



76.03.55 [Медицинская иммунология](#) (1)

76.03.53 [Патологическая физиология](#) (5)

*Репринт:* Медицинские новости.-2003.-№9.-С. 3-7.

### НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Царёв В.П.

Белорусский государственный медицинский университет

**Резюме.** В обзоре рассмотрены опросы иммунологического гомеостаза при бронхиальной астме. Делается вывод, что в возникновении, персистенции и разрешении аллергического воспалительного поражения бронхов важное значение имеют хемотаксис, выживание, пролиферация, дифференцировка и апоптоз иммунокомпетентных клеток.

**Ключевые слова.** Иммунологический гомеостаз, бронхиальная астма.

### INFRINGEMENTS OF THE IMMUNOLOGICAL HOMEOSTASIS AT SICK OF THE BRONCHIAL ASTHMA

Tsaryov V.P.

The Belarus state medical university

**The resume.** In the review polls of an immunological homeostasis are considered at a bronchial asthma. The conclusion becomes that in occurrence, and the permission of allergic inflammatory defeat of bronchial tubes the survival and a differentiation of immunocompetent cages have great value.

**Keywords.** An immunological homeostasis, a bronchial asthma.

Еще в XIX в. Куршман и Лейден писали о хронических воспалительных изменениях в дыхательных путях (ДП) при бронхиальной астме (БА) [20]. Исследования последних лет подтвердили, что патогенетической основой приступов удушья, характерных для клинических проявлений БА, служит аллергическое воспалительное поражение бронхов [21, 26, 35, 64]. Этот воспалительный процесс имеет две характерные особенности. Первая заключается в его своеобразном, не связанном с инфекцией происхождении, где важную роль играют Т-характер воспаления [31, 44, 54]. Даже при клинически благополучном состоянии больного сохраняющиеся воспалительные изменения в бронхах под воздействием экзогенных или эндогенных триггеров могут перейти в соответствующую клиническую симптоматику. Персистирующее воспаление при отсутствии лечения незаметно, но неуклонно приводит к склеро-

зу стенок бронхов, т.е. к тем необратимым изменениям, которые не поддаются коррекции и сопровождаются быстрой инвалидизацией пациента [30]. лимфоциты, эозинофилы и тучные клетки. Вторая особенность — персистирующий

Иммунная система участвует в аллергическом воспалении ДП при БА через антителоопосредованные (гуморальный иммунитет) и клеточно-опосредованные (клеточный иммунитет) реакции. При гуморальных реакциях образующиеся из В-лимфоцитов плазматические клетки вырабатывают и секретируют специфические антитела, в то время как в реакции клеточного иммунитета вовлечены Т-лимфоциты. Кроме этого, Т-клетки контролируют функции В-лимфоцитов и также участвуют в воспалительных реакциях, реализуя цитотоксическую активность (CD8+, CD16+ Т-лимфоциты) и вырабатывая цитокины [12, 51]. Изменения представлений о механизмах осуществления иммунных защитных реакций в слизистой оболочке ДП в середине 90-х годов затронули все основные этапы иммуногенеза: презентацию антигена, межклеточную кооперацию в ходе иммунного ответа, его регуляцию и завершение [12]. Одним из главных направлений стала разработка концепции иммуноцитокриновой сети — системы гуморальных посредников между иммунокомпетентными и иными клетками, вовлеченными в иммунные реакции, осуществляющими последовательную смену этапов иммунологического ответа, кооперацию между факторами неспецифической защиты и иммунитета, реакции ранней и поздней фазы воспаления, переключение классов синтезируемых антител и переход к процессу регенерации [51].

В большинстве случаев, особенно у детей и молодых людей, развитие БА связано с иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованными атопическими механизмами. На уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40 % больных БА — как детей, так и взрослых [68]. Созданные в последние годы препараты, содержащие не обладающие анафилактическими свойствами моноклональные анти-IgE-антитела, значительно ослабляли раннюю и отсроченную реакции бронхов на специфический аллерген, снижали гиперреактивность ДП и проникновение эозинофилов в их просвет [24, 41]. Эти исследования подтверждают важную роль IgE в патогенезе аллергической формы БА, хотя существует иная точка зрения, согласно которой IgE-опосредованные реакции нельзя рассматривать как патологическое усиление иммунного ответа, приводящее к аллергии. Это нормальный процесс, направленный на максимально быструю мобилизацию элементов защитной системы. Формирующееся состояние гиперчувствительности может принять патологический характер в результате нарушений процесса презентации антигена [58].

При наличии сенсибилизации к «виновному» аллергену усиливается продукция специфического IgE, который прикрепляется к мембранам тучных клеток, базофилов, эозинофилов, тромбоцитов и макрофагов. Аллергенспецифический IgE на поверхности клеток, связываясь с соответствующим аллергеном, приводит к их активации и выбросу медиаторов, которые инициируют воспалительный процесс [24, 45, 61].

Основными факторами, регулирующими содержание IgE в крови, являются, с одной стороны, цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-13), которые влияют на продукцию IgE [67], а с другой стороны — образование иммунных комплексов IgE с анти-IgE антителами, которые связывают свободный IgE и тем самым снижают его содержание в крови [6]. Биологическая активность аллергенспецифических IgE реализуется через высокоаффинный (FcεRI) и низкоаффинный (FcεRII или CD23) рецепторы для IgE [24]. Перекрестное связывание аллергена сопровожда-

ется высвобождением переформированных и вновь синтезированных медиаторов и цитокинов, которые способствуют вовлечению тучных клеток как в немедленные, так и в пролонгированные реакции аллергического воспаления [29].

Описанные процессы объясняют колебания уровня IgE в крови, который даже у больных с аллергической формой БА не всегда остается стабильно высоким [7, 75]. В случае сохраняющейся клинической активности БА при отсутствии системного повышения уровня IgE нельзя исключать возможность локального синтеза IgE, когда повышенная продукция ИЛ-4 и ИЛ-13 в слизистой оболочке бронхов сочетается с возможностью местной продукции IgE в подслизистой ткани [61]. Подобная индукция синтеза IgE в В-лимфоцитах может осуществляться антиген-активированными тучными клетками [67].

Основным звеном в индукции иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов антигенами, представляемыми вспомогательными клетками. Процесс развивается с участием молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС): молекул МНС II класса на CD4+ Т-клетках и молекул МНС I класса на CD8+ Т-клетках. Антиген-представляющую функцию в ДП выполняют дендритические клетки. Они развиваются из костномозговых клеток-предшественников [48] и формируют расположенную под эпителиальным слоем бронхов широкую сеть связанных между собой клеточных отростков. Отсюда под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), высвобождаемого активированными эпителиальными клетками, фибробластами, Т-клетками, макрофагами и тучными клетками, они мигрируют в местные лимфоузлы. После поглощения антигена, которому способствует находящийся на поверхности клеток IgE, дендритические клетки локализуются в области высокой концентрации лимфоцитов. Там под влиянием различных цитокинов они созревают до полноценных антиген-представляющих клеток [25]. Дендритические клетки также могут стимулировать поляризацию недифференцированных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы второго типа (Th2). Th2 вырабатывают центральный цитокин аллергического ответа — интерлейкин-4. ИЛ-4 способствует дифференцировке Т-клеток в Th2-клетки и переключению изотипа В-клеток на синтез IgE. Этот интерлейкин регулирует экспрессию рецептора для интегринов VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), влияет на экспрессию Fcε для IgE, рецепторов цитокинов и хемокинов, тем самым контролируя вовлечение лейкоцитов в каскад развивающихся при аллергической реакции событий. Введение растворимого рецептора для ИЛ-4 (который связывался со свободным ИЛ-4, предотвращая его взаимодействие с рецепторами ИЛ-4 на иммунокомпетентных клетках) вызывало выраженный противовоспалительный эффект, подтвержденный как в экспериментах на животных, так и в предварительных клинических испытаниях с участием больных БА [28, 46]. Другой вырабатываемый Th2-клетками цитокин — ИЛ-13, обладающий многосторонним воздействием на иммунологические механизмы, вовлекаемые в патогенез БА, также может рассматриваться как одна из мишеней патогенетической терапии [81].

Присутствие активированных лимфоцитов и эозинофилов в биоптатах ткани бронхов пациентов как с атопической, так и с неатопической БА дает основание предполагать, что важным моментом в патогенезе заболевания является взаимодействие Т-лимфоцитов и эозинофилов. Это подтверждает выявление в биоптатах бронхов больных БА клеток, экспрессирующих ИЛ-5 [56]. ИЛ-5 — цитокин, играющий ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов; уровень его экспрессии в слизистой оболочке ДП больных БА кор-

релировал с маркерами активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов [49, 56].

В механизмах аллергического поражения ДП при БА наряду с Т-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками участвуют макрофаги, клетки эпителия бронхов, тромбоциты и другие провоспалительные клетки. Биологически активные вещества, которые они выделяют, образуют своеобразный «винегрет» из медиаторов (цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, рецепторов, воспалительных ферментов, стресс-белковых и других субстанций), поддерживающих хронический аллергический процесс в бронхах [13, 33, 43, 49, 78].

Для патоморфологической картины аллергического воспаления характерна инфильтрация органов-мишеней эозинофилами и Т-лимфоцитами, а также дегрануляция постоянно присутствующих в тканях тучных клеток [2, 32, 69]. Перечисленным клеткам отводится основная роль в цитокиновом обеспечении аллергических реакций. Тучные клетки в ответ на повторное поступление аллергена выделяют большое количество биологически активных веществ (гистамина, простагландинов, лейкотриенов, цитокинов и хемокинов), содержащихся в их гранулах [34, 37, 55]. Цитокины тучных клеток (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ГМ-КСФ, интерферон  $\alpha$  (ИНФ $\alpha$ ) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )) способствуют формированию поздней фазы и персистенции аллергического воспаления [14, 27, 36].

Т-лимфоцитам, которые находятся как бы в центре поздней фазы аллергического воспаления, в литературе отводится роль «дирижеров оркестра» клеточных реакций [17]. Активированные аллергеном, Th2 за счет секреции таких цитокинов, как ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ и колониестимулирующий фактор гранулоцитов (Г-КСФ), определяют характер и степень участия других клеток в аллергическом ответе [8, 15, 72, 73]. Эозинофилы, как клетки-разрушители, являются основными эффекторными клетками [71, 76], но наряду с повреждающими агентами способны сами вырабатывать ГМ-КСФ, ИЛ-3 и ИЛ-5 [32, 38]. ГМ-КСФ, ИЛ-1, 2, 3, 4, 5, 6, ИНФ, ФНО $\alpha$  и  $\beta$ , фактор роста нервов участвуют в росте, пролиферации, выживании и дифференцировке лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток и макрофагов. Активация этих клеток способствует вовлечению в воспалительный процесс вторичных клеток, принимающих участие в реакции антиген—антитело, и повышается такими медиаторами, как ИЛ-3, 5, 6, ГМ-КСФ [8, 16, 42, 57]. Следует подчеркнуть, что патоморфологической особенностью поражения дыхательных путей при БА является преобладание среди эффекторных клеток эозинофилов. Аллергическое (эозинофильное) воспаление ДП при бронхиальной астме, в отличие от инфекционного (нейтрофильного) их поражения при бронхитах, сопровождается меньшей тканевой деструкцией и некрозом. Это обстоятельство в конечном итоге и определяет преходящий характер бронхиальной обструкции [13, 66, 69].

Десквамация эпителия слизистой бронхов — также характерная патоморфологическая черта бронхиальной астмы, как и повреждение более глубоких ее слоев вследствие прямого цитотоксического воздействия медиаторов воспаления, вырабатываемых первичными и вторичными эффекторными клетками [2, 50, 66].

В процессах возникновения, персистенции и разрешения аллергического воспаления большое значение придается хемотаксису, выживанию, пролиферации, дифференцировке и апоптозу иммунокомпетентных клеток, участвующих в повреждении органов-мишеней.

Универсальный механизм апоптоза играет важную роль в регуляции численности клеток, вовлекаемых в аллергическую реакцию: различных популяций и субпопуляций Т-лим-

фоцитов, В-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных, эпителиальных и других клеток [11, 22, 23, 59, 60].

ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ФНО $\alpha$ , колониестимулирующие факторы и другие цитокины, образуемые в повышенных количествах активированными клетками, способствуют не только пролиферации и хемотаксису основных регуляторных и эффекторных клеток, но и повышенной их выживаемости в очаге аллергического поражения, обусловленной формированием у них устойчивости к вступлению в апоптоз [57, 62, 66, 74]. Изменение под влиянием лечения цитокинового профиля в сторону уменьшения или отсутствия ростовых факторов и повышение содержания в среде ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-10 приводит к индукции апоптоза тучных клеток, Th2, эозинофилов и разрешению аллергической воспалительной реакции [57, 62, 66, 74]. Физиологическое значение апоптоза эозинофилов с последующим их фагоцитозом макрофагами определяется двумя причинами: 1) при апоптозе предотвращается выделение токсичных для тканей секреторных компонентов; 2) поглощение апоптотических эозинофилов индуцирует в макрофагах выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , простагландин E2) в отличие от фагоцитоза некротических клеток, приводящего к образованию провоспалительных цитокинов (тромбоксан B2, ГМ-КСФ) [80].

Аллергены прямо или опосредованно активируют эффекторные клетки, а выделяемые ими медиаторы аллергического воспаления изменяют баланс биологически активных веществ (цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул и др.) в сторону хемотаксиса, пролиферации и повышенной выживаемости таких наиболее важных в патогенетическом отношении клеток, как эозинофилы, Т-лимфоциты и тучные клетки, что способствует их накоплению в органах-мишенях и во многом обуславливает клиническую картину заболевания. При культивировании Т-лимфоцитов периферической крови больных аллергической формой БА и здоровых лиц с различными аллергенами выявлено, что у больных максимальный ответ регистрируется в Th2 субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов с преимущественной выработкой ИНФ $\alpha$  и ИЛ-5. Ответ Т-лимфоцитов здоровых субъектов на аллергены был достоверно снижен по сравнению с больными [70]. Уже через 4 ч после бронхопровокации аллергеном в бронхоальвеолярной лаважной жидкости увеличивалось число CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, что говорит об избирательном накоплении этих клеток в легких [79].

После элиминации аллергена за счет снижения продукции ИЛ-2 многие клоны лимфоцитов подвергаются программированной гибели из-за отсутствия факторов переживания (механизм иммунной down-реакции). В случае хронической активации Т-лимфоцитов ограничение иммунных реакций имеет другую природу. Стимуляция Т-клеточного рецептора сопровождается повышенным синтезом FasL и ФНО. Эти лиганды запускают апоптотическую программу в периферических Т-лимфоцитах CD4<sup>+</sup>, экспрессирующих Fas- и ФНО-рецептор, что составляет основу контроля Т-клеточной пролиферации по принципу обратной связи [19]. ИЛ-10 играет главную роль в супрессии иммунного и воспалительного ответов, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов. Для аллергологов наиболее существенной представляется способность ИЛ-10 вызывать не прямой ингибирующий эффект в отношении продукции ИЛ-2 и ИНФ $\gamma$  [8]. Установлено, что ИЛ-10, вырабатываемый моноцитами при представлении аллергена, может вызывать анергию антигенспецифических Th2 клеток, и CD4 Т-лимфоциты ее поддерживают [65].

В механизмах персистирующего воспалительного поражения ДП при БА важная роль отводится нарушениям апоптоза Т-лимфоцитов и эозинофилов как основных регуляторных и эффекторных клеток. Анализ клеток мокроты больных с помощью моноклональных антител показал, что при легком течении БА и у доноров экспрессия белка bcl-2 была незначительной, а при средней тяжести и тяжелом течении она существенно увеличивалась. Около 90% клеток бронхоальвеолярной лаважной жидкости экспрессирует данный проонкоген у лиц с тяжелой формой БА и около 50% bcl-2 положительных клеток обнаруживали у лиц с БА средней тяжести. Экспрессия bcl-2 коррелировала с уровнем эозинофильного катионного белка, являющегося общепризнанным маркером тяжести заболевания. Считается, что повышение содержания белка bcl-2 отражает факт активации внутренней программы защиты клеток от апоптоза [4]. С его стабильной экспрессией связывают относительную резистентность к апоптозу циркулирующих в крови зрелых Т-лимфоцитов при БА [3].

В Т-лимфоцитах у больных БА после стимуляции фитогемагглютинином повышалась экспрессия Fas-молекул на поверхности клеток, но, в отличие от Т-лимфоцитов здоровых лиц, не отмечалось увеличения их апоптоза под влиянием анти-Fas антител [52]. Дисфункция системы Fas и его лиганда FasL, в которой Fas выступает в роли рецептора, а FasL стимулирует апоптоз после связывания с Fas, может вносить вклад в нарушение контроля за состоянием и количеством эозинофилов при БА [40]. Обнаружено уменьшение апоптоза эозинофилов в биопсийном материале, которое сочеталось с отсутствием активации Fas и FasL [39]. Не выявлено увеличения количества Fas-рецепторов и на эозинофилах периферической крови больных БА. Можно предположить, что потеря Fas-зависимого апоптоза эозинофилов является одной из причин персистенции воспаления при БА [53].

Получены данные о более поздней спонтанной фрагментации ДНК в лимфоцитах больных аллергической БА по сравнению с лимфоцитами здоровых лиц. Это позволяет сделать заключение о том, что лимфоциты больных аллергической формой БА более устойчивы к процессу спонтанного апоптоза [1], что, в свою очередь, может обуславливать длительный характер течения аллергического воспалительного процесса. Т-лимфоциты крови больных БА, которые были неотличимы по представительству цитоплазматических антигенов-индукторов апоптоза (Fas, CD25, CD45RO), демонстрировали меньшую зависимость от Fas-опосредованного апоптоза при стимуляции моноклональными антителами к Fas и инкубации с ИЛ-2 по сравнению с Т-лимфоцитами здоровых лиц. Дефект в регуляции апоптоза исчезал после введения синтетического аналога церамида или после активации Т-лимфоцитов клетками лимфобластоидной линии, подвергнутыми воздействию ионизирующей радиации и несутими ген CD45RO, что свидетельствовало о связи нарушений сфингомиелинового цикла с организацией рецепторной сигнализации Т-лимфоцитов при БА [52, 66, 77].

При недостаточном образовании эндогенного оксида азота может возникать окислительный стресс с накоплением супероксиданиона и других активных форм кислорода с последующим нарушением жизненного цикла клеток легких и их апоптозом [10]. Оксид азота препятствует апоптозу свежесыведенных эозинофилов больных, опосредованному Fas-рецептором [47]. Одним из факторов, обеспечивающих устойчивость эпителиальных клеток легких к апоптозу, считается их способность к секреции оксида азота. В то же время показана возможность индукции апоптоза макрофагов в их культуре при увеличении образования оксида азота [63]. Представленные данные демонстрируют разнонаправленное действие ок-

сида азота, являющегося биологическим маркером БА, на иммунокомпетентные клетки при этом заболевании.

Исследование эозинофилов в мокроте больных с обострением БА и после 2-недельного лечения глюкокортикостероидами выявило существенное увеличение числа клеток в состоянии апоптоза. Данное изменение сопровождалось улучшением функции внешнего дыхания, последующим уменьшением тканевой эозинофилии и появлением остатков эозинофилов внутри макрофагов [82]. В опытах *in vitro* убедительно доказана роль глюкокортикостероидов как индукторов апоптоза эозинофилов. Эффект блокировался антагонистом глюкокортикоидных рецепторов RU 38486 [59]. Глюкокортикостероиды способны индуцировать апоптоз лимфоцитов за счет массивного выброса ионов  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулула. Однако зрелые периферические Т-клетки полностью резистентны к глюкокортикоидзависимому апоптозу [18]. Лимфоциты же у больных БА оказались более восприимчивыми к индуцированию апоптоза с помощью стероидного препарата флутиказона пропионата по сравнению с лимфоцитами здоровых лиц [60]. Активация фитогемагглютинином лимфоцитов периферической крови здоровых доноров не усиливала их апоптоз при инкубации с будесонидом [18]. Можно предположить, что изучение апоптоза активированных лимфоцитов крови позволит косвенно судить о периоде обострения/ремиссии и тяжести течения БА.

Таким образом, иммунологические механизмы, опосредующие аллергическую воспалительную реакцию, в принципе физиологические и направленные на защиту от чужеродных агентов, вследствие нарушения регуляторных механизмов у больных бронхиальной астмой приводят к обструкции дыхательных путей. Их отличительные особенности — участие в иммунологических реакциях реагинов, или антител класса иммуноглобулинов Е, Т-хелперов второго типа, эозинофилов и тучных клеток, а также наличие ранней и поздней фаз воспаления. Одно из центральных мест в формировании обратимой обструкции бронхов у больных бронхиальной астмой отводится Т-лимфоцитам. Секретируя лимфокины, Т-лимфоциты влияют на тучные клетки, базофилы, эозинофилы, В-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги. В возникновении, персистенции и разрешении аллергического воспалительного поражения бронхов важное значение имеют хемотаксис, выживание, пролиферация, дифференцировка и апоптоз этих иммунокомпетентных клеток.

## Литература

1. Беклемешев Н.Д. // Иммунология. - 1995. - № 5. - С. 4-9.
2. Богатырев А.Ф., Новик Г.А. // Аллергология. - 2001.- № 3. - С. 7-11.
3. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассохов Р.С. // Аллергология. - 2001.- № 1.- С. 3-9.
4. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассохов Р.С. // Казанский мед. журн. - 2000. - Т. 81, № 3. - С. 217 - 222.
5. Варфоломеева М.И., Латышева Т.В., Ярилин А.А. // ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. Медицина: Аллергия, астма и клин. иммунология. - 2001. - № 12. - С. 13-17.
6. Гервазиева В.Б., Димиева Г.М. // ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. Медицина: Аллергия, астма и клин. иммунология.- 1999.- № 8.- С. 3-12.
7. Доценко Э.А., Новиков Д.К., Касперова Л.П. // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Тез. докл. 1-й Нац. конф. Рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов. М., 28-31 янв. 1997 г. - М., 1997. -С. 683.

8. Медуницын Н.В. // Иммунология.- 1999. - № 5. - С. 5-9.
9. Намазова С.Л., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. // Педиатрия.-2000.- № 1.- С.56-67.
10. Невзорова В.А., Суворенко Т.Н., Коновалова Е.Н. // Терапевт. архив. - 2001.- № 12. - С. 92-96.
11. Никонова М.Ф., Литвина М.М., Варфоломеева М.И. и др. // Иммунология. - 1999. - № 2. - С. 20-23.
12. Полевицков А.В. // Клин. фармакология и терапия. - 2002. - № 1. - С. 43-47.
13. Потапнев М.П., Печковский Д.В. // Пульмонология. - 1997. - № 3. - С. 74-81.
14. Солопов В.Н. Астма. Как вернуть здоровье. - М.: Готика, 1999.- 240 с.
15. Титов Л.П. // Современные проблемы инфекционной патологии человека. - Мн., 2001. - С. 287-317.
16. Титов Л.П. // Медицина. - 1997. - № 4. - С. 32-35.
17. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение. - Пермь: ИПК «Звезда», 2001.- 220 с.
18. Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Прокофьев П.С., Сторожаков Г.И. // Пульмонология.- 1999. - № 2. - С. 20-23.
19. Утешев Д.Б., Сторожаков Г.И., Сергеев А.В., Утешев Б.С. // Иммунология. - 1999. - № 5.- С. 13-20.
20. Цой А.Н. // Терапевт. архив.-1998. - Т. 70, № 3.- С. 81-84.
21. Черняев А.Л. // Архив патологии. - 1998. - № 2. - С. 63-69.
22. Akdis M., Trautmann A., Blaser K. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000.- V. 105, N 1. - P. 212.
23. Akdis M., Trautmann A., Blaser K., Akdis C.A. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - V. 105, N 1. - P. 167.
24. Babu K.S., Arshand S.H., Holgate S.T. // Аллергология и иммунология. - 2002. - Т. 3, N 1. - С. 14-23.
25. Banchereau J., Steinman R.M. // Nature. - 1998. - V. 392.- P.245-252.
26. Barnes P.J. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1989. - V. 83. - P. 1013-1026.
27. Bohm J., Baner R. // Hantarzt. - 1997. - V. 48, N 4.- P. 223-227.
28. Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - V. 160. - P. 1816-1823.
29. Bradding P., Holgate S.T. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 1999. - V. 31. - P. 119-133.
30. Brewster C.E. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 1990. - V. 3. - P. 507-511.
31. Busse W., Calholm W., Sedgewick J. // Amer. Rev. Respir. Dis.- 1993.-V. 147.- P. 20-24.
32. Busse W.W., Lemanske R.F. // New Engl. J. Med. - 2001. - V. 344, N 5. - P. 350-362.
33. Chang K.F. // Atemwegs- und Lungenkrankh. - 1997. - Bd 23, N 7. - S. 358-360.
34. Chen Y., Dales R., Krewski D. // Respir. Med. - 2001. - V. 95, N 1. - P. 13-18.
35. Crimi E., Milanese M., Pingfang S., Bruasco V. // Sci. Tot. Envir.- 2001.- V. 270. - P. 57-61.
36. Del P.G. // Allergy.- 1992. - V. 47. - P. 450-455.
37. Dessi-Fulgheri P., Sarzani R., Rappelli A. // J. Nephrol. - 1998. - V. 11, N 6. - P. 296-299.
38. Druilhe A., Letuve S., Pretolani M. // Pathol. Biol.- 2000. - V. 48, N 6. - P. 566-573.
39. Druilhe A., Wallaert B., Tsicopoulos A. et al. // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 1998. -

V. 19, N 5. - P. 747-757 .

40. *Fahy J.E., Quan S.F., Bloom J.W., Halonen M.J.* // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. - 1998. - V. 102, N 1. - P. 93-96.
41. *Fahy J.V., Cocroft D.W., Boulet L.P.* et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - V. 160.- P. 1023-1027.
42. *Frick W.E., Sedjwick J.B., Busse W.* // J. Allergy Clin. Immunol. - 1998. - V. 81, N 2. - P. 208-213.
43. *Galoppin G., Ponvert C.* // Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin. - 1997. - V. 37, N 7. - P. 865-880.
44. *Gauldie J.* // S.T. Holgate. Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment. - London: Acad. Press, 1993. - P. 221-225.
45. *Gill J. I., Holgate S.T., Church M.K.* et al. // Brit. J. Ophthalmol. - 1998.- V.82, N 10.- P. 1203-1214.
46. *Henderson W.R.Jr., Chi E.I., Maliszewski C.R.* // J. Immunol. - 2000. - V. 164.- P. 1086-1095.
47. *Holger H., Birgit D., Ivo B.* et al. // J. Exp. Med.- 1998.- V. 187, N 3 -P. 415-425.
48. *Holt P.G., Stumbles P.A., Mc William A.S.* // J. Leucoc. Biol.- 1999.- V. 66.- P. 272-275.
49. *Humbert M.* // Rev. Allergol. et Immunol. Clin. - 1998. - V. 38, N 1.- P. 50-55.
50. *Humbert M., Corrigan C.J., Kimmitt P.* et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - V. 156.- P. 704-708.
51. *Januway Ch., Travers P., Walport M., Capra J.* Immunobiology: the immune system in health and disease. - Current Biology Ltd., 1999. - 740 p.
52. *Jayaramans S., Castro M.* // J. Immunol. - 1999. - V. 162, N3. - P. 1717-1722.
53. *Kato M., Nozaki Y., Yoshimoto T.* et al. // Allergy. - 1999. - V. 54, N 12. - P. 1299-1302.
54. *Kay A.B.* // J. Allergy Clin. Immunol. - 1991. - V. 87. - P. 893-910.
55. *Kolbe J., Vamos M., Ferguson W.* // Thorax. - 1998. - V. 51, N 3. - P. 14-20.
56. *Lampinen M., Rak S., Venge P.* // Clin. Exp. Allergy. - 1999. - V. 29. - P. 314-322.
57. *Lee Tak. H.* // J. Roy. Coll. Phisicians London. - 1998. - V. 32, N 1. - P. 56-54.
58. *Martin L., Rochelle L., Ficher B.* et al. // Eur. Respir. J. - 1997. - V. 10. - P. 2139-2146.
59. *Meaher L., Cousin J., Secri J., Haslett C.* // J. Immunol. - 1996. - V.156. - P. 4422-4428.
60. *Melis M., Siena A., Vignova A.* et al. // Abstr. of Eur. Respir. Society: Annual Congress. - Berlin, 1997. - P. 1572.
61. *Menz G., Ying S., Durham S.R.* et al. // Allergy. - 1998. - V. 53, Suppl. 45. - P. 15-21.
62. *Metacalfe D.D., Baram D., Mekori J.A.* // Physiol. Review. - 1997. - V. 77, N 4. - P. 1033-1079.
63. *Morcillo E.J., Estrela J., Cortijo J.* // Pharmacol. Res. - 1999. - V. 40, N 5. - P. 393-404.
64. *Munatata Mitsuru, Kawarami Joshirazu* //Asian Med. J.- 1997.-V. 40, N 5.- P. 236-242.
65. *Oda N., Minoguchi K., Tanaka A.* et al. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - V. 105, N 1, Pt. 2. - P. 109.
66. *Ohta K., Yamashita N.* // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - V. 104, N 1. - P. 14-21.
67. *Pearce N., Beasley R., Crane J.* // J. Clin. Epidemiol. - 1998. - V. 51, N 7. - P. 633- 635.

68. *Pearce N., Pekkanen J., Beasley R.* // *Thorax.* - 1999. - V. 55. - P. 268-272.
69. *Ponvert C.* // *Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin.* - 2000. - V. 40, N 4. - P. 473- 80.
70. *Prussian C., Forster B.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2000. - V. 105, N 1. - P. 338.
71. *Reed C.E.* // *Triangle.* - 1998. - V. 77. - P. 61-67.
72. *Romagnani S.* // *Proc. of the 15th Intern. Congr. of Allergology and Clin. Immunology, Stockholm, June 26 - July 1, 1994. - Stockholm, 1994. - P. 58-61.*
73. *Romagnani S.* // *S.T. Holgate. Asthma: Phisyology, Immunology and Treatment. - Acad. Press, 1993. - P. 13.*
74. *Russel J. H.* // *Curr. Opin. Immunol.* - 1995. - V. 7. - P. 382-388.
75. *Souzdaltseva T.V., Makarova T.V., Vechkanova N.N.* // *Russ. J. Immunol.* - 2000. - V. 5, N 3. - C. 316-319.
76. *Sur C.* // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1993. - V. 148. - P. 713-719.
77. *Susin S.A., Zamzani N., Castedo M. et al* // *J. exp. Med.* - 1997. - V. 186. - P. 25-37.
78. *Vence P.* // *Atemwegs- und Lungenkrankh.* - 1997. - Bd 23, N 10. - S. 580-582.
79. *Wahstrom J., Dahlen B., Ihre E. et al.* // *Clin. Exp. Immunol.* - 1998.- V. 112, N 1.- P.1-9.
80. *Walch G.M.* // *Brit. J. Haematol.* - 2000. - V. 111, N 1. - P. 61-67.
81. *Wills-Karp M.* // *Ann. Rev. Immunol.* - 1999. - V. 17. - P. 255 - 281.
82. *Woolley K. L., Gibson P.G., Carty K. et al.* // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - V. 154, N 1. - P. 237-243.