВИ и в период цветения (май-июнь). Перенесенные заболевания: повторные ангины в молодости, тонзилэктомия в 1973 г.

Анамнестически отмечает наличие бытовой (домашняя, бумажная пыль), эпидермальной (шерсть кошек, собак), пыльцевой сенсибилизации 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 две ингаляции в сутки

с нестойким эффектом; Беродуал в режиме «по требованию», в последнюю неделю (перед госпитализацией) до 6–8 раз в сут 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 двух проекциях инфильтрации в легочной ткани не определяется.

Было проведено специальное исследование уровня STAT6, *phospho*-STAT6 и GATA-3 исходно и под влиянием *IL-4* для уточнения тяжести течения заболевания и для решения вопроса о коррекции терапии. Были выявлены повышенные значения исследованных транскрипционных факторов по сравнению с контрольной группой.

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

Перед выпиской из стационара 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%). ОФВ₁ — 85% от должного уровня, при проведении пробы с бронхолитиком определяется умеренный бронхоспазм.

Было проведено специальное исследование уровня STAT6, *phospho*-STAT6 и GATA-3 исходно и под действием *IL-4*. Выявлено, что исходные значения исследованных транскрипционных факторов уменьшаются к окончанию госпитализации.

Исследование экспрессии регулятора транскрипции генов SOCS

Функционирование JAK-STAT сигнальной системы невозможно без существования механизмов негативной регуляции. Одной из наиболее изучаемых в настоящее время систем негативной регуляции является семейство SOCS-белков (suppressors of cytokine signaling), которое насчитывает восемь представителей. При БА ведущее место занимают два представителя этого семейства — негативные регуляторы транскрипции генов — белки SOCS1 и SOCS3.

Нами при аллергической БА выявлено снижение уровня экспрессии регулятора транскрипции генов SOCS1 по сравнению с группой практически здоровых лиц вне зависимости от фазы и тяжести течения заболевания. У больных неаллергической БА существенных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено. С другой стороны, при обоих вариантах БА выявлено нарастание уровня экспрессии регулятора

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

транскрипции генов SOCS3 по сравнению с группой практически здоровых лиц, вне зависимости от фазы и тяжести течения БА, более выраженное у больных неаллергической БА. Данные факты, наряду с обнаружением увеличения интегрального коэффициента SOCS3/SOCS1, позволяют сделать вывод о дефектности негативного регуляторного контроля в системе STAT-сигнализации.

Основываясь на имеющихся фактах, необходимо подчеркнуть, что исследование JAK-STAT сигнальной системы важно не только в фундаментальном понима-

нии механизмов заболевания, но и для создания лабораторной основы для диагностики вариантов и характера течения БА, а также для разработки нового стратегического направления лечения.

Думается, что данный обзор будет полезен как клиницистам, использующим современные методы изучения патогенеза заболеваний, так и врачам-лаборантам, помогающим выявить индивидуальные лабораторные характеристики заболевания, что в итоге, обеспечивает эффективный лечебный процесс.

Литература

1. Barnes P.J. Asthma // *Europ. Respir. Mon.* 2003. Vol. 23. P. 458.
2. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. СПб.: ВВМ, 2010.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT-системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии (ч. I) // *Аллергология*. 2005. № 4. С. 38–44.
4. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT-системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии: механизмы негативной регуляции (ч. II) // *Аллергология*. 2006. № 1. С. 49–55.
5. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system // *Nature*. 2003. Vol. 3. P. 900–911.
6. Darnell J.E., Kerr I.M., Stark G.R. JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins // *Science*. 1994. Vol. 64. P. 1415–1421.
7. Elias J.A., Chun Geun Lee, Tao Zheng et al. New insights into the pathogenesis of asthma // *J. clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 291–297.
8. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой // *Мед. иммунология*. 2007. Т. 9. № 4–5. С. 405–411.
9. Mullings R.E., Wilson S.J., Puddicombe S.M. et al. Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT-6) expression and function in asthmatic bronchial epithelium // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 5. P. 832–838.
10. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // *Мед. иммунология*. 2009. Т. 11. № 2–3. С. 177–184.
11. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // *Мед. иммунология*. 2010. Т. 12. № 1–2. С. 21–28.
12. Mullings R.E., Wilson S.J., Puddicombe S.M. et al. Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT-6) expression and function in asthmatic bronchial epithelium // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 5. P. 832–838.