
	ДИСКУССИЯ ПО ПРОБЛЕМЕ "ФУНКЦИОНАЛЬНО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ КАК БИОФИЗИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ"	
	DISCUSSION ON ISSUE "FUNCTIONAL-VEGETATIVE HOMEOSTASIS AS BIOPHYSICAL REALITY".	

РЕПРИНТ СТАТЬИ ARTICLE REPRINT	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 склерозу 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 антитело-опосредованные (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 сенсibilизации 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 аллерген-специфических IgE реализуется через высокоаффинный (FcεRI) и низкоаффинный (FcεRII или CD23) рецепторы для IgE [24]. Перекрестное связывание аллергена сопровождается 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 atopической, 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 коррелировал 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 α (ИНФ α) и фактор некроза опухоли α (ФНО α)) 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 α и β , 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-лимфоцитов, В-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных, эпителиальных и других клеток [11, 22, 23, 59, 60].

ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ФНО α , 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 α , ИНФ γ , 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 β , простагландин E2) в отличие от фагоцитоза некротических клеток, приводя-

щего к образованию провоспалительных цитокинов (тромбоксан В2, 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 α 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⁺ 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 запрограммированной 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⁺, 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 непрямой ингибирующий эффект в отношении продукции ИЛ-2 и ИНФ γ [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 содер-

жания 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 несущими 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 возникнуть 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 свежесыводенных 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 оксида 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 ретикулума. 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.
4. Богатырев А.Ф., Новик Г.А. // Аллергология. - 2001.- № 3. - С. 7-11.
5. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассохов Р.С. // Аллергология. - 2001.- № 1.- С. 3-9.
6. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассохов Р.С. // Казанский мед. журн. - 2000. - Т. 81, № 3. - С. 217 - 222.
7. 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.
8. Гервазиева В.Б., Димиева Г.М. // ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. Медицина: Аллергия, астма и клин. иммунология.- 1999.- № 8.- С. 3-12.

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

40. Druilhe A., Letuve S., Pretolani M. // *Pathol. Biol.*- 2000. - V. 48, N 6. - P. 566-573.
41. Druilhe A., Wallaert B., Tsiopoulos A. et al. // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* - 1998. - V. 19, N 5. - P. 747-757.
42. 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.
43. Fahy J.V., Cocroft D.W., Boulet L.P. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - V. 160. - P. 1023-1027.
44. Frick W.E., Sedjwick J.B., Busse W. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1998. - V. 81, N 2. - P. 208-213.
45. Galoppin G., Ponvert C. // *Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin.* - 1997. - V. 37, N 7. - P. 865-880.
46. Gauldie J. // S.T. Holgate. *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment.* - London: Acad. Press, 1993. - P. 221-225.
47. Gill J. I., Holgate S.T., Church M.K. et al. // *Brit. J. Ophthalmol.* - 1998. - V. 82, N 10. - P. 1203-1214.
48. Henderson W.R.Jr., Chi E.I., Maliszewski C.R. // *J. Immunol.* - 2000. - V. 164. - P. 1086-1095.
49. Holger H., Birgit D., Ivo B. et al. // *J. Exp. Med.*- 1998.- V. 187, N 3 -P. 415-425.
50. Holt P.G., Stumbles P.A., Mc William A.S. // *J. Leucoc. Biol.*- 1999.- V. 66.- P. 272-275.
51. Humbert M. // *Rev. Allergol. et Immunol. Clin.* - 1998. - V. 38, N 1.- P. 50-55.
52. Humbert M., Corrigan C.J., Kimmitt P. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - V. 156.- P. 704-708.
53. Januway Ch., Travers P., Walport M., Capra J. *Immunobiology: the immune system in health and disease.* - Current Biology Ltd., 1999. - 740 p.
54. Jayaramans S., Castro M. // *J. Immunol.* - 1999. - V. 162, N3. - P. 1717-1722.
55. Kato M., Nozaki Y., Yoshimoto T. et al. // *Allergy.* - 1999. - V. 54, N 12. - P. 1299-1302.
56. Kay A.B. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1991. - V. 87. - P. 893-910.
57. Kolbe J., Vamos M., Ferguson W. // *Thorax.*-1998.-V.51,N 3.-P.14-20.
58. Lampinen M., Rak S., Venge P. // *Clin. Exp. Allergy.* - 1999. - V. 29. - P. 314-322.
59. Lee Tak. H. // *J. Roy. Coll. Physicians London.* - 1998. - V. 32, N 1. - P. 56-54.
60. Martin L., Rochelle L., Ficher B. et al. // *Eur. Respir. J.* - 1997. - V. 10. - P. 2139-2146.
61. Meaher L., Cousin J., Secri J., Haslett C. // *J. Immunol.* - 1996. - V.156. - P. 4422-4428.
62. Melis M., Siena A., Vignova A. et al. // *Abstr. of Eur. Respir. Society: Annual Congress.* - Berlin, 1997. - P. 1572.
63. Menz G., Ying S., Durham S.R. et al. // *Allergy.* - 1998. - V. 53, Suppl. 45. - P. 15-21.
64. Metacalfe D.D., Baram D., Mekori J.A. // *Physiol. Review.* - 1997. - V. 77, N 4. - P. 1033-1079.
65. Morcillo E.J., Estrela J., Corttijo J. // *Pharmacol. Res.* - 1999. - V. 40, N 5. - P. 393-404.
66. Munatata Mitsuru, Kawarami Joshirazu // *Asian Med. J.*- 1997.-V. 40, N 5.- P. 236-242.
67. Oda N., Minoguchi K., Tanaka A. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2000. - V. 105, N 1, Pt. 2. - P. 109.
68. Ohta K., Yamashita N. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1999. - V. 104, N 1. - P. 14-21.

69. Pearce N., Beasley R., Crane J. // *J. Clin. Epidemiol.* - 1998. - V. 51, N 7. - P. 633- 635.
70. Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. // *Thorax.* - 1999. - V. 55. - P. 268-272.
71. Ponvert C. // *Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin.* - 2000. - V. 40, N 4. - P. 473- 80.
72. Prussian C., Forster B. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2000. - V. 105, N 1. - P. 338.
73. Reed C.E. // *Triangle.* - 1998. - V. 77. - P. 61-67.
74. Romagnani S. // *Proc. of the 15th Intern. Congr. of Allergology and Clin. Immunology, Stockholm, June 26 - July 1, 1994. - Stockholm, 1994. - P. 58-61.*
75. Romagnani S. // *S.T. Holgate. Asthma: Phisyology, Immunology and Treatment. - Acad. Press, 1993. - P. 13.*
76. Russel J. H. // *Curr. Opin. Immunol.* - 1995. - V. 7. - P. 382-388.
77. Souzdaltseva T.V., Makarova T.V., Vechkanova N.N. // *Russ. J. Immunol.* - 2000. - V. 5, N 3. - C. 316-319.
78. Sur C. // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1993. - V. 148. - P. 713-719.
79. Susin S.A., Zamzani N., Castedo M. et al // *J. exp. Med.* - 1997. - V. 186. - P. 25-37.
80. Vence P. // *Atemwegs- und Lungenkrankh.* - 1997. - Bd 23, N 10. - S. 580-582.
81. Wahstrom J., Dahlen B., Ihre E. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 1998.- V. 112, N 1.- P.1-9.
82. Walch G.M. // *Brit. J. Haematol.* - 2000. - V. 111, N 1. - P. 61-67.
83. Wills-Karp M. // *Ann. Rev. Immunol.* - 1999. - V. 17. - P. 255 - 281.
84. Woolley K. L., Gibson P.G., Carty K. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - V. 154, N 1. - P. 237-243.