

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О.П.Ищенко¹, Е.А.Собко¹, И.В.Демко¹, Н.Н.Медведева¹, Л.Ю.Вахтина¹,
Е.Л.Жуков¹, П.С.Жегалов², А.Ю.Крапошина¹¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1²Красноярская краевая клиническая больница, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и их роли в диагностике различных форм бронхиальной астмы (БА). Обследовано 35 больных обоего пола с тяжелым течением астмы в возрасте от 22 до 67 лет. У 20 пациентов диагностирована аллергическая БА, у 15 больных верифицирована неаллергическая БА. У всех пациентов с тяжелой астмой бронхоскопическая картина укладывалась в рамки нисходящего диффузного катарального (77%) и атрофического (23%) эндобронхита. При изучении цитогаммы браш-биоптатов отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами больных аллергической и неаллергической БА по процентному содержанию разновидностей эпителиальных клеток. Чаще регистрировался эпителий без отклонений в строении, реже с признаками дистрофии. При исследовании клеточного состава браш-биоптатов между изучаемыми группами не установлено статистически значимых различий процентного содержания неэпителиальных клеток – макрофагов, сегментоядерных лейкоцитов, эозинофилов и лимфоцитов. При изучении гистологических препаратов бронхов выявлено, что в группе больных аллергической БА наблюдается повышение общего количества бокаловидных клеток в эпителии, эозинофилов и лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки, а при неаллергической БА отмечается более высокое процентное содержание нейтрофилов и большая объемная плотность резервных эпителиоцитов, а также увеличивается высота эпителия. Таким образом, изменения в слизистой оболочке бронхов характеризуют прогрессирование процессов ремоделирования морфологической структуры бронхов при БА и представляются важными для клиники, так как дают обоснование для раннего назначения противовоспалительной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что структурно-функциональные изменения в бронхах при аллергической и неаллергической БА имеют различные морфологические фенотипы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, слизистая оболочка бронхов, биопсия, воспаление, структурные морфологические изменения.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES OF BRONCHIAL MUCOSA IN VARIOUS FORMS OF SEVERE

BRONCHIAL ASTHMA

O.P.Ishchenko¹, E.A.Sobko¹, I.V.Demko¹,
N.N.Medvedeva¹, L.Yu.Vakhtina¹, E.L.Zhukov¹,
P.S.Zhegalov², A.Yu.Kraposhina¹¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The purpose is to study the morphological changes in bronchial mucosa and their role in diagnostics of various forms of bronchial asthma (BA). 35 patients of both sexes with severe bronchial asthma aged from 22 till 67 years were examined. In 20 patients allergic BA was diagnosed, in 15 patients non-allergic asthma was verified. All the patients with severe BA had a bronchoscopic picture of descending diffuse catarrhal (77%) and atrophic (23%) endobronchitis. When analyzing the cytogram of brush-biopsy materials, the lack of statistically significant differences between the groups of patients with allergic and non-allergic BA by the percentage of epithelial cells varieties was found out. Bronchial epithelium without deviations in its structure was registered more often than with features of dystrophy. While studying cell structure of brush-biopsy materials, statistically significant differences in the percentage of non-epithelial cells (macrophages, segmented leucocytes, eosinocytes) in the groups were not found. In the group of patients with allergic bronchial asthma there was a rise of a total amount of goblet cells in epithelium, eosinophils and lymphocytes in their own plate of mucosa, and at non-allergic bronchial asthma higher percent of neutrophils and bigger apparent density of reserve epithelial cells became perceptible; the height of epithelium also increased. Thus, the changes in bronchial mucosa characterize the advance of processes of remodeling of morphological structure of bronchi and are important for the clinic as they justify early antiinflammatory therapy. The received results show that structural and functional changes in bronchial mucosa in allergic and non-allergic bronchial asthma have various morphological phenotypes.

Key words: bronchial asthma, bronchial mucosa, biopsy, inflammation, structural morphological changes.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых частых бронхо-легочных заболеваний человека во всех возрастных группах [3, 9, 15]. Прогресс в изучении па-

тогенеза астмы привел к пониманию значения в развитии заболевания двух факторов – воспаления и гиперреактивности бронхов [6]. Возможность мониторинга указанных составляющих патологического процесса у больных БА неодинакова. О гиперреактивности бронхов можно судить по изменению пиковой скорости выдоха в течение дня. Представление о степени повышения тонуса гладкой мускулатуры бронхов, как и о величине бронхиальной обструкции, дает исследование функции внешнего дыхания, особенно при использовании теста с бронхолитиками. Значительно продвинули наше понимание механизмов развития воспаления при БА комплексные бронхоскопические исследования с биопсией слизистой и получением лаважной жидкости [5, 6, 8].

Известно, что при тяжелой БА развивается ремоделирование дыхательных путей, приводящее к нарушениям их функциональных и морфологических свойств [6, 13]. К основным структурам дыхательных путей относят множество элементов, обеспечивающих нормальную деятельность бронхолегочного аппарата [20]. Обнаружено, что при ремоделировании происходит утолщение стенок дыхательных путей, развивается субэпителиальный фиброз, возрастает масса гладкомышечных элементов с явлениями выраженной гиперплазии, отмечается метаплазия эпителия слизистой оболочки с увеличением количества бокаловидных клеток [6, 7, 14].

Заключительным этапом указанных изменений становятся нарушение деятельности дыхательных путей, снижение эффективности лекарственных средств, применяемых для лечения БА [2]. Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования, вопросы патоморфологии бронхов при тяжелых формах астмы остаются до конца невыясненными [4]. В связи с этим очевидна необходимость продолжения морфологических исследований структуры бронхов, которые позволят улучшить диагностику типа воспаления, формы БА, а также прогнозирование ее течения.

Цель исследования – изучить морфологические изменения в слизистой оболочке бронхов и их роль в диагностике различных форм БА.

Задачи исследования – выявить изменения в структуре слизистой оболочки бронхов больных аллергической и неаллергической БА по браш-биоптатам и гистологическим препаратам бронхов; провести сравнительный анализ морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и представить ее морфологический фенотип в зависимости от формы заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 35 больных обоего пола с тяжелым течением БА в возрасте от 22 до 67 лет, Me (медиана) возраста составила 49 [44; 56] лет. Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета. Диагноз и степень тяжести заболевания оценивали согласно критериям GINA (2011) [15]. Продолжительность заболевания у обследованных лиц составила 12 [5; 20] лет.

Критерии включения в исследование:

1. $ОФВ_1 \leq 60\%$ от долж.;
2. объем лекарственной терапии более 1000 мкг/сут в пересчете на бекламетазона дипропионат или сохраняющиеся симптомы на фоне проводимой терапии;
3. необходимость постоянного (в течение не менее, чем 6 месяцев до проведения обследования) применения системных глюкокортикостероидов в любой дозе (в сочетании с ингаляционными кортикостероидами или без них) [10].

Диагноз тяжелой БА ставили при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков (1, 2, 3) в течение 4 недель (для признаков 1 и 2) перед заполнением индивидуальной регистрационной карты. При этом использовались данные, которые имелись в медицинской документации или были получены во время проведения спирометрии.

У 20 пациентов диагностирована аллергическая БА, среди них 8 мужчин и 12 женщин, медиана возраста 48 [43; 54,5] лет, медиана длительности заболевания 14,5 [9,8; 28,5] лет. У 15 больных верифицирована неаллергическая БА, среди них 6 мужчин и 9 женщин, медиана возраста 54 [47; 58] года, медиана длительности заболевания составила 5 [4; 15] лет.

Курили 14 человек, из них 7 больных аллергической астмой и 7 пациентов с неаллергической БА. Медиана стажа курения составила 25 [12; 30] лет, при медиане индекса курения 120 [90; 240].

Основным материалом для исследования служили браш-биоптаты и биоптаты слизистой оболочки бронхов, полученные во время бронхоскопии из среднедолевого бронха правого легкого. Для получения браш-биоптатов под контролем зрения щетку-скарификатор вводили в среднедолевой бронх правого легкого, прижимали к слизистой оболочке и делали несколько скользящих движений по ее поверхности. После этого щетку-скарификатор извлекали вместе с бронхоскопом, делали мазки-отпечатки на предметных стеклах и окрашивали их по методу Романовского-Гимза. Биоптаты из среднедолевого бронха правого легкого забирали методом щипковой биопсии во время фибробронхоскопического исследования, фиксировали в 10% забуференном формалине, по стандартным методикам изготавливали гистологические препараты и окрашивали их гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона [1]. Исследование бронхобиоптатов осуществляли с использованием микроскопа Olympus BX45 (Япония) и компьютерных программ (MicroVision). При микроскопии бронхобиоптатов оценивали следующие морфометрические показатели: объемную плотность респираторных эпителиоцитов (%), объемную плотность бокаловидных эпителиоцитов (%), объемную плотность резервных эпителиоцитов (длинных и коротких вставочных эпителиоцитов, %). Так же измеряли высоту эпителия слизистой бронхов и толщину базальной мембраны (мкм). Подсчитывали общее количество межэпителиальных эозинофилов и лимфоцитов в 1 мм² собственной пластинки слизистой оболочки, определяли соотношение

различных клеточных популяций (лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, плазмочитов, макрофагов, фибробластов) для характеристики воспалительного инфильтрата.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1 и Q_3), где Q_1 – 25 перцентиль, Q_3 – 75 перцентиль. Данные анализировали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки связи признаков использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по методу Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных тяжелой формой БА бронхоскопическая картина укладывалась в рамки нисходящего диффузного катарального 27 (77%) и атрофического 8 (23%) эндобронхита. В просвете бронхов определялось мутное, вязкое, трудно дренируемое содержимое.

При изучении цитограммы браш-биоптатов отмечено отсутствие статистически значимых различий между группами больных аллергической и неаллергической БА по процентному содержанию разновидностей эпителиальных клеток (табл. 1). В бронхах обследуемых в обеих группах чаще регистрировался эпителий без отклонений в строении, реже с признаками дистрофии.

У пациентов обеих групп регистрировались эпителиоциты с признаками атрофии (при неаллергической астме у 9 (60±12,6%) человек, при аллергической БА – у 6 (30±10,2%) больных) и пролиферации (при неаллергической БА у 6 (40±12,6%) пациентов, при аллергической астме – у 9 (45±11,1%) больных). При изучении клеточного состава браш-биоптатов не было установлено статистически значимых различий в процентном содержании неэпителиальных клеток (макрофагов, сегментоядерных лейкоцитов, эозинофилов и лимфоцитов) между представителями изучаемых групп (табл. 2).

Таблица 1

Цитограмма эпителия в браш-биоптатах бронхов у больных с тяжелым течением БА

Показатели, %	Аллергическая БА (n=20)	Неаллергическая БА (n=15)	P
Реснитчатые эпителиоциты без отклонений в строении	44,1 [33,9; 49,7]	38,3 [26,2; 52,6]	0,609
Реснитчатые эпителиоциты с признаками дистрофии	21,8 [7,9; 28,9]	23,2 [15,3; 33,7]	0,521
Бокаловидные клетки	2,4 [0,99; 8,17]	6,33 [1,28; 10,9]	0,114
Реснитчатые эпителиоциты с признаками пролиферации	0,15 [0; 0,33]	0 [0; 0,33]	0,633
Реснитчатые эпителиоциты с признаками атрофии	0 [0; 0,95]	0 [0; 0,65]	0,729
Резервные эпителиоциты	23,6 [19,3; 30,5]	23,55 [18,3; 28,9]	1,0
Плоскоэпителиальные клетки	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,908

Примечание: здесь и далее статистическая значимость различий рассчитана с использованием критерия Манна-Уитни.

Таблица 2

Цитограмма неэпителиальных клеток в браш-биоптатах бронхов у больных с тяжелым течением БА

Показатели		Аллергическая БА (n=20)	Неаллергическая БА (n=15)	p
Сегментоядерные лейкоциты	абс	0 [0; 3,0]	1,0 [0; 4,0]	0,2993
	%	0 [0; 1,0]	0,33 [0; 1,3]	0,297
Эозинофилы	абс	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,0
	%	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,0
Лимфоциты	абс	4,0 [2,5; 7,0]	6,0 [2,0; 15,0]	0,587
	%	1,3 [0,8; 2,3]	1,9 [0,6; 4,9]	0,438
Макрофаги	абс	14,0 [9,0; 17,0]	18,0 [12,0; 25,0]	0,131
	%	4,5 [2,9; 5,4]	5,0 [3,9; 8,2]	0,114

При морфометрии гистологических препаратов бронхобиоптатов выявлено, что в группе больных неаллергической БА высота эпителиального пласта была достоверно выше ($p<0,05$) в сравнении с пациентами с аллергической астмой (табл. 3). При тяжелой аллергической БА в биоптатах слизистой оболочки бронхов выявлено увеличение объемной плотности бокаловидных клеток ($p<0,05$), а при неаллергической БА наблю-

далось увеличение объемной плотности резервных эпителиоцитов ($p<0,05$). По толщине базальной мембраны мы не получили статистически значимых различий ($p>0,05$).

Количество лимфоцитов и эозинофилов, расположенных между эпителиоцитами в эпителии слизистой оболочки бронхов, достоверно не отличалось между обследуемыми группами пациентов (табл. 4).

Таблица 3

**Морфометрические показатели эпителия слизистой оболочки бронхов
у больных с тяжелым течением БА**

Показатели	Аллергическая БА (n=8)	Неаллергическая БА (n=14)
Объемная плотность реснитчатых эпителиоцитов, %	40,5 [34,0; 49,0]	46,0 [37,0; 56,0]
Объемная плотность бокаловидных эпителиоцитов, %	31,5 [26,0; 35,0]	17,0 [10,0; 32,0]*
Объемная плотность резервных эпителиоцитов, %	28,0 [26,0; 31,0]	33,0 [29,0; 39,0]*
Высота эпителиального пласта, мкм	43,5 [32,8; 53,7]	46,3 [36,1; 64,5]*
Толщина базальной мембраны, мкм	4,6 [3,6; 6,9]	4,7 [2,3; 6,5]

Примечание: здесь и в следующей таблице * – статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Таблица 4

**Количественный состав клеточных популяций слизистой оболочки бронхов
у больных с тяжелым течением БА**

Показатели, кл/мм ²	Аллергическая БА (n=8)	Неаллергическая БА (n=14)
Эпителий слизистой оболочки бронхов		
Общее число межэпителиальных клеток	147,4 [84,9; 455,3]	140,8 [70,6; 358,6]
Межэпителиальные лимфоциты	77,6 [48,7; 328,9]	56,4 [29,7; 115,1]
Межэпителиальные эозинофилы	0,0 [0,0; 18,3]	20,1 [0,0; 52,1]
Собственная пластинка слизистой оболочки бронхов		
Лимфоциты	784,0 [492,0; 1316,7]*	556,2 [322,7; 872,8]
Эозинофилы	68,8 [14,2; 148,3]*	39,8 [0,0; 99,9]
Нейтрофилы	210,0 [168,8; 324,9]	271,73 [151,2; 523,9]
Плазмоциты	180,4 [105,8; 308,3]	161,4 [105,5; 318,9]
Макрофаги	213,2 [140,1; 386,1]	246,1 [148,0; 359,6]
Фибробласты	858,5 [719,1; 1053,1]	834,6 [617,7; 1089,9]

В то же время, в собственной соединительнотканной пластинке слизистой оболочки бронхов у больных аллергической БА тяжелого течения наблюдалось увеличение общего количества эозинофилов и лимфоцитов ($p < 0,05$). У больных тяжелой неаллергической астмой имелась тенденция к увеличению общего количества нейтрофилов ($p = 0,1$).

Для астмы характерно персистирующее аллергическое воспаление с интенсивной инфильтрацией слизистой оболочки эффекторными клетками. В группе больных аллергической БА тяжелого течения наблюдается повышение общего количества эозинофилов и лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки. В настоящее время особую роль в реализации воспаления при астме отводят эозинофилам [11, 12, 16]. Большинство исследователей считают, что эозинофильные гранулы являются источником большого количества провоспалительных и токсических веществ, главные из них – катионные белки (большой основной протеин, эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин, эозинофильная пероксидаза), которые вызывают деструкцию и десквамацию эпителия слизистой бронхов, повышают проницаемость сосудов, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток.

Эозинофилы играют важную роль в выработке «фибриногенных» ростковых факторов, которые стимулируют функциональную активность фибробластов, вырабатывающих коллагены I, III, IV, VIII типов [17, 18, 19]. Коллагены откладываются в базальной мембране, вызывая ее утолщение. При БА значимая роль в формировании бронхообструктивного синдрома принадлежит бокаловидным клеткам. По нашим данным, объемная плотность бокаловидных клеток увеличена в группе больных тяжелой аллергической астмой, что способствует гиперсекреции слизи, обструкции бронхов, сопровождающейся развитием приступов удушья. Этот факт нашел отражение и в прямой корреляционной взаимосвязи между плотностью лимфоцитов и толщиной базальной мембраны ($r = 0,61$; $p = 0,005$), плотностью эозинофилов и толщиной базальной мембраны ($r = 0,47$; $p = 0,04$).

У больных тяжелой неаллергической БА отмечалось более высокое процентное содержание нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. Нейтрофилы являются главными клетками воспаления, способны произвести значительное повреждение дыхательных путей и вызвать их последующую гиперреактивность. Это происходит благодаря

способности нейтрофилов вырабатывать мощные липидные медиаторы, такие как простагландины, тромбоксаны, лейкотриен В₄, фактор активации тромбоцитов, активные формы кислорода, цитокины (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8), которые, по крайней мере, теоретически, вовлекаются в развитие БА [11, 21]. Нейтрофильный тип воспаления инициирует оксидативный стресс, который способен приводить к дисфункции, цитолизу и апоптозу эпителиальных клеток. При тяжелой неаллергической БА мы выявили увеличение высоты эпителия, объемной плотности резервных эпителиоцитов и тенденцию к повышению объемной плотности реснитчатых эпителиоцитов. Эти изменения играют важную роль в развитии бронхиальной обструкции, что отражается в обнаруженной нами положительной корреляционной связи между плотностью нейтрофилов и толщиной базальной мембраны ($r=0,45$; $p=0,05$), а также отрицательной корреляционной взаимосвязи между плотностью макрофагов и высотой эпителиального пласта ($r=-0,61$; $p=0,02$). Известно, что активированные макрофаги в стенке бронхов секретируют цитокины и медиаторы, способствующие развитию воспаления [17].

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие положительных взаимосвязей между длительностью заболевания и плотностью фибробластов ($r=0,55$; $p<0,05$), высотой эпителия ($r=0,43$; $p<0,05$). Отрицательные взаимосвязи обнаружены между стадией заболевания и соотношением бокаловидных клеток и реснитчатых эпителиоцитов ($r=-0,67$; $p<0,05$).

Результаты корреляционного анализа подтверждают наличие связи между морфологическими изменениями в слизистой бронхов и стадией заболевания. В целом, вышеописанные изменения характеризуют прогрессирование процессов ремоделирования – характерной перестройки морфологической структуры бронхов при астме и представляются важными для клиники, так как дают обоснование для раннего назначения противовоспалительной терапии. Кроме того, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что структурно-функциональные изменения в бронхах при аллергической и неаллергической БА имеют различные морфологические фенотипы.

Выводы

1. При анализе цитогамм эпителия и неэпителиальных клеток в браш-биоптатах слизистой оболочки бронхов больных аллергической и неаллергической БА тяжелого течения статистически значимых различий не выявлено.

2. При изучении гистологических препаратов в бронхобиоптатах установлено, что у больных неаллергической астмой в сравнении с больными аллергической БА отмечается бóльшая высота эпителия и объемная плотность резервных эпителиоцитов, увеличение количества нейтрофилов.

3. У больных аллергической БА отмечается преобладание объемной плотности бокаловидных клеток в эпителии, а в собственной пластинке слизистой – эозинофилов и лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Диагностическая медицинская плоидометрия. М.: Медицина, 2006. 192 с.
2. Фармакотерапевтическая эффективность достижения контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой бронхиальной гиперреактивностью в контрастные сезоны года / В.П.Колосов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.25–27.
3. Эпидемиологические особенности болезней органов дыхания на территории Дальневосточного региона / Л.Г.Манаков [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.33. С.34–38.
4. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.: РАМН, 2005. 384 с.
5. Информационная значимость цитологического состава бронхолаважной жидкости для диагностики мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой / А.Н.Одиреев [и др.] // Информатика и системы управл. 2008. №2(16). С.151–153.
6. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. СО РАМН. 2009. №2(139). С.77–82.
7. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме / А.Н.Одиреев [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.
8. Использование микроэлектродов, модифицированных Берлинской лазурью, для определения пероксида водорода в физиологических жидкостях / Е.А.Пуганова [и др.] // Нано- и микросист. техника. 2004. №12. С.42–44.
9. Оценка клинко-функционального статуса у больных бронхиальной астмой / Е.А.Собко [и др.] // Сиб. мед. обозрение. 2010. № 3. С.75–79.
10. Мониторирование и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ / А.Г.Чучалин [и др.] // Тер. арх. 2005. Т.77, №3. С.36–42.
11. Чучалин А.Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2001. №1. С.2–7.
12. Asthma / ed. by F.Chung, L.M.Fabbri // Eur. Respir. Monograph, Vol.23. UK: Eur. Respir. Soc. Ltd, 2003. 458 p.
13. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistent and progression // Annu. Rev. Immunol. 2004. Vol.22. P.789–815.
14. Airway remodeling in asthma / J.A.Elias [et al.] // J. Clin. Invest. 1999. Vol.104. №8. P.1001–1006.
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2011. URL: <http://www.ginasthma.org>.
16. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. The role for eosinophils in airway remodelling in asthma // Trends Immunol. 2004. Vol.25, №9. P.477–482.
17. Relative contribution of leukotriene B₄ to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophage / T.R.Martin [et al.] // J. Clin. Invest. 1987. Vol.80, №4. P.1114–1124.

18. Mast cell-derived tumor necrosis factor is essential for allergic airway disease // S.Reuter [et al] // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.31, №4. P.773–782.

19. Stirling R.G., Chung K.F. Severe asthma: definition and mechanisms // *Allergy*. 2001. Vol.56, №9. P.825–840.

20. Tiddens H., Silverman M., Bush A. The role of inflammation in airway disease: remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.162, №2(Pt.2). P.7–10.

21. Allergic sensitization through the airway primed Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness/ R.H.Wilson [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol.180, №8. P.720–730.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. *Diagnostichestskaya meditsinskaya ploidyometriya* [Diagnostic medical ploidyometry]. Moscow: Meditsina; 2006.

2. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Semirech Yu.O., Ushakova E.V., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:25–27.

3. Nepomnyashchikh G.I. *Biopsiya bronkhov: morfogenez obshchepatologicheskikh protsessov v legkikh* [Bronchial biopsy: morphogenesis of general pathological processes in the lungs]. Moscow: Russian Academy of Medical Sciences; 2005.

4. Manakov L.G., Kolosov V.P., Serova A.A., Gordeychuk I.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2009; 33:34–38.

5. Odireev A.N., Lutsenko M.T., Pirogov A.B., Veretenikova E.N. *Informatika i sistemy upravleniya* 2008; 2:151–153.

6. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN – Bulletin SB RAMS* 2009; 2:77–82.

7. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:15–21.

8. Puganova E.A., Komarov A.V., Vagin M.Yu., Karyakina E.E., Karyakin A.A. *Nano- i mikrosistemnaya tekhnika* 2004; 12:42–44.

9. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Zhestkov A.V., Ilkovich M.M., Martynenko T.I., Rebrov

A.P., Reutova L.Yu., Tereschenko Yu.A., Fassakhov R.S., Chernyak B.A. *Terapevticheskiy arkhiv* 2005; 77(3):36–42.

10. Sobko E.A., Ishchenko O.P., Demko I.V., Kraposhina A.Y. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2010; 3:75–79.

11. Chuchalin A.G. *Atmosfera. Pul'monologiya i allerologiya* 2001; 1:2–7.

12. Chung F., Fabbri L.M., editors. *Asthma*. Eur. Respir. Monograph, 23. UK: Eur. Respir. Soc. Ltd; 2003.

13. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistent and progression. *Annu. Rev. Immunol.* 2004; 22:789–815.

14. Elias J.A., Zhu Z., Chupp G., Homer R.J. Airway remodeling in asthma. *J. Clin. Invest.* 1999; 104(8):1001–1006.

15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2011. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

16. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. The role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol.* 2004; 25(9):477–482.

17. Martin T.R., Raugi G., Merritt T.L., Henderson W.R.Jr. Relative contribution of leukotriene B4 to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophage. *J. Clin. Invest.* 1987; 80(4):1114–1124.

18. Reuter S., Heinz A., Sieren M., Wiewrodt R., Gelfand E.W., Stassen M., Buhl R., Taube C. Mast cell-derived tumor necrosis factor is essential for allergic airway disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(4):773–782.

19. Stirling R.G., Chung K.F. Severe asthma: definition and mechanisms. *Allergy* 2001; 56(9):825–840.

20. Tiddens H., Silverman M., Bush A. The role of inflammation in airway disease: remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(2 Pt2):7–10.

21. Wilson R.H., Whitehead G.S., Nakano H., Free M.E., Kolls J.K., Cook D.N. Allergic sensitization through the airway primed Th17- dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(8):720–730.

Поступила 15.07.2013

Контактная информация

Ольга Петровна Ищенко,

аспирант кафедры внутренних болезней №2,

Красноярский государственный медицинский университет,

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: fridag@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga P. Ishchenko,

MD, Postgraduate student of Department of Internal Medicine №2,

Krasnoyarsk State Medical University,

1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

E-mail: fridag@yandex.ru