

И. И. Нестерович, Т. В. Кашинцева, В. Н. Минеев, А. В. Мирошкина

МОДУЛЯЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИЕМ БРОНХОВ

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

Ведущую роль в развитии бронхиальной астмы (БА) представляет нарушение структуры и функции эпителия [1–5]. Кроме того, согласно современным представлениям, эндотелиальные клетки являются непосредственными участниками аллергического воспаления [6, 7].

Эндотелиальные клетки, наряду с тучными клетками, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами, а также эпителиальными клетками и тромбоцитами, вовлекаются в эффекторную фазу аллергических реакций. Эндотелин-1 является одним из основных вазоконстрикторных эндотелиальных факторов в развитии таких патогенетических звеньев БА, как бронхоконстрикция, отёк слизистой, гиперсекреция слизи, гиперреактивность дыхательных путей. Выявлен повышенный уровень циркулирующего эндотелина-1 как в крови, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных БА по сравнению со здоровыми лицами [7]. Указанные факты свидетельствуют о значимой роли эндотелия и, что особенно важно, его дисфункции в патогенезе БА.

В настоящее время эпителий бронхов рассматривается как пограничная зона, и с его состоянием в значительной степени связан прогноз патологического процесса в лёгких. Роль бронхиального эпителия в настоящее время продолжает изучаться. Описывают следующие механизмы, связанные с нарушением его функции и принимающие участие в патогенезе астмы: синтез и выделение медиаторов воспаления и цитокинов, уменьшение синтеза защитных медиаторов, модуляция молекул клеточной адгезии, иммунорегуляция клеток воспаления. Большой интерес представляет изучение реакции эпителия и его взаимодействие с другими структурами стенки бронха, а также взаимодействия клеток воспаления и их медиаторов.

Эпителий как первый барьер, встречающий аэроаллергены, имеет важное значение в модуляции аллергического воспаления. Нарушение целостности эпителия приводит к увеличению проницаемости для аллергенов и их контакту с антиген-презентирующими клетками (АПК), а также нервными окончаниями. Повреждение эпителия изменяет спектр выделяемых эпителиальными клетками цитокинов. Так, снижается выработка эпителий-релаксирующих факторов и увеличивается образование лейкотриенов — основных биологически активных веществ (БАВ), активирующих хемотаксис и развитие воспаления.

Известно, что эпителиальные клетки являются мишенью для медиаторов воспаления и цитокинов. При этом сами клетки эпителия могут продуцировать большое количество медиаторов: лейкотриены B₄ и C₄ (ATB₄ и ATB₄), простагландины (PGD₂, PGE₂, PGF₂), 5-, 12-, 15-гидроксиэикотетраноевые кислоты и тромбоцитаактивирующий фактор (PAF), которые усиливают хемотаксис лейкоцитов, в том числе эозинофилов, что способствует развитию воспаления в бронхиальной стенке. Наибольшее влияние на функцию эпителия оказывают такие провоспалительные цитокины, как фактор

агрегации тромбоцитов (PAF), большой основной протеин эозинофилов, брадикинин, простагландин F2a (PGF2a), лейкотриены, нейропептиды [8].

Большую роль в защитной функции эпителия играет слой сурфактанта, который находится между слоями золя и геля внутрибронхиальной слизи, а также сверху слоя геля. Сурфактант не только осуществляет стабилизацию мелких дыхательных путей, но также предотвращает проникновение к эпителию экзогенных гидрофильных молекул, улучшает клиренс и модулирует активность клеток воспаления. Компоненты сурфактанта синтезируются альвеолоцитами (пневмоцитами) II типа и клетками Клара (A, B и D сурфактантные протеины). Клетки II типа, занимающие всего 5% эпителиальной поверхности, чрезвычайно метаболически активны. Помимо сурфактанта, эти клетки во многом создают мощный антиоксидантный барьер из входящих в экстрацеллюлярную жидкость альвеол ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и др., а также служат стволовыми клетками для возобновления эпителия в случае повреждения клеток I типа, занимающих 90–95% всей эпителиальной выстилки.

Повреждение клеток II типа вызывает не только нарушение синтеза сурфактанта и антиоксидантного барьера, но также может нарушить восстановление эпителиальной выстилки бронхов. У больных БА обнаружено снижение активности сурфактанта в мокроте, имеются данные об ухудшении функции сурфактанта при сегментарной провокации аллергеном слизистой бронхов, а также снижение сурфактантных протеинов, особенно протеина A, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) [9], что указывает на повреждение пневмоцитов II типа и клеток Клара.

Указанные изменения сопряжены с аллергическим воспалением бронхов: с одной стороны, пневмоциты II типа секретируют моноцит-хемоаттрактантный протеин (MCP-1), TGF β 3, RANTES и ряд других медиаторов, регулирующих миграцию моноцитов из периферической крови в легочный интерстиций и в воздухоносные пути для поддержания пула альвеолярных макрофагов [10–12], выполняющих защитную функцию, и дефицит которых обнаруживается у больных БА. С другой стороны, синтезируемый пневмоцитами II типа сурфактант ингибирует пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов, модулируя аллергическое воспаление [13].

Воздействие аллергена вызывает также усиление экссудации — защитного процесса, направленного на очищение слизистой от потенциально опасных чужеродных частиц. Для БА характерно увеличение слизиобразующих клеток, и они могут появиться в периферических бронхиолах, где в норме их очень мало.

В настоящее время известно не менее 8 генов, ответственных за синтез слизи. Возможно, что различная экспрессия этих генов определяет различные состояния в дыхательных путях, меняющиеся под влиянием экзогенных раздражителей, в частности аллергенов. Экспрессия различных генов различна в разных клетках слизистой бронхов и может изменяться по-разному. Так, может меняться активность ферментов, осуществляющих синтез сиаловых компонентов муцина, что изменяет вязкость секрета, нарушает клиренс и способствует повреждению эпителия [2]. Снижение клиренса, вероятно, — вторичный процесс, вызванный воспалением слизистой.

У больных БА продолжающаяся экссудация, коррелирующая с гиперреактивностью бронхов, увеличивает бронхообструкцию и усиливает воспаление дыхательных путей, делая эпителий более чувствительным к провоспалительным медиаторам. Плазменный экссудат содержит молекулы адгезии, лейкоцит-активирующие протеи-

ны (фибриноген, фибриноектин), кинины, различные цитокины, которые усиливают воспаление [14].

Возникающая как местная защитная реакция при повреждении эпителия эксудация при ее избыточности теряет свое приспособительное значение, активирует воспаление и расширяет его зону [15]. У некоторых больных БА имеется генетически детерминированное значительное увеличение слизиобразующих клеток и их распространение в мелких дыхательных путях. У этих больных гиперсекреция слизиобразующих клеток включает два звена: метаплазию и дегрануляцию.

Дегрануляция слизиобразующих клеток является нейтрофил-зависимой. В отличие от стабильной формы БА, которая характеризуется преобладанием эозинофильного воспаления, острая форма тяжелой БА характеризуется привлечением в дыхательные пути нейтрофилов в раннюю фазу аллергического ответа после попадания аллергена в дыхательные пути. Адгезия нейтрофилов к слизиобразующим клеткам приводит к выделению нейтрофильной эластазы и вызванной этим ферментом дегрануляции слизиобразующих клеток. У лиц с исходной гиперплазией слизиобразующих клеток их количество в периферических дыхательных путях более чем в 30 раз превышает обычное и значительное выделение слизи в бронхах приводит к тяжелому течению обострения БА вплоть до фатального исхода [16].

Для привлечения клеток воспаления в дыхательные пути и их накопления на поверхности эпителия необходима повышенная экспрессия на эпителии (наряду с эндотелием) молекул адгезии. Сосудистую краевую фиксацию (маргинацию) лейкоцитов с их последующей миграцией и взаимодействием с эпителием осуществляет межклеточная молекула адгезии ICAM 1. Эпителий экспрессирует ICAM 1 в ответ на воздействие аллергенов, ирритантов и вирусов. Наибольшее количество ICAM 1 появляется на базальных клетках эпителия, что делает их основной мишенью действия провоспалительных цитокинов, выделяемых привлеченными лейкоцитами [17].

В ответ на воздействие аллергенов эпителиальные клетки выделяют большое количество различных БАВ, модулирующих воспаление. К таким медиаторам относятся TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-16, MCP-1, GM-CSF; группа липидных медиаторов (простагландины, в частности, PGF $_{2\alpha}$, PAF, лейкотриены), а также активные формы кислорода (АФК) и оксид азота (NO) [18, 19].

Эпителиальные клетки — один из самых важных источников IL-16, и его присутствие в эпителии больных БА выше, чем у здоровых лиц и атопиков-неастматиков. Этот интерлейкин способен селективно привлекать в дыхательные пути CD4 $^{+}$ Т-лимфоциты, и обнаружена корреляция между содержанием IL-16 в эпителиальных клетках и субэпителиальных структурах, инфильтрацией эпителия CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитами и реактивностью бронхов [20]. Еще один цитокин, преимущественно продуцируемый эпителием — GM-CSF, принципиально важен для удлинения продолжительности жизни эозинофилов, обеспечивая персистенцию эозинофильного воспаления бронхов. Если IL-5, выделяемый лимфоцитами, влияет на продолжительность жизни эозинофилов, находящихся в lamina propria, то GM-CSF действует, в основном, в самом эпителии и в просвете дыхательной трубки и определяется в БАЛ больных БА в повышенном количестве чаще, чем IL-5 [21].

Выделяемые эпителием эндотелины — семейство спазмогенных изопептидов (эндотелины 1,2,3), действуя, в частности, на соответствующие рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, вызывают бронхоконстрикцию как непосредственно, так и путем

усиления холинергической стимуляции и активации выделения вторичных медиаторов, например PAF. Помимо этого, эндотелины стимулируют секрецию слизи, оказывают вазоконстрикторным действием, активируют клетки воспаления и выступают в качестве митогена для фибробластов и гладкомышечных клеток, участвуя тем самым в ремоделировании бронхов [22].

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что десквамация эпителия, инфильтрация воспалительными клетками, особенно эозинофилами, и увеличенное количество депозитов коллагена в субэпителиальной зоне играют одну из главных ролей в формировании степени тяжести астмы и бронхиальной гиперреактивности. Таким образом, повреждение эпителия бронхов под влиянием аэроаллергенов, приводящее к его повышенной десквамации (shedding) и выделению (БАВ), играет важную роль в инициации воспалительной реакции и ее персистенции [2, 3, 23].

Развитие фиброза (отложение коллагена III типа в lamina reticulosa под эпителием слизистой оболочки бронха) — типичная черта ремоделирования бронхов у больных БА, которая связана с цитокиновым профилем при этом заболевании. По мнению S. Holgate [3], Th2-опосредованное воспаление при БА имеется только в дыхательных путях, поскольку там присутствует специфическое микроокружение в эпителии и в системе АПК, что программирует органо-специфическую Т-клеточную реакцию.

Ремоделирование бронхов включает в себя не только фиброзную реакцию, но также изменение всей структуры дыхательных путей: эпителия, микрососудов, гладких мышц и слизеобразующих клеток [2, 3, 24].

Аллергическая воспалительная реакция направлена против эпителия, и, в свою очередь, эпителий фенотипически изменяется и генерирует под влиянием факторов транскрипции в повышенном количестве патогенетически значимые медиаторы. Например, выделение эпителием IL-11 способствует отложению коллагена и пролиферации гладких мышц. Таким образом, процесс ремоделирования может быть запущен без участия таких клеток воспаления, как тучные клетки и эозинофилы, а также вообще без активной воспалительной реакции, но только благодаря выделению эпителием IL-11 под влиянием аллергена [3].

При БА также могут пролиферировать кровеносные сосуды, а в лаважной жидкости находят сосудистые факторы роста, и все это оркестрирует бронхиальный эпителий. Обязательным признаком БА является утолщение базальной мембраны, которое начинается очень рано и не зависит от длительности БА.

Несмотря на то, что результаты исследования биопсийного материала показывают наличие элементов ремоделирования, практически у всех больных БА клиническая картина разная, и у многих больных длительное время сохраняются удовлетворительные показатели функции внешнего дыхания (ФВД).

Это доказывает гетерогенность БА, обусловленную генетически: имеет место взаимодействие различных генов и кодируемых ими биологически активных пептидов, в зону воспаления привлекаются различные клетки и в разной последовательности, они получают разные стимулы в зависимости от преобладания тех или иных БАВ в общем «цитокиновом бульоне», и, конечно, весь процесс очень сложен и не может зависеть исключительно от какой-либо одной молекулы или одного типа клеток.

При всем разнообразии клеточного состава аллергического воспаления в превращении аллергической реакции в самопрогрессирующий процесс важнейшую роль играют три главные клетки: эозинофилы, тучные клетки и фибробласты, а в БАВ,

помимо маркеров воспаления (продукты дегрануляции эозинофилов и тучных клеток, NO, H₂O₂ и другие оксиданты, реагирующие с мембранными липидами), обнаруживаются различные ростовые факторы, что в итоге приводит к образованию и отложению избыточного коллагена. В базальной мембране у больных БА изменяется состав ламинина, который вместо обычного для взрослых преобладания α -цепей содержит значительное количество β 2-цепей, что может не только способствовать десквамации эпителия (shedding) у больных БА из-за нарушения прикрепления эпителиальных клеток к базальной мембране, но также модулировать миграцию различных клеток воспаления в бронхи из-за изменения связывания с некоторыми интегринами.

Отметим, что интегрины — это поверхностные клеточные гетеродимеры, экспрессируемые на разных клетках воспаления. К важнейшим в патогенезе БА интегринам относятся интегрины группы 34, которые играют ключевую роль в привлечении в зону воспаления Т-лимфоцитов и эозинофилов [25].

В прогрессировании воспаления у больных БА существенную роль могут также играть нарушения инактивации нейропептидов, которую осуществляют различные ферменты. Наиболее важная роль в этом процессе отводится нейтральным эндопептидазам (NEP), или металлоэндопептидазам. Эти ферменты не являются специфическими и принимают участие в расщеплении многих БАВ. В легких главным источником нейтральных эндопептидаз является эпителий бронхов. В меньшем количестве NEP содержатся в фибробластах, гладкомышечных элементах и субмукозных железах. В связи с большим количеством NEP в эпителии, его десквамация, типичная для БА, ведет к усилению действия нейропептидов за счет снижения их инактивации. Показано, что выделение NEP в эпителии дыхательных путей больных аллергической БА связано обратной связью с симптомами заболевания и выраженностью бронхиальной гиперчувствительности [26].

NEP принимают участие в регуляции воспалительного ответа при появлении бактериальной инфекции, так как разрушают олигопептиды бактерий, которые способны привлекать нейтрофилы в зону воспаления. NEP активируют также эндотелин-1, обладающий выраженным бронхоконстрикторным действием. Активность NEP в эпителии угнетают вирусы, различные ирританты и поллютанты, в том числе сигаретный дым. Сделано предположение, что снижение активности NEP — одна из важнейших причин переключения трофической и защитной функции нейрогенного воспаления на патологический путь.

Согласно современным представлениям, апоптоз эпителия дыхательных путей рассматривается как потенциальный механизм повреждения эпителиальной выстилки бронхов [1, 27].

Немаловажная роль в кооперативном взаимодействии со структурными клетками в реализации аллергического воспаления принадлежит Т-лимфоцитам. Активированные Т-лимфоциты выделяют цитокины, например ИФ- γ , которые могут взаимодействовать с проапоптотическими факторами, в частности с Fas, и усиливать апоптоз поврежденных эпителиоцитов [28].

Участие ФНО- α , ИФ- γ и, в меньшей степени, ИЛ-1 β в ремоделировании эпителиального пласта при БА может происходить как путем апоптоза эпителиоцитов, так и вследствие их некроза, преимущественное развитие которых определяется количеством индуцируемого под влиянием цитокинов NO [29, 30, 31]. Так, повреждение клеточной мембраны эпителиоцитов в присутствии ИФ- γ происходит при высоких

концентрациях NO, тогда как предварительная обработка клеточной культуры ингибитором NO — L-NMMA — способствует их апоптозу.

Установлено, что ИФ-у может индуцировать апоптоз в линии эпителиоцитов легких A549 как за счет усиления экспрессии ИЛ- β -конвертирующего фермента цистеиновых протеаз, так и в сочетании с активацией Fas [32].

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, о чем свидетельствовали разрывы ДНК, которые предотвращались введением специфических ингибиторов протеиназ [33].

Наличие FasL на безресничных клетках Клара контролирует инфильтрацию воспалительными клетками участков подслизистых и перибронхиальных областей [34, 35]. Дисфункция FasL на клетках Клара, вплоть до полной их утраты, имеет место у мутантных мышей и при моделировании аллергического воспаления введением бустерной дозы овалбумина. Очевидно, FasL клеток Клара может контролировать иммунный ответ и участвовать в патогенезе аллергического воспаления при БА.

В то же время исследования *in vivo* у больных БА продемонстрировали отсутствие увеличения количества апоптотически измененных эпителиоцитов по сравнению со здоровыми [36]. В обеих группах обследованных не изменялся и количественный состав генов-регуляторов апоптоза, а именно Bcl-2, Fas и FasL [37].

Рассматривая механизмы устойчивости эпителиоцитов легких к воздействию проапоптотических молекул ФНО- α , ИЛ- β , ТФР- α и некоторых липополисахаридов, А. М. Merendino и соавт. [38] приходят к выводу, что это может быть связано с высоким уровнем экспрессии ингибиторов апоптоза — Hsp-27, Hsp-70, CD40, CD401, количество которых может нарастать при введении глюкокортикостероидов (ГКС) [32].

Одним из факторов, обеспечивающих устойчивость эпителиоцитов легких к апоптозу, следует считать их способность к конститутивной и индуцибельной секреции NO [39], поскольку моделирование недостаточной секреции NO клетками легочного эпителия в опытах *in vitro* индуцирует окислительный стресс, нарушения клеточного цикла и апоптоз [40, 41].

Торможение процесса апоптоза сопряжено с персистенцией аллергического воспаления, что может рассматриваться с точки зрения участия апоптоза в патогенезе БА. В происходящем ремоделировании дыхательных путей при БА, несомненно, имеет место гипертрофия и гиперплазия гладких миоцитов, контроль над состоянием которых может осуществлять апоптоз [1, 42].

Действительно, в гладких миоцитах дыхательных путей человека установлена экспрессия Fas, связывание которого антителами приводит к апоптозу с усилением последнего при дополнительной обработке клеточной культуры ФНО- α . Самостоятельное введение цитокина без предварительного связывания Fas-рецепторов не приводит к апоптозу гладких миоцитов, что демонстрирует возможность развития ремоделирования дыхательных путей при аллергическом воспалении в условиях нарушений Fas-опосредованного апоптоза.

В заключение, необходимо ещё раз отметить важную роль эпителия и его повреждения в патогенезе БА, вклад эндотелия и его дисфункции в воспалительные механиз-

мы. Несомненный клинический интерес представляют исследования по регуляции апоптоза эпителиоцитов. Понимание патогенетической роли эпителия и эндотелиальной дисфункции может стать плодотворной основой для разработки новых лечебных подходов при таком заболевании, как БА.

Литература

1. Нестерович И. И. Нарушения апоптоза клеток-мишеней при различных вариантах бронхиальной астмы: автореф. дис. ..., 2005.
2. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. P.28–38.
3. Holgate S. T., Holloway J., Wilson S. et al. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004. Vol. 1. P.93–98.
4. Holgate S. T. Epithelium dysfunction in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P.1233–1244.
5. Donna E. Davies. The Role of the Epithelium in Airway Remodeling in Asthma // *Proceedings of the ATS.* 2009. Vol. 6. P.678–682.
6. Фрейдлин И. С., Тотолян А. А. Иммунологические механизмы аллергических реакций // *Общая аллергология.* Т. 1 / под ред. Г. Б. Федосеева. СПб.: «Нордмед-Издат», 2001. С. 169–381.
7. Минеев В. Н., Нестерович И. И., Рабик Ю. Д. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме как отражение аллергологического континуума // *Медицинский академический журнал.* 2006. Т. 6, № 2. С. 94–101.
8. Houtmeyers E., Gosselin K. R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. P.1177–1188.
9. Griesse M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. P.1455–1476.
10. Koyama S., Sato E., Nomura H. et al. Monocyte chemotactic factors released from type II pneumocyte-like cells in response to TNF-alpha and IL-1alpha // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. P.820–828.
11. Alcorn J. F., Rinaldi L. M., Jaffe E. F. et al. Transforming Growth Factor- β 1 Suppresses Airway Hyperresponsiveness in Allergic Airway Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. P.974–982.
12. Heijink I. H., Kies P. M., van Oosterhout A. J. M. et al. Der p, IL-4, and TGF- β Cooperatively Induce EGFR-Dependent TARC Expression in Airway Epithelium // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007. Vol. 36. P.351–359.
13. Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P.482–491.
14. Swindle E. J., Collins J. E., Davies D. E. Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: identification of novel therapeutic approaches // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. P.376–384.
15. Persson C., Erjefalt J., Greiff L. et al. Plasma-derived proteins in airway defence, disease and repair of epithelial injury // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11. P.958–970.
16. Nadel J., Takeyama K., Agusti C. Role of neutrophil elastase in hypersecretion in asthma // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. P.190–196.
17. Zhu J., Rogers A., Burke-Gaffney A. et al. Cytokine-induced airway epithelial ICAM-1 upregulation: quantification by highresolution scanning and transmission electron microscopy // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 13. P.1318–1328.
18. Martin L., Rochelle L., Fischer B. et al. Airway epithelium as an effector of inflammation: molecular regulation of secondary mediators // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P.2139–2146.
19. Asquith K. L., Ramshaw H. S., Hansbro Ph. M. et al. The IL-3/IL-5/GM-CSF Common β Receptor Plays a Pivotal Role in the Regulation of Th2 Immunity and Allergic Airway Inflammation // *J. Immunol.* 1996. Vol. 180. P.1199–1206.

20. Laberge S., Ernst P., Ghaffar O. et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 193–202.
21. Park C., Choi Y., Ki S. et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12. P. 872–878.
22. Redington A. E., Springall D. R., Gbatei M. A. et al. Airway endothelin levels in asthma: influence of endobronchial allergen challenge and maintenance corticosteroid therapy // *Eur. Resp. J.* 1997. Vol. 10. P. 1026–1032.
23. Chanez P., Vignola A. M., Vic P. et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. P. 588–595.
24. Holgate S. T., Davies D. E., Lackie P. M. et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. P. 193–204.
25. Lobb R., Pepinsky B., Leone D., Abraham W. The role of alpha 4 integrins in lung pathophysiology // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9, Suppl. 22. P. 104–108.
26. Sont J., van Krieken J., van Klink H. et al. Enhanced expression of neutral endopeptidase (NEP) in airway epithelium in biopsies from steroid-versus nonsteroid-treated patients with atopic asthma // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997. Vol. 16. P. 549–556.
27. White S. R., Dorscheid D. R. Corticosteroid-induced apoptosis of airway epithelium // *Chest.* 2002. Vol. 122. P. 278–284.
28. Tong J., Bandulwala H. S., Clay B. S. et al. Fas-positive T cells regulate the resolution of airway inflammation in a murine model of asthma // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203. P. 1173–1184.
29. Kampf C., Relova A. J., Sandier S., Roomans G. M. Effects of TNF-alpha, IFN-gamma and IL-beta on normal human bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14, N 1. P. 84–91.
30. Mitchell Ch., Provost K., Niu N. et al. Airway epithelium response to IFN-γ regulates allergic airway inflammation // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 91.7.
31. Cohn L. E., Provost K., Homer R. J. et al. IFN-γ Acts On The Airway Epithelium To Regulate Allergic Airway Inflammation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. A2485.
32. Wen L. P., Madani K., Fahrni J. A. et al. Dexamethasone inhibits lung epithelial cell apoptosis induced by IFN gamma and Fas // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273, N 5. P. 921–929.
33. Winton H. L., Wan H., Cannell M. B. et al. Class specific inhibition of house dust mite proteinases which cleave cell adhesion, induce cell death and which increase the permeability of lung epithelium // *Br. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 124, N 6. P. 1048–1059.
34. Gochuico B. R., Miranda K. M., Hessel E. M. et al. Airway epithelial Fas ligand expression: potential role in modulating bronchial inflammation // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274, N 3. P. 444–449.
35. Tesfaigzi Y. Roles of Apoptosis in Airway Epithelia // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006. Vol. 34. P. 537–547.
36. Siena L., Chiappara G., Chanez P. et al. Evaluation of apoptosis in bronchial epithelial cells (BEC) in untreated and steroid-dependent asthma // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12, N 28. P. 264.
37. Druilhe A., Wallaert B., Tsicopoulos A. et al. Apoptosis, proliferation and expression of BCL-2, Fas and Fas-ligand in bronchial biopsies from asthmatics // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1998. Vol. 19, N 5. P. 747–757.
38. Merendino A. M., Siena L., Chiappara G. et al. Why bronchial epithelium resistant to apoptosis? // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12, N 28. P. 422.
39. Невзорова В. А., Зуга М. В., Гельцер Б. И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // *Тер. арх.* 1997. № 3. С. 68–73.
40. Janssen Y. M., Soultanakis R., Steece K. et al. Depletion of nitric oxide causes cell cycle alterations, apoptosis and oxidative stress in pulmonary cells // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275, N 6. P. 100–109.
41. Bucchieri F., Puddicombe S. M., Lordan J. L. et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002. Vol. 27. P. 179–185.
42. Hamann K. J., Vieira J. E., Halayko A. J. et al. Fas cross-linking induces apoptosis in human airway smooth muscle cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000. Vol. 278, N 3. P. 618–624.

Статья поступила в редакцию 15 июля 2011 г.