© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 616.248-036.17-092:[612.6.05:577.21

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.С. Куликов[1], кандидат медицинских наук, **Л.М. Огородова**[1], член-корреспондент РАМН, профессор, **М.Б. Фрейдин**[2], кандидат биологических наук, **И.А. Деев**[1], доктор медицинских наук, **П.А. Селиванова**[1], кандидат медицинских наук, **С.В. Федосенко**[1], кандидат медицинских наук, **Н.А. Кириллова**[1], кандидат медицинских наук

[1]Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск,

[2]Royal Brompton Hospital, London, UK

E-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

В обзоре обобщены результаты исследований по определению доминирующих механизмов формирования и персистенции воспаления при тяжелой бронхиальной астме (БА). По данным современных исследований, наиболее вероятные причинные факторы и молекулы, лежащие в основе формирования тяжелой БА и терапевтической резистентности, можно условно разделить на следующие группы: дисбаланс цитокинового профиля, феномен резистентности к глюкокортикоидам, ангиогенез и ремоделирование бронхов, детерминация иммунного ответа в направлении Th2-звена. Данные механизмы в перспективе могут быть использованы в диагностических целях, а также стать новыми таргетными мишенями терапии БА.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, терапия, тяжелая бронхиальная астма, терапевтическая резистентность, молекулярные механизмы*

MOLECULAR MECHANISMS OF SEVERE ASTHMA

E.S. Kulikov[1], L.M. Ogorodova[1], M.B. Freidin[2], I.A. Deev[1], P.A. Selivanova[1], S.V. Fedosenko[1], N.A. Kirillova[1]

[1]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; [2]Royal Brompton Hospital, London, UK

Abstract: This review summarizes the results of studies devoted to identification the dominant mechanisms of formation and persistence of inflammation in severe asthma. According to the latest research, the most likely causal factors and molecules that underlie the formation of severe asthma and therapy resistance can be divided into the following groups: the imbalance of cytokine profile, the resistance to glucocorticoids, angiogenesis and remodeling of the bronchi, the shift of the immune response towards the Th2. These mechanisms could potentially be considered for diagnostic purposes, and become the new targets of asthma therapy.

Key words: *bronchial asthma, therapy, severe bronchial asthma, therapy resistance, molecular mechanisms*

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к росту распространенности тяжелых форм бронхиальной астмы (БА) [30], составляющих 18% в общей структуре заболевания. При этом на лечение данной формы болезни необходимо выделять 80% расходов на БА, т.е. именно такую долю всех ресурсов потребляет 18% пациентов [2]. А если учесть, что тяжелая БА ассоциирована с частыми жизнеугрожающими состояниями и высоким риском смерти, это позволит отнести ее к одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Согласно современным представлениям, тяжелая БА является гетерогенным заболеванием, в структуре которого выделяют несколько клинических вариантов течения (фенотипов), существенно различающихся по клинической характеристике [20]. Первую успешную попытку классифицировать тяжелую астму на фенотипы предпринял член экспертной группы Европейского респираторного общества по сложной астме S. Holgate в монографии «Difficult asthma» в 1999 г. [23]. Данная клиническая систематизация остается актуальной и сегодня; она предполагает следующее распределение фенотипов тяжелой БА: терапевтически резистентная астма без определенного фенотипа, фатальная астма, хаотичная нестабильная астма (brittle) и хроническая сложная астма с постоянной бронхиальной обструкцией [8].

По данным исследования НАБАТ (2004), терапевтически резистентная БА без определенного фенотипа и хроническая тяжелая астма с постоянной обструкцией – наиболее распространенные фенотипы в структуре тяжелой БА (по 23%), доля brittle-фенотипа составляет 15% [5]. Наименее распространенный фенотип – фатальная БА (2,1%). По-видимому, это связано с высокой частотой жизнеугрожающих состояний и высокой смертностью в данной группе больных.

В 2000 г. Американское торакальное общество (American Thoracic Society – ATS) впервые опубли-

ковало критерии терапевтически резистентной БА, согласно которым, для постановки диагноза терапевтически резистентной БА достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми [6].

Несмотря на достаточно четко сформулированные клинические критерии отдельных фенотипов, данные знания не позволяют определить фенотип-специфичный подход к терапии болезни.

Традиционная классификация GINA2010 по степеням тяжести БА основана на том предположении, что у всех пациентов с определенной степенью тяжести процесса имеются схожие характеристики болезни и риск будущих обострений, а значит, они должны управляться схожими терапевтическими режимами. Однако данный классификационный подход не учитывает подтипов при той или иной степени тяжести патологии [47, 74]; особенно остро это несоответствие проявляется при ведении пациентов с тяжелыми формами БА. Ведь при использовании клинических критериев знание врача о наличии у пациента того или иного фенотипа определяет в некоторой степени лишь прогноз, риски будущих обострений и необходимость коррекции плана мониторинга течения болезни. Предложенные клинические группировки фенотипов БА не позволяют скорректировать фармакотерапевтический подход в связи с отсутствием знаний о патофизиологических механизмах, лежащих в основе формирования фенотипов тяжелой астмы [12].

Накоплено достаточно данных, чтобы утверждать, что в основе течения тяжелой БА лежат особенности формирования и персистенции воспаления, но доминирующие механизмы пока не определены [74].

Попытки группировать БА по клиническим признакам предпринимались многими исследователями как для астмы в целом, так и при тяжелой БА в частности. В 2006 г. в журнале Lancet было опубликовано обзорное исследование [73], в котором проанализированы все статьи по БА в рецензируемых журналах за последние 20 лет, содержащие ключевые слова, определяющие фенотипическую принадлежность; установлено 13 фенотипов астмы, которые объединены в 3 категории: клинико-физиологические фенотипы; фенотипы, связанные с воздействием триггеров, и воспалительные фенотипы. Однако анализ полученных данных показал, что у каждого конкретного пациента выявлялись паттерны фенотипических вариантов, принадлежащих сразу к нескольким категориям, что не позволяло четко разделить фенотипы и применить данную классификацию на практике.

В 2010 г. проведен неконтролируемый иерархический кластерный анализ данных, касающихся 726 пациентов, из базы Severe Asthma Research Program (Программа исследования тяжелой БА). У пациентов, участвующих в данной программе, имелась детализированная фенотипическая характеристика [48]. В результате было выявлено 5 групп (фенотипов). Однако и в данном исследовании, выполненном на высоком доказательном уровне, все кластеры включали пациентов, которые соответствовали определению терапевтически резистентной БА по критериям ATS, что доказывает клиническую гетерогенность тяжелой астмы и необходимость новых подходов к идентификации фенотипов тяжелой астмы с использованием молекулярных паттернов [18].

По данным современных исследований, наиболее вероятные причинные факторы и молекулы, лежащие в основе формирования тяжелой БА и терапевтической резистентности, можно условно разделить на следующие группы: дисбаланс цитокинового профиля, феномен резистентности к глюкокортикоидам (ГК), ангиогенез и ремоделирование бронхов, детерминация иммунного ответа в направлении Th2-звена.

ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

У терапевтически резистентных пациентов, получающих высокие дозы системных кортикостероидов (СКС), в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) зарегистрирован высокий уровень нейтрофилов, в то время как у пациентов, не получающих СКС, преобладает эозинофилия [3, 66]. Наряду с повышенным содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте регистрируется высокий уровень нейтрофилов и интерлейкинов (ИЛ)8 [54, 66]. Необходимо также отметить, что при тяжелой БА с частыми обострениями регистрируются достоверно более высокие уровни проэозинофильных цитокинов, чем у пациентов с фиксированной бронхиальной обструкцией [22]. В период тяжелых обострений, фатальных атак преобладает нейтрофильное воспаление [3].

В исследовании Л.М. Огородовой и соавт. [3] показано, что в БАЛ пациентов с brittle-фенотипом регистрируется более низкий общий цитоз за счет пониженного содержания лимфоцитов, эозинофилов и эпителиальных клеток, чем при среднетяжелой БА, а в БАЛ больных с фенотипом «астма с фиксированной обструкцией» зарегистрировано преобладание нейтрофилов. Таким образом, существуют различные паттерны воспаления при БА с фиксированной бронхиальной обструкцией и при хаотичной нестабильной астме (brittle-фенотип).

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов потенциально способен активировать каскад воспалительных процессов, что может объяснить тяжесть клинического течения заболевания. Так, у пациентов с тяжелой БА регистрируются более высокие уровни ИЛ4, 5, 11, TGF-β, эотаксина [29, 49]. Наиболее выраженным провоспалительным эффектом характеризуются ИЛ4, 5, 10, 13. Адекватная противовоспалительная терапия ассоциирована со снижением уровня провоспалительных цитокинов, медиаторов и эффекторных клеток, что может под-

тверждать корреляцию повышенного уровня цитокинов с тяжестью заболевания. Механизм, объясняющий увеличенный синтез провоспалительных медиаторов, пока не установлен. С другой стороны, пониженная экспрессия противовоспалительных цитокинов также может играть роль в формировании тяжелой астмы.

Цитокины ИЛ13 и ИЛ4 опосредуют провоспалительный эффект посредством взаимодействия с ИЛ13Rα1 и ИЛ4Rα. Прямой эффект ИЛ13 в отношении эпителия бронхов приводит к повышению неспецифической бронхиальной гиперреактивности (БГР) и гиперпродукции слизи даже в случае отсутствия признаков воспаления [37]. Также экспрессируется ИЛ13Rα2, который функционально не способен к передаче сигнала, но при этом обладает высоким аффинитетом к ИЛ13. По последним данным, трансмембранная форма ИЛ13Rα2 может ослаблять действие ИЛ13 и ИЛ4 [7]. Таким образом, снижение экспрессии ИЛ13Rα2 может быть причиной персистенции воспаления у больных с тяжелой БА. ИЛ13 является также важным Th2-цитокином, участвующим в эозинофильном воспалении и способствующим переключению В-клеток на продукцию IgE.

В последнее время широко обсуждается роль механизмов регуляции продолжительности жизни эозинофилов в формировании персистирующего воспаления при БА. В норме эозинофилы элиминируются путем апоптоза, т.е. генетически детерминированной гибели клеток. При БА количество апоптотически измененных эозинофилов прогрессирующе уменьшается с утяжелением заболевания. Эти данные продемонстрированы в исследованиях биоптатов бронхов больных БА [69]. Супрессия апоптоза сочетается с преобладанием некротического пути гибели клеток и высвобождением значительного количества провоспалительных цитокинов и медиаторов (вторичная воспалительная реакция) [24]. В работах, выполненных в СибГМУ в 2005 г., подтверждаются данные о снижении апоптотической гибели эозинофилов, в наиболее выраженной степени – у пациентов с тяжелой БА; кроме того, выявлен ряд специфических механизмов нарушения апоптоза, особенно в группе больных с неконтролируемой БА, связанной с дисбалансом анти- и проапоптотических факторов, что может лежать в основе формирования терапевтической резистентности [4]. Доказаны также нарушения апоптотической гибели нейтрофилов при тяжелой БА [51, 67].

ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ

В основе терапевтической эффективности ГК в лечении астмы лежит способность данной группы препаратов блокировать экспрессию провоспалительных цитокинов через подавление активности NF-κB [76]. Показано, что у пациентов, длительно получающих СКС, экспрессия NF-κB достоверно выше, чем у получающих терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС) ($p<0,001$), «наивных» пациентов ($p<0,04$) и группы контроля ($p<0,01$) [68].

Понятие терапевтической резистентности неразрывно связано с чувствительностью к глюкокортикостероидам. Кортикостероидная резистентность определяется как отсутствие прироста $ОФВ_1$ или ПСВ более чем на 15% по отношению к исходным значениям после применения 30–40 мг преднизолона в течение 2 нед.

В большинстве случаев резистентность к ГК у пациентов развивается в процессе заболевания. В ходе длительной иммуностимуляции, опосредованной цитокинами, появляется дефект связывания ГК-рецептора (ГКР) в Т-клетках [15]. Лишь у небольшой группы пациентов имеется первичная резистентность, которая характеризуется отсутствием побочных эффектов и изменений утреннего уровня кортизола при применении высоких доз кортикостероидов. Молекулярная основа данного типа заключается в снижении количества центров связывания внутри клетки [15, 40].

Среди молекулярных механизмов формирования резистентности к ГК рассматривают: дефект связывания с лигандом, нарушение ядерной транслокации, альтернативный сплайсинг рецепторов [40].

Установлено, что у резистентных к терапии пациентов нет нарушений в секреции эндогенного кортизола и в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [39]. По опубликованным данным, пока не выявлено мутаций ГКР у резистентных пациентов [38]. Описано 2 типа дефектов связывания с лигандом [58]. Наиболее распространен дефект 1-го типа – снижение аффинитета ГКР; этот дефект специфичен для Т-клеток. Менее распространенный дефект – пониженная плотность ГКР при нормальной степени аффинитета; этот эффект специфичен для мононуклеаров [58].

Механизмы нарушения ядерной транслокации ГКР точно не установлены, но предполагается, что это может быть связано с нарушенным фосфорилированием ГКР системой МАРК и частичным взаимодействием с транспортным протеином – импортином [56]. При анализе связывающей способности не выявлено нарушений аффинитета в комплексе лиганд – рецептор, но установлено пониженное количество рецепторов, способных к связыванию с ДНК у резистентных пациентов. У части резистентных пациентов отмечена нормальная ядерная транслокация ГКР, но воздействие дексаметазона не приводит к достаточному стимулированию ацетиляции Н4-гистона [10]. Таким образом, кортикостероиды не способны активировать гены, отвечающие за противовоспалительный эффект, и не могут подавить экспрессию воспалительного каскада.

Причиной терапевтически резистентной БА может быть и альтернативный сплайсинг ГКР, приводящий к генерации ГКР-β, который не только не способен образовывать с молекулой кортикостероида комплекс лиганд – рецептор, но и препятствует активации нативного ГКР [28]. Так, у пациентов с резистентностью в БАЛ регистрируются более высокие уровни ГКР-β, чем при сохранении чувствительности к терапии и в группе контроля [28]. Более того, высокая экспрессия ГКР-β регистрируется и в Т-клетках дыхательных путей [28]. Однако изучение экспрессии ИЛ8 и GM-CST в периферической крови у пациентов с резистентной БА не показало ассоциации уровня данных цитокинов со снижением активности мРНК ГКР-β и увеличением экспрессии ГКР-β [28]. При анализе экспрессии ГКР на поверхности моноцитов периферической крови не отмечено снижения плотности и нарушений аффинитета у пациентов с тяжелой БА по сравнению с показателями при среднетяжелом течении заболевания и в группе контроля [15]. Поэтому биологическая значимость данной изоформы в формировании терапевтической резистентности продолжает обсуждаться, так как данный рецептор экспрессируется при низких уровнях [33]. Согласно последним исследованиям, NF-κB может увеличивать активность ГКР-β, который не только не связывается, но и является эндогенным ингибитором α-формы [71].

Таким образом, отсутствие дисбаланса ГКР-α и -β в периферических мононуклеарах может свидетельствовать о нарушении внутриклеточного транскрипционного комплекса – дисфункции транскрипционных факторов NF-κB и AP-1, что, в свою очередь, может приводить к неспособности ГКР повышать/подавлять активность кортикостероидзависимых генов. Увеличенная экспрессия и активация NF-κB в эпителии бронхов потенциально может подавлять противовоспалительный эффект ГК в условиях ограниченного количества ГКР. Данный феномен может быть отнесен к потенциальному механизму формирования резистентности.

ВЫРАЖЕННОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ БРОНХОВ И АНГИОГЕНЕЗ

Важность ремоделирования бронхиальной стенки как компонента тяжелой БА доказана во многих исследованиях, показавших ассоциацию процессов ремоделирования с тяжестью заболевания и степенью бронхиальной обструкции [65].

Для тяжелой БА характерны некоторые особенности ремоделования стенки бронха по сравнению со среднетяжелой. Так, при тяжелом течении заболевания наблюдаются достоверно более выраженное утолщение базальной мембраны, гипертрофия эпителия и более интенсивный ангиогенез [17, 21, 52, 65, 75]. При этом паттерн ремоделирования, по данным некоторых авторов, носит фенотип-специфичный характер. Так, в слизистой оболочке бронхов пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА явления ремоделирования выражены в большей степени (снижение объемной плотности и высоты покровного эпителия, сокращение количества реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов, снижение относительного объема желез, значительное увеличение толщины базальной мембраны и относительного объема соединительной ткани), чем при средней тяжести БА [1]. В свою очередь, фенотип «астма с фиксированной обструкцией» отличается от brittle-фенотипа более выраженным утолщением базальной мембраны и снижением высоты эпителиального пласта [1].

Наблюдается и более выраженная гипертрофия гладкомышечных клеток, кроме того, при тяжелой БА регистрируется достоверно более развитый слой гладкомышечной ткани с характерным снижением расстояния между слоем эпителия и мышечным слоем [52, 65]. Гипертрофированные миоциты при тяжелой БА интенсивно экспрессируют ИЛ8 и эотаксин, обладающие провоспалительным эффектом. Гиперплазия гладкомышечной ткани, истончение базальной мембраны являются причиной комплексного взаимодействия между мезенхимальными факторами роста TGF-β, EGF, IGF и их рецепторами [19].

По последним данным, гипоксия приводит к активации синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и индуцированного гипоксией транскрипционного фактора-1-α (HIF-1α), которые активируют ангиогенез, что приводит к нарушению микроциркуляции и усилению интенсивности воздействия элементов воспалительного каскада [70].

Важную роль играет дисбаланс деградативных энзимов – металлопротеиназы-9 (MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1. При тяжелой астме регистрируются повышение экспрессии MMP-9 и снижение экспрессии TIMP-1 [46]. Низкий коэффициент соотношения MMP-9/TIMP-1 наблюдается у больных с терапевтической резистентностью как следствие преобладания у них процессов бронхиального фиброгенеза над воспалением [16].

Таким образом, ремоделирование бронха при тяжелой БА можно рассматривать не только как статический компонент, формирующий бронхиальную обструкцию, но и как компонент, участвующий в воспалительном каскаде и способствующий персистенции воспаления.

МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА В НАПРАВЛЕНИИ TH2

С позиции определения механизмов формирования терапевтической резистентности перспективным представляется изучение роли транскрипционных факторов (ТФ), регулирующих воспаление.

Согласно современным представлениям, ТФ играют ключевую роль в детерминировании направления дифференцировки лимфоцитов и формирования Th1/Th2-дисбаланса [41]. При этом во многих случаях экспрессия данных воспалительных белков индуцируется через ТФ. Ключевыми ТФ, определяющими направление дифференцировки Th0-клеток, являются факторы GATA-3 и T-bet.

Транскрипционный фактор GATA-3

Фактор GATA-3 – первый клонированный (в 1991 г.) Т- специфичный ТФ. Он является ключевым регулятором дифференцировки CD4 Т-клеток в Th2-клетки [44].

Влияние GATA-3 на направление дифференцировки Th0 клеток и уровень экспрессии Th2-цитокинов впервые описано в 1995 г. [59]. У пациентов, страдающих БА, регистрируется повышенная по сравнению с таковой в группе контроля экспрессия GATA-3 в крови [64]. Определение уровня ТФ возможно и в индуцированной мокроте у пациентов с БА, при этом регистрируемые показатели сопоставимы с уровнем данных факторов в ткани легких [64].

Для оценки влияния GATA-3 на дифференцировку Th-клеток в 2004 г. проведено исследование с участием здоровых добровольцев, имевших генетический дефект GATA-3-аллеля, но при этом без признаков иммунологической некомпетентности, которые не получали никакой сопутствующей терапии, потенциально способной повлиять на уровень иммунокомпетентных клеток [60]. Так, *in vivo* было установлено, что потеря одного функционального аллеля сопровождается не только достоверным снижением дифференцировки лимфоцитов в направлении Th2, но и снижением эффекторных функций Th2-клеток [60]. При проведении анализа *in vitro* получены схожие результаты. Подавление экспрессии GATA-3 специфичными ингибиторами также сопровождалось снижением дифференцировки Th2-клеток. Необходимо отметить, что интенсивная дифференцировка Th2-клеток приводит к увеличению экспрессии GATA-3, формируя тем самым замкнутый патогенетический каскад, видимо лежащий в основе персистенции атопического воспаления.

Согласно современным представлениям, возможно несколько механизмов влияния фактора GATA-3 на Th2-ответ: индукция продукции цитокинов Th2-ряда, селективная дифференцировка Th0-клеток в Th2 и подавление Th1 специфичных факторов [79].

Продукция Th2-цитокинов у человека, особенно ИЛ5 и ИЛ13, зависит от транскрипционной активности GATA-3. Повышение активности данного фактора сопровождается 10-кратным увеличением промоутерной активности указанных ИЛ, в то время как активность промоутера ИЛ4 возрастает лишь в 2 раза [50]. Увеличенная экспрессия GATA-3 также достоверно ассоциирована с повышением экспрессии ИЛ5 и БГР [50].

Точные механизмы регуляции генов Th2-цитокинов GATA-3 до сих пор не установлены, но, возможно, в регуляции экспрессии существует не только прямая трансактивация промоутера ИЛ5, но и ремоделирование хроматина, облегчающего транскрипцию ИЛ13 и ИЛ4 [57]. Некоторые цитокины, например ИЛ4, способны индуцировать экспрессию GATA-3 через механизм изменения конформации хроматина [57].

Присутствие GATA-3 необходимо для активации промотора ИЛ5, но не ИЛ4 [78]. Следует также отметить, что сайтов связывания GATA-3 с генами Th2-цитокинов, кроме гена ИЛ5, на данный момент не описано, хотя показано, что несколько регионов локусов ИЛ4/ИЛ13 потенциально способны к связыванию GATA-3. Базальная экспрессия фактора GATA-3 подавляет дифференцировку Th1-клеток [79]. Более того, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что GATA-3 является ключевым фактором дифференцировки Th2-клеток не только благодаря возможности определять направление трансформации в сторону Th2, но и вследствие его способности блокировать продукцию Th1-цитокинов через снижение активности STAT4 и экспрессии ИЛ12Rβ2. В качестве ключевых продуктов экспрессии GATA-3 можно рассматривать ИЛ4, 5, 10, 13. Фактор GATA-3 также влияет на функциональную активность натуральных киллеров. Базальный уровень экспрессии данного транскрипционного фактора необходим для выживания, активации и эффекторных функций натуральных киллеров [34]. Дефицит экспрессии GATA-3 сопровождается нарушениями дифференцировки натуральных киллеров. Также GATA-3 участвует в регуляции экспрессии гена рецептора NKG2A, ответственного за распознавание антигена HLA-E на таргет-клетках [45].

Кроме прямого влияния на дифференцировку Th2-клеток и экспрессию провоспалительных Th2-цитокинов, GATA-3 оказывает влияние на такие компоненты клинического течения астмы, как БГР и ремоделирование стенки бронха.

Так, увеличенная экспрессия GATA-3 достоверно ассоциирована с повышением степени БГР у человека [50]. Исследования на трансгенных мышах показали положительную ассоциацию уровня экспрессии GATA-3 с БГР и инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки бронхов [77]. На модели астмы у мышей воздействие ингибитора экспрессии GATA-3 Imiquimod приводило к достоверному снижению гиперреактивности дыхательных путей [13]. Повышенная экспрессия GATA-3 ассоциирована со степенью субэпителиального фиброза и отека слизистой, что может свидетельствовать в пользу влияния данного

фактора на формирование и степень выраженности ремоделирования бронхов [35].

Транскрипционный фактор T-bet

Другим ключевым ТФ, определяющим дифференцировку Th0-клеток в Th1-клетки, является фактор T-bet, который относится к семейству T-box. Контакт специфичного антигена с наивным Т-лимфоцитом индуцирует синтез ИЛ12, что, в свою очередь, приводит к транслокации T-bet из цитоплазмы в ядро с последующим связыванием с промоторным регионом генов Th2-цитокинов и активаций экспрессии целевых цитокинов.

Экспрессия T-bet ограничена популяцией Th1-клеток, хотя показано [63], что трансдукция данного фактора в клетки Th2-ряда модулирует их дифференцировку в направлении Th1-фенотипа [63]. Фактор T-bet также экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, включая дендритные, и служит необходимым ТФ для оптимальной продукции интерферона-γ (ИФНγ) дендритными клетками и антигенспецифичной активации Th1-клеток *in vivo* [43]. Наряду с активацией Th1-клеток T-bet оказывает супрессорный эффект на линию клеток Th-2 и экспрессию Th2-цитокинов. При тяжелой БА регистрируются значительно пониженная экспрессия фактора T-bet по сравнению с показателем в контроле [26].

Кроме прямого влияния на дифференцировку Th1-клеток и экспрессию провоспалительных Th1-цитокинов, T-bet действует на такие компоненты клинического течения астмы, как БГР и ремоделирование стенки бронха.

На модели трансгенных животных, лишенных гена T-bet, регистрируются развитие БГР к метахолину, признаки перибронхиального эозинофильного воспаления, повышение отложения коллагена III под базальной мембраной эпителия бронхов, трансформация миофибробластов. При этом степень снижения экспрессии T-bet ассоциирована со степенью субэпителиального фиброза и отека слизистой, что характеризует влияние данного фактора на формирование и степень выраженности ремоделирования бронха [35]. Нейтрализация ИЛ13 в данной модели приводила к снижению уровня БГР и уменьшению выраженности признаков воспаления. Таким образом, ИЛ13 является ключевым ИЛ, контролирующим ремоделирование бронхов [25]. Описано 24 варианта полиморфизма гена T-bet, при этом установлено, что наличие генотипа c._7947 ассоциировано с высокой степенью гиперреактивности к метахолину [55].

ИФНγ и ИЛ2, продуцируемые Th1-клетками, занимают центральное место в клеточном иммунном ответе, так как ИФНγ является мощным активатором фагоцитоза. Данные цитокины можно рассматривать в качестве ключевых продуктов экспрессии T-bet.

В последнее время в качестве потенциального фактора риска формирования тяжелой БА и триггера обострения у детей и взрослых активно обсуждается микоплазменная инфекция [14]. При этом установлено, что дефицит экспрессии T-bet способствует колонизации дыхательных путей инфекционными агентами (*Mycoplasma pulmonis*), что может стать предвестником неконтролируемого течения заболевания и формирования терапевтической резистентности [9]. Колонизация инфекционным агентом становится возможной в связи с неэффективным иммунным ответом вследствие снижения продукции ИФНγ и недостаточной активацией альвеолярных макрофагов. Дефицит T-bet у мышей, лишенных гена данного фактора, приводит также к большей подверженности инфицированию *Mycobacterium tuberculosis* [62].

Фактор NF-κB

Транскрипционным фактором, ассоциированным с активностью воспаления при БА, является NF-κB – один из главных ТФ, отвечающих за адаптивные реакции клеток.

Фактор NF-κB влияет на различные гены, задействованные в иммунном, острофазовом и воспалительном ответе. К ним относятся гены ИЛ1β, 2, 6, 8, 12, ФНОα и других хемокинов, индуцибельных ферментов (iNOS, Cox-2), молекул адгезивных контактов (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), главного комплекса гистосовместимости (MHC-I, MHC-II), белков комплемента (B, C3, C4), факторов, контролирующих клеточный цикл (p53, циклин D1 и др.), ингибиторов и активаторов апоптоза (c-IAP1, c-IAP2, FasL, Bcl-2, TRAF-1, TRAF-2 и др.).

Во многих исследованиях показано участие NF-B в патогенезе БА. Так, в бронхах пациентов, страдающих астмой, зарегистрирована повышенная активация NF-κB [27]. По данным L. Hart и соавт. [32], в эпителиальных клетках и макрофагах индуцированной мокроты пациентов с БА зарегистрировано повышение активности NF-κB в 2,5 раза по сравнению с контролем [32]. Так, иммуногистохимическое исследование показало, что в эпителиальных клетках больных астмой NF-κB находится в клетках в активированном состоянии вдвое чаще, чем в контрольной группе (соответственно 45,1±7,2 и 20,7±3,9%; $p<0,01$). Также необходимо отметить, что наряду с повышенной активностью данного ТФ для пациентов с БА характерно резкое увеличение связывающей активности NF-κB. Активация NF-κB при астме может быть причиной снижения противовирусного иммунитета и персистенции инфекции в дыхательных путях, что может рассматриваться как один из потенциальных независимых механизмов неконтролируемого течения астмы.

Так, на модели трансгенных животных, лишенных гена NF-κB, показано, что экспрессия нескольких

иммуномодуляторных и антивирусных генов запускалась под воздействием ИФН активнее [72]. Таким образом, экспрессия NF-κB подавляет антивирусную и иммуномодуляторную активность ИФН [72]. Фактор NF-κB участвует также в патогенезе БА посредством увеличения экспрессии NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов, к которым относятся RANTES и эотаксин [31].

До сих пор остается неоднозначной роль ядерного фактора в регуляции механизмов апоптоза. С одной стороны, снижение активности NF-κB ассоциировано с увеличением апоптотического индекса, с другой – активация NF-κB приводит к ингибированию p53-зависимого апоптоза через увеличение экспрессии онкогена AP12/MALT1. В частности, NF-B вовлечен в активацию антиапоптотических генов Bcl-2-семейства и ингибирование апоптотических белков c-FLIP и IAP1/2.24. Если NF-κB активируется через «апоптотический стимул» (агенты, повреждающие ДНК, радиация), это приводит к транскрипции проапоптотических генов DR5, Fas. Таким образом, NF-κB регулирует 2 гена с противоположными функциями. Механизмы данного явления пока неизвестны. Исследования на модели астмы у животных показали, что подавление активности NF-κB триоксидом мышьяка (As2O3) приводит к активации апоптоза эозинофилов в дыхательных путях и, как следствие, – снижению БГР к метахолину. Предполагается, что данные эффекты реализуются через модуляцию экспрессии IκBα и ингибиторного протеина NF-κB [42]. В других исследованиях на трансгенных животных не показано ассоциации NF-κB с БГР [53]. Вклад полиморфизма гена NF-κB в формирование тяжелой астмы продолжает изучаться.

TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРЫ (TLR)

В последнее время в литературе появились данные о возможной роли TLR-протеинов в патогенезе БА [11]. Было показано, что TLR4 опосредуют свой эффект посредством модуляции иммунного ответа. Рецепторы TLR4 могут переключать иммунитет как на Th1-, так и на Th2-ответ [61]. При этом направление переключения зависит, как предполагается, от множества факторов (природы аллергена, дозы, времени экспозиции). На моделях животных показано, что низкие дозы липополисахаридов приводят к независимой активации TLR4 и переключению клеточного ответа по Th2-типу. Высокие дозы липополисахаридов поддерживают активацию Th1-звена и, следовательно, оказывают протективный эффект. Воздействие аллергена на дыхательные пути сопровождается секрецией ИЛ10 и ИЛ6 антигенпрезентирующими клетками. При этом ИЛ6 приводит к переключению ответа по Th2-пути, но при комплексном взаимодействии с TLR4 или TLR9 происходит более выраженная активация воспалительного каскада медиаторов. Данный эффект нейтрализуется посредством секреции ИЛ10, который предотвращает развитие реактивности дыхательных путей на воздействие аллергена. Таким образом, повышенный уровень экспрессии TLR на фоне дисбаланса цитокинов (ИЛ6 и ИЛ10) может быть одним из механизмов интенсивной персистенции воспаления при тяжелой БА.

Итак, ТФ являются ключевыми в формировании Th1/Th2-дисбаланса, лежащего в основе персистенции воспаления. Данные факторы оказывают влияние на степень ремоделирования бронха, выраженность БГР. Дисбаланс экспрессии данных факторов лежит в основе снижения иммунитета, способствующего колонизации дыхательных путей *Mycoplasma pulmonis*, что может быть патогенетической основой неконтролируемого течения БА и формирования терапевтической резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что прогресс в изучении молекулярных механизмов тяжелой БА очевиден. Так, в доказательных исследованиях определены наиболее вероятные причинные факторы и молекулы, лежащие в основе формирования тяжелой БА и терапевтической резистентности, которые могли бы быть использованы в диагностических целях, а также стать новыми таргетными мишенями терапии БА [36].

В то же время пока рано утверждать, что сегодня существует полное понимание механизмов формирования тяжелой астмы и терапевтической резистентности.

Во-первых, проведенные исследования довольно разнородны по своим целям и задачам, выполнены на неоднородных выборках пациентов – с точки зрения степени тяжести и(или) уровня контроля болезни субъектов; это не позволяет объединить результаты исследований и сформировать полную теоретическую концепцию.

Во-вторых, опубликовано ограниченное количество исследований, в которых участвовали пациенты с тяжелой терапевтически резистентной БА или с фенотипами тяжелой астмы.

В-третьих, большинство исследований одномоментные, что не позволяет определить динамику изменения молекулярных и генетических профилей в ответ на фармакотерапию БА.

Поэтому особенно актуальным представляется планирование и выполнение комплексного молекулярно-генетического исследования тяжелой БА, которое позволит оценить динамику профилей молекулярных параметров и экспрессии генов в ответ на базисную терапию, а это поможет определить механизмы формирования терапевтической резистентности, сформулировать единую концепцию и в конечном счете идентифицировать таргетные мишени фенотип-специфичной (персонифицированной) терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геренг Е.А., Селиванова П.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов у больных различными формами тяжелой бронхиальной астмы // Сиб. консилиум. – 2007; №7 (62): 30–1.
2. Ленская Л.Г., Огородова Л.М. Фармакоэкономика бронхиальной астмы // Обществ. здоровье и организация медицинской помощи на рубеже веков. – Томск, 2000; 77–83.
3. Огородова Л.М., Селиванова П.А., Геренг Е.А. и соавт. Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle) // Терапевт. арх. – 2008; 80 (3): 39–43.
4. Огородова Л.М., Деев И.А., Никитина Л.Ю. и соавт. Динамика антиапоптотических факторов эозинофилов периферической крови у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне различных фармакотерапевтических режимов // Рос. аллергол. журн. – 2005; 6: 22–31.
5. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и соавт. Мониторирование и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ // Терапевт. арх. – 2005; 77 (3): 36–42.
6. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000; 162: 2341–51.
7. Andrews A., Nasir T., Bucchieri F. IL-13 receptor alpha 2: a regulator of IL-13 and IL-4 signal transduction in primary human fibroblasts // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006; 118 (4): 858–65.
8. Ayres J., Miles J., Barnes P. Brittle asthma // Thorax. – 1998; 53: 315–21.
9. Bakshi C., Malik M., Carrico P. T-bet Deficiency Facilitates Airway Colonization by Mycoplasma pulmonis in a Murine Model of Asthma // The Journal of Immunology. – 2006; 177: 1786–95.
10. Barnes P. Corticosteroid effects on cell signaling // Eur Respir J. – 2006; 27: 413–26.
11. Basu S., Fenton M. Toll-like receptors: function and roles in lung disease // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2004; 286: 887–92.
12. Bel E. Clinical phenotypes of asthma // Curr Opin Pulm Med. – 2004; 10: 44–50.
13. Bian T., Yin K., Jin S. Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by imiquimod modulating transcription factors T-bet and GATA-3 // Chin. Med. J. (Engl). – 2006; 119 (8): 640–8.
14. Biscardi S., Lorrot M., Marc E. et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children // Clin. Infect. Dis. – 2004; 38: 1341–6.
15. Bonnans C., Chanez P., Meziane H. Glucocorticoid receptor-binding characteristics in severe asthma // Eur. Respir. J. – 2003; 21: 985–8.
16. Bossé M., Chakir J., Rouabhia M. Serum matrix metalloproteinase-9: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999; 159 (2): 596–602.
17. Bourdin A., Neveu D., Vachier I. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007; 119 (6): 1367–74.
18. Bradding P., Green R. Subclinical phenotypes of asthma // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2010; 10 (1): 54–9.
19. Chen G., Khalil N. TGF-beta1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of map kinases // Respir Res. – 2006; 3 (7): 2.
20. Chung K., Godard P., Adelroth E. Difficult/therapy-resistant asthma // Eur. Respir. J. – 1999; 13: 1198–208.
21. Cohen L., Tarsi J., Ramkumar T. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007; 176 (2): 138–45.
22. Dente F., Carnevali S., Bartoli M. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2006; 97 (3): 312–20.
23. Difficult asthma / Ed. by S. Holgate. – Dunitz: Martin LTD. – 1999. – 567 p.
24. Fal A., Nowak A., Nowak M. Mechanisms regulating tissue eosinophilia in bronchial asthma: focus on apoptosis // Pneumonol Alergol Pol. – 2003; 71 (5–6): 281–7.
25. Finotto S., Hausding M., Doganci A. Asthmatic changes in mice lacking T-bet are mediated by IL-13 // International Immunology. – 2005; 17 (8): 993–1007.
26. Finotto S., Neurath M., Glickman J. et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet // Science. – 2002; 295: 336–8.
27. Gagliardo R., Chanez P., Mathieu M. Persistent Activation of Nuclear Factor-B Signaling Pathway in Severe Uncontrolled Asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003; 168: 1190–8.
28. Gagliardo R., Chanez P., Vignola A. Glucocorticoid receptor alpha and beta in glucocorticoid dependent asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000; 162 (1): 7–13.
29. Gani F., Senna G., Piglia P. Cytokines and asthma // Recenti Prog Med. – 1998; 89 (10): 520–8.
30. Global Burden of Asthma Report (Электронный ресурс). – Электрон. дан. – 2012. – Режим доступа: http://www.ginasthma.org/reports-global-burden-of-asthma.html.
31. Graziano F., Cook E., Stahl J. Cytokines, chemokines, RANTES, and eotaxin // Allergy Asthma Proc. – 1999; 20: 141–6.
32. Hart L., Krishnan V., Adcock I. et al. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor k B, in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998; 158: 1585–92.
33. Hecht K., Carlstedt-Duke J., Stierna P. et al. Evidence that the isoform of the human glucocorticoid receptor does not act as a physiologically significant repressor // J. Biol. Chem. – 1997; 272: 26659–64.
34. Kim P., Pai S., Brigl M. GATA-3 regulates the development and function of invariant NKT cells // J. Immunol. – 2006; 177 (10): 6650–9.
35. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y. Transcription Factors T-bet and GATA-3 Regulate Development of Airway Remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006; 174: 142–51.
36. Kowalski M., Cieślak M., Pérez-Novo C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies // Allergy. – 2011; 66 (1): 32–8.
37. Kuperman D., Huang X., Koth L. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma // Nat Med. – 2002; 8 (8): 885–9.
38. Lane S., Arm J., Staynov D. et al. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma // Am. J. of Respiratory Cell. and Molecular Biology. – 1994; 11: 42–8.
39. Lane S., Lee T. Corticosteroid resistance in other disease states and tissues // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1996; 154: 62–5.
40. Leung D., de Castro M., Szefler S. Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma // Ann. N Y Acad Sci. – 1998; 840: 735–46.
41. Levine S., Wenzel S. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes // Ann Intern Med. – 2010; 152 (4): 232–7.
42. Lin-Fu Zhou, Yi Zhu, Xue-Fan Cui. Arsenic trioxide, a potent inhibitor of NF-κB, abrogates allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation // Respiratory Research. – 2006; 7: 146.
43. Lugo-Villarino G., Maldonado-Lopez R., Possemato R. et al. T-bet is required for optimal production of IFN-gamma and antigen-specific T cell activation by dendritic cells // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003; 100: 7749–54.
44. Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K. Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3 // J. Immunol. – 2007; 178 (4): 2491–8.
45. Marusina A., Kim D., Lieto L. GATA-3 Is an Important Transcription Factor for Regulating Human NKG2A Gene Expression // The J. of Immunology. – 2005; 174: 2152–9.
46. Mattos W., Lim S., Russell R. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge, and inhaled corticosteroids // Chest. – 2002; 122 (5): 1543–52.
47. Miller M., Johnson C., Miller D. et al. Severity assessment in asthma: an evolving concept // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005; 116: 990–5.
48. Moore W., Meyers D., Wenzel S. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010; 181: 315–23.
49. Mukhopadhyay S., Hoidal J., Mukherjee T. Role of TNFα in pulmonary pathophysiology // Respir Res. – 2006; 7 (1): 125.
50. Nakamura Y. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999; 103: 215–22.
51. Parfrey H., Farahi N., Porter L. Live and let die: is neutrophil apoptosis defective in severe asthma? // Thorax. – 2010; 65 (8): 665–7.
52. Pepe C., Foley S., Shannon J. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005; 116 (3): 544–9.
53. Poynter M., Cloots R., Woerkom T. NF-B Activation in Airways Modulates Allergic Inflammation but Not Hyperresponsiveness // The J. of Immunology. – 2004; 173: 7003–9.
54. Puthothu B., Krueger M., Heinze J. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin. Mol. Allergy. – 2006; 17 (4): 2.
55. Raby B., Hwang E., Steen K. T-Bet Poly-

morphisms Are Associated with Asthma and Airway Hyperresponsiveness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006; 173: 64–70.
56. Rogatsky I., Logan S., Garabedian M. Antagonism of glucocorticoid receptor transcriptional activation by the c-Jun N-terminal kinase // PNAS. – 1998; 95: 2050–5.
57. Seki N., Miyazaki M., Suzuki W. IL-4-Induced GATA-3 Expression Is a Time-Restricted Instruction Switch for Th2 Cell Differentiation // The J. of Immunology. – 2004; 172: 6158–66.
58. Sher E., Leung D., Surs W. et al. Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy // J. of Clin. Investigation. – 1994; 93: 33–9.
59. Siegel M., Zhang D., Ray P. et al. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and CLE0 elements // J. Biol. Chem. – 1995; 270: 24548–55.
60. Skapenko A., Leipe J., Niesner U. GATA-3 in Human T Cell Helper Type 2 Development // J. Exp. Med. – 2004; 199 (3): 423–8.
61. Sukkar M., Xie S., Khorasani N. Toll-like receptor 2, 3, and 4 expression and function in human airway smooth muscle // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006; 118 (3): 641–8.
62. Sullivan B., Jobe O., Lazarevic V. Increased Susceptibility of Mice Lacking T-bet to Infection with Mycobacterium tuberculosis Correlates with Increased IL-10 and Decreased IFN-gamma Production // The J. of Immunology. – 2005; 175: 4593–602.
63. Szabo S., Kim S., Costa G. et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment // Cell. – 2000; 100: 655–69.
64. Taha R., Hamid Q., Cameron L. T Helper Type 2 Cytokine Receptors and Associated Transcription Factors GATA-3, c-MAF, and Signal Transducer and Activator of Transcription Factor-6 in Induced Sputum of Atopic Asthmatic Patients // Chest. – 2003; 123: 2074–82.
65. Tillie-Leblond I., de Blic J., Jaubert F. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma // Allergy. – 2008; 63 (5): 533–41.
66. Turato G., Baraldo S., Zuin R. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma // Thorax. – 2007; 62 (6): 465–6.
67. Uddin M., Nong G., Ward J. Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma // Thorax. – 2010; 65 (8): 684–9.
68. Vignola A., Chiappara G., Siena L. Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid-dependent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001; 108 (5): 738–46.
69. Vignola A., Lamb J. James A. et al. Reduced apoptosis of memory T-cells in the inner airway wall of mild and severe asthma // Eur Respir J. – 2005; 26 (2): 265–70.
70. Voelkel N., Spiegel S. Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma // Immunol. Cell. Biol. – 2009; 87 (8): 601–5.
71. Webster J., Oakley R., Jewell C. et al. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative _ isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance // Proc Natl Acad Sci USA. – 2001; 98: 6865–70.
72. Wei L., Sandbulte M., Thomas P. NFkappaB negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity // J. Biol. Chem. – 2006; 281 (17): 11678–84.
73. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // Lancet. – 2006; 368: 804–13.
74. Wenzel S. Severe asthma in adults // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005; 172: 149–60.
75. Wilson J., Hii S. The importance of the airway microvasculature in asthma // Curr. Opin. Allergy ClinImmunol. – 2006; 6: 51–5.
76. Wilson S., Wallin A., Della-Cioppa G. Effects of budesonide and formoterol on NF-kappaB, adhesion molecules, and cytokines in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001; 164 (6): 1047–52.
77. Yamashita N., Tashimo H., Ishida H. Involvement of GATA-3-dependent Th2 lymphocyte activation in airway hyperresponsiveness // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2006; 290: 1045–51.
78. Zhang D., Yang L., Ray A. Differential responsiveness of the interleukin-5 (IL-5) and IL-4 genes to transcription factor GATA-3 // J. Immunol. – 1998; 161: 3817–21.
79. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors // Cell. Res. – 2006; 16 (1): 3–10.