

А. И. Ячник, Г. П. Победенная
МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины
Луганский государственный медицинский университет*

Современная концепция рассматривает бронхиальную астму (БА) как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, регулируемое различными клеточными элементами (эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги) и медиаторами [28]. Воспаление респираторного тракта рассматривается как центральный фактор патогенеза и клинических проявлений астмы, приводящий к обструкции и гиперреактивности дыхательных путей. Воспаление дыхательных путей отражает собой комплексный процесс, который начинается с повреждения эпителия бронхов, расстройств микроциркуляции и последующего взаимодействия первичных и вторичных эффекторных клеток и их медиаторов. При антигенной стимуляции первичных эффекторных клеток (эпителиальных клеток дыхательных путей, тучных клеток и макрофагов) освобождаются медиаторы, вызывающие воспалительную реакцию как немедленного типа (ранняя фаза), так и замедленного типа (поздняя фаза). При активации вторичных эффекторных клеток (клеток крови) таких, как эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, происходит высвобождение их клеточных продуктов, которые увеличивают и расширяют воспалительную реакцию (поздняя фаза) [25]. Выделившиеся в эти фазы медиаторы воспаления подразделяются на заранее образованные (т.е. синтезированные и хранящиеся в гранулах клеток) и вновь образующиеся после антигенной стимуляции (например, производные клеточных мембран вследствие липооксигеназного или циклооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты [32]). К первичным (преобразованным) относятся гистамин, аденозин, хемотаксический фактор анафилаксии эозинофилов и нейтрофилов, гепарин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты и др. К вторичным (синтезируемым медиаторам), освобождающимся из этих клеток, относят лейкотриены, простагландины и тромбоксаны. Биологические эффекты высвобожденных медиаторов могут осуществляться непосредственно или регионально на микроокружение активированных тучных клеток. Например, стимулируя афферентные окончания блуждающего нерва, они приводят к генерализованному нейрогенному холинергическому сужению центральных бронхов и гиперсекреции слизи. Спазм периферических отделов бронхиального дерева вызывается непосредственным действием медиаторов, выделившихся из тучных клеток, расположенных в большом количестве в периферических отделах бронхиального дерева. Этими механизмами объясняется основной клинический признак БА — гиперреактивность бронхов (ГБ). Среди медиаторов, вырабатываемых тучными клетками, особое значение в индукции ГБ придается гистамину, лейкотриенам, хемотаксическим факторам эозинофилов и полиморфноядерным фагоцитам [25, 28, 31, 32].

Лейкотриены продуцируются различными воспалительными клетками, участвующими в патогенезе бронхиальной астмы, включая эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, моноциты. Лейкотриены C₄, D₄, E₄ синтезируются из мембраносвязанной арахидоновой кислоты во время клеточной активации [32, 44, 45, 48]. Лейкотриен В₄ преимущественно продуцируется нейтрофилами, и его биологическое действие проявляется в хемотаксисе воспалительных клеток [45, 48]. Экспериментально доказано, что лейкотриены принимают участие в следующих процессах, поддерживая воспаление при БА [31, 32, 44, 45, 48]: бронхиальной обструкции в результате спазма дыхательной мускулатуры, отеке слизистой из-за выхода из сосудов жидкости и белка, увеличении секреции мокроты.

Как бронхоконстрикторы, лейкотриены имеют в 1000 раз большую активность, чем гистамин *in vitro* и вызывают в 2,6 раз

более продолжительный, чем у гистамина, бронхосуживающий эффект [48]. Кроме того, лейкотриены могут способствовать инфильтрации воспалительными клетками, особенно эозинофилами [45]. Эозинофильная инфильтрация и выброс лейкотриенов могут формировать основу для амплификационного механизма с последующим привлечением лейкоцитов в дыхательные пути. Этот факт предопределяет поиск лекарственных препаратов, которые смогут уменьшить выработку или влиять на метаболизм и рецепцию лейкотриенов для воздействия на патологические процессы при БА.

Подходы к терапии БА основаны на оценке клинической симптоматики, функции внешнего дыхания и не учитывают степени выраженности такого глубинного процесса, как эозинофильное воспаление, в то время как эозинофилы играют важную провоспалительную роль в патогенезе астмы [13, 24, 25, 37, 44, 46]. Эозинофилы и их медиаторы постоянно обнаруживаются в ткани легких у больных астмой, эозинофилия мокроты развивается за несколько недель до начала обострения. Подавление эозинофильной инфильтрации за счет применения глюкокортикостероидов при клинических проявлениях болезни обычно сопровождается ослаблением симптоматики и улучшением параметров дыхания [13]. Мониторинг наблюдения и лечения больных с учетом эозинофилии мокроты, выражавшийся в усилении терапии при увеличении количества эозинофилов в мокроте или количества NO в выдыхаемом воздухе (для тех больных, которые не выделяли мокроту, оксид азота в выдыхаемом воздухе служил объективным маркером эозинофильного воспаления) показал, что при данной тактике лечения в отличие от терапии, проводимой по стандартным рекомендациям, уменьшалось число обострений астмы и госпитализаций по поводу этого заболевания. В исследуемой группе больных лечение проводилось с назначением определенных доз глюкокортикостероидов (ГКС) и бронходилататоров, независимо от уровня контроля над заболеванием [13].

Воспаление при БА является результатом изменений в иммунной системе: при наличии сенсибилизации длительное воздействие антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов-хелперов, которые стимулируют синтез иммуноглобулина Е (IgE) В-клетками, а также, посредством секреции различных цитокинов, втягивают в воспалительный процесс разные группы лейкоцитов [25, 48]. Т-лимфоциты могут непосредственно усиливать рост, дифференциацию, активацию и выживание клеток, которые принимают участие в воспалительной реакции, т.е. осуществляют провоспалительный эффект и действуют как клетки-хелперы (Th). В настоящее время известны два подтипа Th (CD4+) — Th1 и Th2. Они отличаются по своему действию, антагонистичны и ответственны за разные механизмы иммунного ответа, конкурируют между собой. Считается, что Th2 ответственны за развитие немедленных реакций (1 тип). У больных atopической БА наблюдается увеличение Th-2 лимфоцитов в периферической крови и дыхательных путях. В отличие от Т-хелперов, большинство CD8+Т-лимфоцитов-супрессоров распознают эндогенные антигены, внутриклеточную инфекцию, онкоантигены. При БА их функция обычно угнетена [25]. Нарушения в состоянии субпопуляций Т-лимфоцитов могут носить динамический характер и зависеть от использования ГКС в терапии БА [30]. Под воздействием длительной терапии ингаляционных ГКС (ИГКС) выявлялось снижение относительного количества лимфоцитов, абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов CD4 периферической крови, уровня общего иммуноглобулина Е, что совпадало с улучшением общего состояния наблюдаемых пациентов, нормализации функции внешнего дыхания (ФВД), уменьшении использования β-2 аго-

нистов, снижении суточной вариабельности пиковой объемной скорости выдоха (ПОС выд.), снижении содержания оксида азота (NO) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Однако у некоторых пациентов на фоне длительной терапии (ИГКС) так и не был достигнут хороший контроль над заболеванием [8], что предопределяет поиск других методов терапии БА. При изучении состояния иммунной системы у больных бронхиальной астмой с разными этиологическими моментами ее возникновения (атопическая, инфекционно-аллергическая и смешанная) было отмечено, что изменения параметров иммунограммы у больных с разными формами БА существенно не различаются между собой [2], что способствует поиску других маркеров тяжести воспаления при данном заболевании.

Воспалительный процесс в бронхиальном дереве является результатом действия медиаторов и цитокинов, которые секретируются разными клетками, как резидентными, так и инфильтрирующими. Цитокины могут иметь отношение к хронизации воспаления в дыхательных путях и в комплексе обеспечивать неиммунологические механизмы усиления и поддержки воспалительных реакций [25]. В частности, интерлейкины (IL) являются важными гетерогенными медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе [27]. С иммунологической точки зрения, это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, без специфичности по отношению к антигенам [27]. Характерным принципом работы цитокиновой системы является зависимость выработки цитокинов от стимулирующих воздействий, что детерминировано на генном уровне [25]. Это означает, что экспрессия цитокиновых генов или усиление их активности осуществляется под влиянием ряда внешних факторов, например, антигенов и собственных измененных клеток и тканей, что несомненно имеет место при бронхиальной астме.

В настоящее время идентифицировано и клонировано около 20 IL [1, 15, 19, 25, 39, 41, 50]. Интерлейкин-1 (IL-1) продуцируется преимущественно макрофагами, моноцитами, мезангиальными, эпителиальными и эндотелиальными клетками в ответ на инфекционные, иммунные и воспалительные процессы. Этот цитокин стимулирует активность Т-лимфоцитов-хелперов, стимулирует дозревание и клональную экспансию В-лимфоцитов, усиливает экспрессию адгезивных молекул эндотелиоцитами, индуцирует синтез острофазовых белков гепатоцитами, а также повышает функциональную активность лейкоцитов. Поэтому при длительных воспалительных процессах выявлено накопление провоспалительных цитокинов, и, особенно, IL-1. Для интерлейкинов, которые продуцируются моноцитами, макрофагами и стромальными клетками, характерен быстрый ответ, по сравнению с лимфокинами. Так, через 6 часов после действия бактериального липополисахарида в среде выявляется IL-1 β , через 14 часов его концентрация достигает максимума и сохраняется на этом уровне до 48 часов [18]. Относительная легкость активации моноцитов и макрофагов и значительная скорость экспрессии ими цитокиновых генов имеют глубокий биологический смысл: именно эти клетки обеспечивают первую линию противoinфекционной защиты организма, что служит основой для различных форм иммунного ответа. Интерлейкин-2 (IL-2) преимущественно продуцируется подтипом Th1. Отмечена роль IL-2 как маркера активности Т-лимфоцитов при БА, а также ингибирующая роль ГКС на синтез цитокинов [30, 31]. Эпителий является источником IL-6, IL-8, IL-18, фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Эндотелий вырабатывает IL-8, IL-5, а фибробласты — факторы роста тучных клеток, фактор стволовых клеток и IL-8. Секрета IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 осуществляет подтип Th2. Воздействие IL-4 и IL-13 на В-лимфоциты, IL-4 и IL-10 на тучные клетки и IL-5 на эозинофилы вызывает характерный для БА воспалительный процесс [25]. Для поддержания IgE-иммунного ответа в организме и генерации вторичного антиген-специфичного IgE-ответа необходим IL-4. В качестве второго сигнала он стимулирует пролиферацию активированных В-лимфоцитов, индуцирует переключение синтеза иммуноглобулинов на IgG1 и IgE, повышает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости 2 класса, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов. Поэтому аллергическое воспаление с участием эозинофилов, связано с повышением

экспрессии сосудистых молекул адгезии на эндотелии под влиянием IL-4. При изучении динамики IL-1 и IL-4 в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы было установлено, что суммарные показатели IL-1 и IL-4 были повышены у лиц с обострением БА и наиболее выраженными у лиц с тяжелым течением БА [19, 26]. После проведенного лечения отмечалось снижение уровня указанных цитокинов, причем в большей степени в группе больных с тяжелой БА, в этой же группе отмечалось снижение частоты ассоциаций акроцентричных хромосом. Снижение уровней IL и частоты ассоциаций акроцентричных хромосом коррелировало с улучшением показателей пикфлоуметрии и спирографии у больных [26]. Под влиянием IL-5 изменяется функционирование эозинофилов, которые сами экспрессируют разные цитокины, хемокины и другие факторы, способные самостоятельно вызывать патологические симптомы, а также быть иммунорегуляторами [41]. Отмечена возможность IL-10 тормозить воспаление в дыхательных путях у мышей после ингаляции разрешающей дозы аллергена, тем самым снижая уровень воспалительных цитокинов и эозинофильную инфильтрацию [40]. Из-за комбинированного действия на эпителиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры IL-13 может индуцировать все патологические признаки при БА. Новые стратегии лечения должны быть направлены на ингибирование IL-13 гиперреактивности дыхательных путей, эозинофильного воспаления и путей передачи его сигнала [50]. За последовательную инфильтрацию ткани полиморфноядерными и мононуклеарными клетками может быть ответственен TNF. Особенности экспрессии других цитокинов при БА, их динамика под влиянием терапии нуждаются в дальнейшем изучении.

Цитокиновая дисрегуляция, имеющая место у больных БА в отличие от больных ХБ и здоровых, играет важную роль в недостаточном вступлении в апоптоз активированных Т-лимфоцитов. Так, введение антител к TNF- α блокировало апоптоз Т-лимфоцитов индуцированной мокроты во всех группах обследованных. В то же время антитела к IL-10 тормозили апоптоз исключительно у больных БА [39]. Апоптоз эпителиоцитов и их некроз происходят с участием TNF- α , γ -интерферона (γ -IFN) и, в меньшей степени, IL-1 β в ремоделировании эпителиального пласта при БА. Усиление апоптоза эпителиоцитов может рассматриваться в качестве одного из механизмов повреждения легочного эпителия и его структурной перестройки при аллергическом воспалении. Действительно, сериновые и цистеиновые протеиназы, содержащиеся в аллергенах домашней пыли, в опытах *in vitro* повышали проницаемость эпителиального пласта, нарушали межклеточные связи и инициировали апоптоз эпителиоцитов [12, 29, 33, 34].

При воспалительных заболеваниях усиление повреждения тканей может наступать при активной миграции эффекторных клеток и замедления их апоптоза, с одной стороны, а с другой — разрешение воспалительного процесса может замедляться при усилении апоптоза иммунокомпетентных клеток и/или структурных клеток органов-мишеней. В биоптатах бронхов больных БА количество апоптотически измененных эозинофилов и макрофагов меньше, чем у больных хроническим бронхитом и здоровых, и прогрессивно уменьшается с нарастанием тяжести астмы. Пролонгация аллергического воспаления при БА может быть связана с усилением выживаемости Т-лимфоцитов и утратой их способности к апоптозу [12].

Одним из важных звеньев, сопутствующих хроническому воспалению и гипоксическому состоянию при БА, являются процессы нарушения клеточного метаболизма, и в частности, свободнорадикального окисления, что ведет к развитию оксидантного стресса и оксидантных повреждений [5, 7, 21, 23]. Эозинофильные гранулоциты у больных БА, независимо от выраженности цитолиза, выделяют значительное количество супероксиданиона (COA) — основного предшественника свободнорадикальных соединений в организме, причем как спонтанно, так и при стимуляции различными веществами: IL-5 [41], IgE [38] и др. Доказано непосредственное участие ПОЛ в формировании бронхиальной обструкции [46].

Система антиоксидантной защиты (АОЗ) под влиянием хронического прооксидантного стресса набирает активность

медленно. В период обострения, а также, между приступами отмечается значительное снижение активности ферментов АОЗ, однако, при полной медикаментозной или спонтанной ремиссии заболевания многие авторы наблюдали неоднородную активность различных ферментов АОЗ [5, 7, 12]. Возрастание активности ферментов, вероятно, носит компенсаторный характер и предназначено для устранения чрезмерного количества свободнорадикальных продуктов и их метаболитов. Однако изменения показателей системы ПОЛ-АОЗ не всегда происходят параллельно [5, 21]. Так, на начальных стадиях болезни чаще наблюдали одностороннее возрастание интенсивности ПОЛ и активности ферментов АОЗ, которое в дальнейшем характеризовалось нарушением односторонности упомянутых процессов [5]. Отмечалась корреляция интенсивности липопероксидации с тяжестью БА [5, 7, 21]. Проведение антиоксидантной терапии способствовало улучшению клинического состояния больных [5, 21].

Усиление повреждающего действия кислородных радикалов на клеточные мембраны эпителиоцитов слизистой респираторного тракта в присутствии γ -IFN происходит при высоких концентрациях NO [22]. Оценка содержания метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха может служить маркером интенсивности воспаления в дыхательных путях [17].

Отражением нарушений клеточного метаболизма вследствие воспаления при БА может быть и нарушение пуринового обмена, наиболее выраженное у больных с тяжелой астмой. У больных отмечались повышенные уровни урикемии и урикозурии, имевшие обратную взаимосвязь с уровнями жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и прямую — с течением астмы. Модифицированная терапия, включавшая коррекцию пуринового обмена, способствовала более быстрому улучшению показателей функции внешнего дыхания по сравнению с базисной [9].

Сложный патогенез БА не ограничивается только аллергическим воспалением, но включает в себя механизмы нейрогенного воспаления с участием нейропептидов. В дыхательных путях человека идентифицированы многие нейропептиды, которые могут влиять на тонус бронхов, диаметр кровеносных сосудов и их проницаемость. Количество рецепторов к нейропептидам, присутствующим в дыхательных путях человека, а также уровень нейропептидов в лаважной жидкости бронхов различаются у больных, страдающих астмой, и у здоровых людей [10, 47]. Факт участия нейропептидов в развитии приступа БА у детей был доказан обнаружением достоверных различий в содержании субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида в плазме крови в разные периоды заболевания в зависимости от его тяжести и характера терапевтических воздействий. Необходимо подчеркнуть, что нейрогенное воспаление с участием субстанции Р и других нейропептидов может сопровождать и усугублять уже имеющееся аллергическое воспаление, инициатором которого является реакин-зависимая реакция. Имеются факты взаимной связи аллергического и нейрогенного воспаления. Чувствительные нервные окончания, несущие субстанцию Р, нейрокинин А и другие тахикинины, могут активироваться под влиянием медиаторов воспаления (брадикинина, гистамина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов), включая в патогенез астмы механизм аксон-рефлекса и создавая таким образом порочный круг, усиливая и распространяя первоначальное воспаление. Эффекты нейрогенного воспаления, проявляющиеся в процессе заболевания, влияют на его тяжесть и течение [10].

Исходя из вышеизложенного, далеко не последнюю роль среди механизмов, поддерживающих хроническое воспаление при БА, играют нарушения клеточного метаболизма, наиболее выраженные у больных тяжелой астмой. Именно они опосредуют нарушения цитокинных взаимоотношений, механизма апоптоза клеток, дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ и требуют рациональной коррекции.

Эффективным препаратом с противовоспалительным и бронхолитическим эффектом за счет ингибирования фосфолипазы А₂, является фенспирид (эреспал) [4].

В настоящее время в терапии БА находят все более частое применение антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монте-

лукаст, зафирлукаст и др.) [31, 35, 36, 44]. Они используются как средство 1 порядка в плановом лечении легкой персистирующей БА в качестве поддерживающей (контролирующей) терапии, для длительной терапии аспириновой астмы, для профилактики астмы физического усилия и холодового бронхоспазма, играют важную роль в терапии тяжелой астмы. Учитывая, что индукция выработки лейкотриенов с менее выраженными воспалительными и бронхоконстрикторными свойствами, на наш взгляд, представляется более целесообразной, чем блокада синтезированных организмом, в последнее время рассматривается возможность применения у лиц с тяжелыми формами БА омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [3, 16]. Основные представители омега-3 ПНЖК — докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты — могут вступать в конкурентные отношения с арахидоновой кислотой, в связи с чем продуцируются простагландины и лейкотриены, имеющие меньшую провоспалительную и бронхоконстрикторную активность, чем лейкотриены, образующиеся из АК [14]. Омега-3 ПНЖК могут быть эффективными экзогенными стимулами митохондриального азробного обмена, снижения ПОЛ, предупреждения оксидантного стресса и коррекции нарушений метаболического гомеостаза [20] и, возможно, снижения дозировки топических глюкокортикостероидов у больных БА. Рациональная коррекция метаболических нарушений при тяжелых формах БА может осуществляться с применением таких препаратов, корректирующих метаболизм клеток организма, как тиоктовая кислота.

Таким образом, БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание, сложный патогенез которого включает в себя иммунологические и неиммунологические механизмы. Постигание их сути и взаимосвязи поможет более эффективному лечению больных тяжелыми формами БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Л. Н., Дроздов А. Л., Дитятковская Е. М. Возможности оценки длительности ремиссии у больных бронхиальной астмой по содержанию IL-4 и IL-5 // Иммунологія та алергологія. — 1999. — № 3. — С. 12.
2. Асафонов І. О. Оцінка стану імунної системи у хворих на бронхіальну астму та підходи до індивідуалізованої терапії // Мед. перспективи. — 1998 — Т. 3, № 2 — С. 49–52.
3. Войтович О. В. Вплив Теком на функціональний стан клітин неспецифічного імунітету у хворих на бронхіальну астму // Укр. пульмонол. журнал. — 2003. — № 2. — С. 134–135.
4. Гаврисюк В. К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем // Укр. пульмонол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 5–8.
5. Герасимов С. В. Пероксидна окисація ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі // Укр. медичн. часопис. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 86–94.
6. Дзюблик Я. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и состояние системы эйкозаноидов у больных с заболеваниями легких. // Укр. пульмонол. журнал. — 1997. — № 3. — С. 67–70.
7. Зінченко Т. М. Стан переокислення ліпідів, антиоксидантної системи та особливості вищої нервової діяльності у жінок, хворих на бронхіальну астму в залежності від особливостей лікування // Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 3, № 4. — С. 77–80.
8. Кизима Н. В. Иммунологические показатели и биомаркеры воспаления в системе мониторинга противовоспалительной терапии у детей, больных бронхиальной астмой тяжелого течения // Укр. мед. альманах. — 2002. — Т. 5, № 5. — С. 49–52.
9. Курбанов А. К. Пуриновый обмен при бронхиальной астме // Пульмонология. — 2000. — № 2. — С. 18–23.
10. Лев Н. С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 2. — С. 19–23.
11. Морозова А. Д. Совершенствование патогенетической терапии atopической бронхиальной астмы у детей: Матер. І з'їзду алергологів України: К., 2002. — С. 112–113.
12. Нейзорова В. А., Суворенко Т. Н., Коновалова Е. Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме // Терапевт. архив. — 2001. — № 12. — С. 92–96.
13. Обострения астмы и содержание эозинофилов в мокроте. Рандомизированное контролируемое исследование / Р. Грин, К. Брайтлинг, С. МакКенна, Б. Харгадон и др. // Междунар. Мед. Журн. — 2003. — Т. 6, № 2. — С. 130–139.
14. Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком / Под ред. Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюка. — К., 1996. — 124 с.
15. Оценка экспрессии генов рецепторов к цитокинам в тканях человека с помощью полимеразной цепной реакции / А. В. Тимофеева, Н. А. Скрыпина, Л. П. Савочкина, Р. Ш. Бибилашвили // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 8–10.
16. Победенная Г. П. К вопросу о перспективах использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных бронхиальной астмой // Укр. мед. альманах. — 2004. — № 2. — С. 134–136.
17. Поливода С. Н., Черепок А. А., Войнов А. В. Определение содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как метод диагностики воспаления в респираторном тракте: Матер. І з'їзду алергологів України: К., 2002. — С. 135.

18. Симбирцев А. С., Конусова В. Г., Варюшина Е. А., Кетлинский С.А. Взаимосвязанные этапы транскрипции гена, трансляции мРНК и секреции биологически активного интерлейкина 1 β моноцитами периферической крови человека // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 48–51.
19. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой при различной степени тяжести / Л. В. Кузнецова, А. М. Пилецкий, Л. С. Осипова и др.: Матер. І з'їзду алергологів України. — К., 2002. — С. 85–86.
20. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб / О. П. Єлісєєва, М. Ф. Тимочко, О. О. Абрагамович, А. К. Куркевич та ін. // Укр. мед. часопис. — 2001. — Т. Y–YI, № 3/35. — С. 92–99.
21. Скороход Н. І. Корекція метаболічних процесів у хворих на бронхіальну астму: вільнорадикальні аспекти // Практична медицина. — 1998. — № 5–6. — С. 76–79.
22. Содержание окиси азота в слюне и легочная гипертензия у больных с различной степенью тяжести бронхиальной астмы / Э. Е. Назаретян, М. З. Нариманян, Т. В. Мартиросян, А. Ю. Гаспарян // Пульмонология. — 2000. — № 2. — С. 23–27.
23. Треугова С. И. Антиоксидантная обеспеченность и перекисное окисление липидов у больных бронхиальной астмой // Лікарська справа. — 1997. — № 6. — С. 76–77.
24. Тришина С. В. Особенности бронхиального секрета и его диагностическая роль у больных бронхиальной астмой // Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 3, № 4. — С. 238–240.
25. Чернушенко К. Ф. Имунопатогенез бронхіальної астми // Нова медицина. — 2003. — № 1 (6). — С. 18–21.
26. Чернюк Н. В. Интерлейкіни та асоціації акроцентричних хромосом як імуноцитогенетичні параметри важкості перебігу бронхіальної астми // Укр. мед. альманах. — 2001. — № 1. — С. 179–182.
27. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7–13.
28. Яшина Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми // Нова медицина. — 2003. — № 1 (6). — С. 10–17.
29. Apoptosis, proliferation and expression of BCL-2, Fas and Fas-ligand in bronchial biopsies from asthmatics / A. Drulhe, B. Wallaert, A. Tsicopoulos et al. // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1998. — Vol. 19, № 5. — P. 747–757.
30. Barnes P. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 154, № 2, Suppl. — P. S21–S27.
31. Barnes P. J. New directions in allergic diseases: Mechanism-based anti-inflammatory therapies // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 106. — P. 5–16.
32. Busse W. W., Lemanske R. F. Asthma // New Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344, № 5. — P. 350–361.
33. CD30 Th2 allergen-specific T lymphocytes are increased in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid of allergic asthma patients and sensitive to steroid-induced apoptosis / Spinozzi F., Forenza N., Agen E., et al. // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8, № 19. — P. 1874.
34. Class specific inhibition of house dust mite proteinases which cleave cell adhesion, induce cell death and wich increase the permeability of lung epithelium / H. L. Winton, H. Wan, M. B. Cannell et al. // Br. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 124, № 6. — P. 1048–1059.
35. Effect of oral "Accolate" (zafirlukast) on leukotriene D (LTD-induced bronchoconstriction in patients with asthma / S. J. Smith, M. Glass, C. I. Miller et al. // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1995. — Vol. 51. — A378.
36. Effects of montelukast on bronchodilatation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids / T. F. Reiss, C. A. Sorkness, W. Stricker et al. // Thorax. — 1997. — Vol. 52. — P. 45–48.
37. Eosinophils in asthma and other allergic diseases / A. J. Wardlaw, C. Brightling, R. Green et al. // Br. Med. Bull. — 2000. — Vol. 56. — P. 985–1003.
38. IgE produces monocyte superoxide anion release: correlation with CD23 expression. Comparison of patients with asthma, patients with rhinitis, and normal subjects / P. Demoly, I. Vachier, J. Pene, F.B. Michel // J. Allergy Clin. Immunol. — 1994. — Vol. 93, № 1, — Pt 1. — P. 108–116.
39. Interleukin-10 and transforming growth factor-beta promoter polymorphisms in allergies and asthma / K. Hobbs, J. Negri, M. Klennert et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 158, № 6. — P. 1958–1962.
40. IL-10 reduces Th2 cytokine production and eosinophilia but augments airway reactivity in allergic mice / M. R. van Scott, J. P. Justice, J. F. Bradfield et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2000. — Vol. 278, № 4. — L 667–674.
41. Ikeda Y., Akiyama K., Mita H., Shida T. Interleukin-5-induced generation of superoxide by eosinophils in asthma // Arerugi. — 1994. — Vol. 43, № 9. — P. 1185–1193.
42. Increased allergen-specific, steroid-sensitive gamma delta T cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma / F. Spinozzi, E. Agen, O. Bistoni et al. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124, № 2. — P. 223–227.
43. Kharitonov S., Altving K., Barnes P. J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol. 10. — P. 1683–1693.
44. Kaliner M., Eggleston P. A. Mathews K. P. Rhinitis and asthma // J. of Am. Med. Association. — 1996. — Vol. 258. — P. 2851–2873.
45. Leukotriene E and granulocytic infiltration into asthmatic airways / L. A. Laitinen, A. Laitinen, T. Haahtela et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 989–990.
46. Motojima S., Fukuda T., Makino S. Effect of eosinophil peroxidase on beta-adrenergic receptor density on guinea pig lung membrane // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 1992. — Vol. 189, № 3. — P. 1613–1619.
47. Neurokinin A is the predominant tachikinin in human bronchoalveolar lavage fluid in normal and asthmatic subjects / L. G. Heaney, L. Cross, L. McGarvey et al. // Thorax. — 1998. — Vol. 53, № 5. — P. 357–362.
48. O'Byrne P. M. Leukotrienes in the Pathogenesis of Asthma // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 27s–34s.
49. Risk factors and costs associated with an asthma attack / Hoskins G., McCowan C., Neville R. G., Thomas G. E., Smith B., Silverman S. // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — P. 19–24.
50. Wills-Karp M., Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma // Curr. Opin Pulm. Med. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 21–27.