

А.Ю.Конищева, В.Б.Гервазиева, Е.Е.Лаврентьева

Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме

ФГБУ "НИИВС им. И.И.Мечникова" РАМН: 105064, Москва, М. Казенный пер., 5а

A. Yu. Konishcheva, V. B. Gervazieva, E. E. Lavrentyeva

Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma

Key words: bronchial asthma, allergic inflammation, respiratory epithelium.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергическое воспаление, респираторный эпителий.

Иммунологическая роль эпителия респираторного тракта

Эпителий воздухоносных путей (ВП) представляет собой защитный барьер, предохраняющий макроорганизм от патогенного воздействия различных экзогенных факторов: вирусов, бактерий, поллютантов, аэроаллергенов. Эпителиальные клетки образуют плотные межклеточные контакты и выполняют различные физиологические функции, участвуя в транспорте ионов, эвакуации слизи, синтезе и секреции различных биологически активных веществ, таких как β -дефензим, лактопероксидаза, лактоферрин, лизоцим, секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов – SLPI, трахейный антимикробный пептид [1–4]. Клетки респираторного эпителия, наряду с эпителиоцитами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), относят к компонентам иммунной системы, которые обеспечивают неспецифическую врожденную защиту макроорганизма. Однако иммунологическая функция эпителия не ограничивается выработкой факторов местной доиммунной защиты. Она связана также со способностью оказывать индуктивное и регуляторное действие на иммунный ответ через синтез ряда цитокинов и экспрессию поверхностных клеточных рецепторов, которые участвуют в реализации реакций иммунного воспаления, в т. ч. при хронических аллергических процессах.

Слизистая оболочка бронхов представлена многослойным мерцательным эпителием (однослойным в бронхиолах), в состав которого входят преимущественно реснитчатые клетки, а также бокаловидные, промежуточные, стволовые, нейросекреторные, эндокринные, презентующие антиген дендритные клетки (АПК) и клетки Клара. Последние располагаются на уровне перехода терминальных бронхиол в респираторные, синтезируют компоненты сурфактанта и участвуют в работе дезинтоксикационной системы легких [1, 5]. Секреторный белок клеток Клара (СС16) обладает ингибиторной активностью в отношении фосфолипазы А₂, а также способен оказывать иммуномодулирующее действие и регули-

ровать баланс Th1/Th2, блокируя активацию рецепторов к интерферону- γ . СС16 рассматривается в качестве сывороточного маркера повреждения респираторного эпителия и бронхиальной дисфункции [6, 7].

Эпителиальные клетки здорового человека через активацию соответствующих рецепторов синтезируют эндотелин-1 (бронхо- и вазоконстриктор), факторы роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), обладающие фиброгенным и провоспалительным действием, бронходилататоры (NO, PgE2) эндопептидазу, разрушающую тахикинины, брадикинины и эндотелин-1, а также вырабатывают ряд мультифункциональных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, IL-9 IL-25 и IL-33), колониестимулирующих факторов (GM-CSF), группу моноцитарных хемотаксических полипептидов (MCP), фактор хемотаксиса эозинофилов (рисунок).

Эпителий покоится на тонкой базальной мембране, расположенной на соединительнотканной пластине (*lamina propria*). Глубже находится слой гладкой мускулатуры, под ним – подслизистый слой рыхлой соединительной ткани, содержащий слизистые железы. К соединительной ткани примыкает ретикулярная базальная мембрана (*lamina reticularis*), утолщение которой в образцах бронхиальной биопсии является одним из основных диагностических критериев БА и отражает степень гипертрофии всей толщи дыхательной стенки, включая слой гладкомышечных клеток [8]. Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (BALT), имеет меньшее количество М-клеток и специализированных эпителиоцитов в сравнении с Пейеровыми бляшками лимфоидного аппарата ЖКТ (GALT) [9]. Это связывают с эволюционно сформировавшимися различиями в антигенной нагрузке между богатым микрофлорой ЖКТ и респираторной системой, нижние отделы которой в норме должны быть стерильны.

Считается, что лимфоретикулярная ткань ВALT активно формируется на раннем постнатальном этапе и, постепенно подвергаясь редукции, практически исчезает у здоровых некурящих взрослых [10].

Дендритные клетки (ДК), расположенные в базолатеральном слое респираторного эпителия, соединяются между собой цитоплазматическими отростками и, подобно клеткам Лангерганса в коже, образуют хорошо развитую внутриэпителиальную сеть [11, 12]. Выполняя антиген-презентирующую функцию, легочные ДК являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом благодаря способности к распознаванию среди множества ингалируемых антигенов потенциально опасного или, напротив, апатогенного агента и направляют дальнейшее развитие иммунного ответа по пути формирования реакций иммунной защиты или толерантности через индукцию субпопуляций Th1 или Treg-лимфоцитов соответственно [12]. ДК респираторного тракта, играющие ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, в то же время способны участвовать в патогенезе аллергических реакций, поскольку являются мощными индукторами дифференцировки CD4⁺ Т-клеток. Так, образцы жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученные от больных БА, отличаются, по сравнению со здоровыми лицами, повышенным содержанием ДК, которые характеризуются большей степенью экспрессии

молекул МНС II класса, свидетельствующей об их активации. Данный фенотип ДК, презентирующий аллерген Т-клеткам, ассоциирован с последующей гиперпродукцией IL-4 и IL-5 [13]. Недавно была выделена отдельная субпопуляция легочных ДК, избирательно направляющая дифференцировку Th0-лимфоцитов по Th2-пути, мембранным маркером которой является экспрессия рецептора тирозиновых киназ CD117 (*c-kit*) [14]. Полагают, что в результате контакта с аэроаллергеном путем выработки хемоаттрактантов клетки бронхиального эпителия привлекают незрелые АПК, и в дальнейшем индуцируют формирование субпопуляции ДК, запускающих Th2-иммунный ответ, поскольку синтезируют GM-CSF, IL-25 и IL-33 [12, 15] (рисунок).

Важно отметить, что клетки респираторного эпителия в образцах бронхиальных биопсий, полученных от пациентов с БА, в сравнении со здоровыми лицами отличаются значительно более высоким уровнем продукции GM-CSF [16] и усилением базальной экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) [17], которая резко возрастает под воздействием поллютантов [18].

Известно, что важнейшим механизмом реализации реакций врожденной иммунной защиты в ответ на ингалируемые агенты, содержащие липополисахарид микробов (ЛПС), являются *Toll*-подобные рецепторы (TLR) на поверхности эпителиоцитов, среди

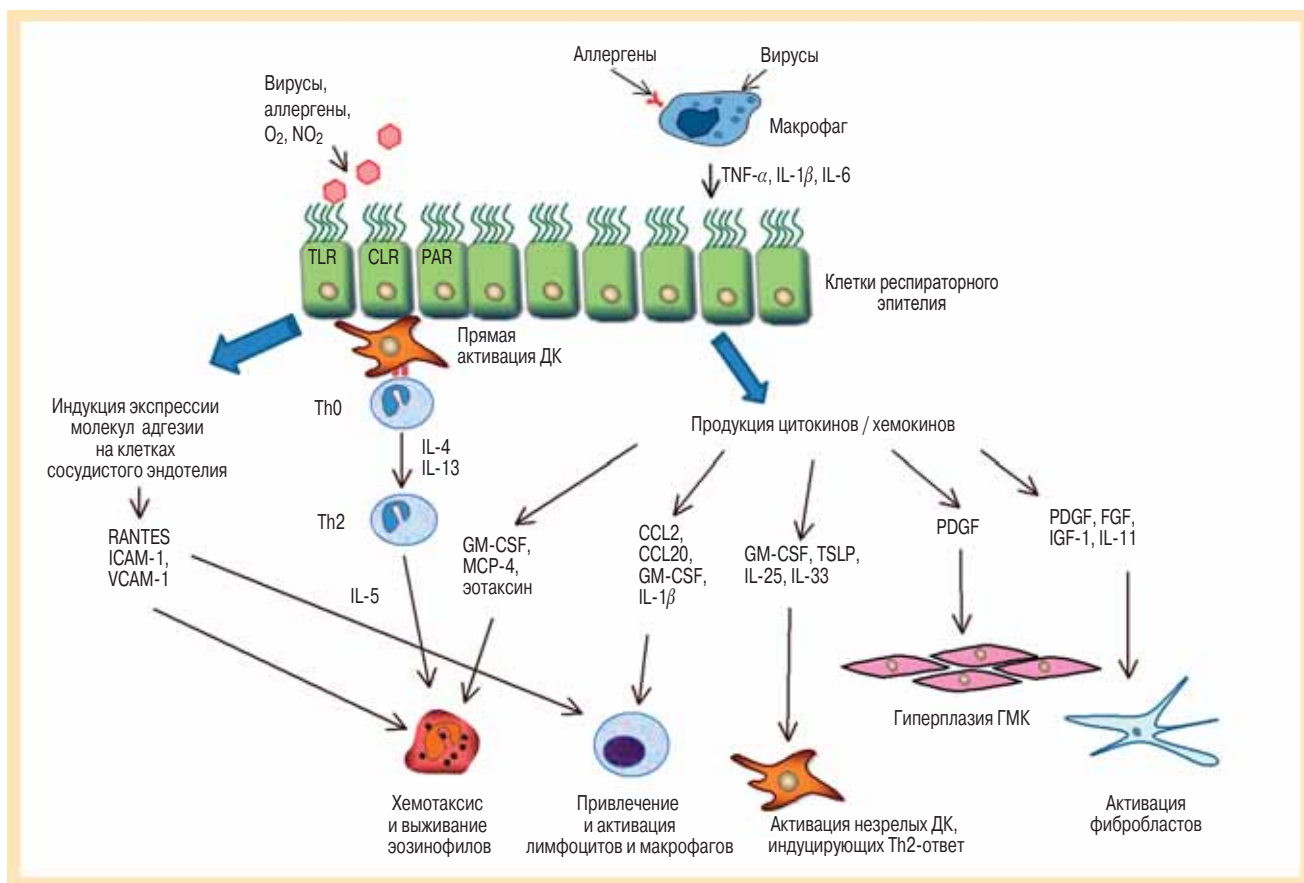


Рисунок. Каскад клеточных и молекулярных взаимодействий в бронхиальной стенке при БА

которых TLR4 играет ведущую роль в иммунном ответе на микробный эндотоксин, поскольку обеспечивает активацию ДК, а также рекрутирование и миграцию нейтрофилов в легочную ткань вследствие усиления экспрессии молекул адгезии на клетках сосудистого эндотелия [19, 20]. Было показано, что одним из условий, необходимых для активации легочных ДК, является связывание патогеном не собственных TLR, а тех, которые расположены на соседних эпителиальных клетках, что также сопровождается преимущественным созреванием субпопуляции ДК, избирательно индуцирующей Th2-лимфоциты [21]. В действительности сигналинг через TLR эпителиальных клеток, а также лектиновые рецепторы С-типа (CLR) и рецепторы, активируемые протеазами (PAR), связывают с усилением выработки про-аллергических цитокинов, таких как IL-4, IL-13, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и TARC/CCL17 [22] (рисунок). Обязательная необходимость экспрессии TLR4 для инициации Th2-ответа в дыхательных путях была также подтверждена с использованием химерных мышиных моделей [15], при этом экспериментальная блокада экспрессии TLR4 сопровождалась не только нарушением и активацией ДК, но и отсутствием выработки Th2-цитокинов в ответ на провокацию дыхательных путей.

Установлено, что ингаляционные экзоаллергены самостоятельно способны активировать TLR, что подтверждалось усилением экспрессии хемокина CCL2 под действием аллергена домашней пыли [23]. Оказалось, что главный аллерген клеща домашней пыли – Der p2 – обладает не только структурной, но и функциональной гомологией с компонентом TLR-сигнального комплекса MD-2, известного также как лимфоцитарный антиген 96 (LY96), который является ЛПС-связывающим компонентом Toll-подобного рецептора [21]. Данная гомология обуславливает активацию TLR4-сигнального пути на клетках бронхиального эпителия через прямое взаимодействие с Der p2 в отсутствие связывания MD-2 [24]. Любопытно, что на мышиных моделях ингаляционное введение антагониста TLR4, избирательно воздействующего на респираторные эпителиоциты, сопровождается уменьшением основных проявлений БА, включая бронхиальную гиперреактивность [25]. Дальнейшие исследования подтвердили, что многие другие аллергены, также принадлежащие к группе липид-связывающих протеинов, действуют как эндогенные адьюванты, обеспечивающие распознавание эндотоксина клетками врожденного иммунитета (в т. ч. респираторными эпителиоцитами) с последующей активацией ДК и запуском Th2-иммунного ответа. Возможно, что именно эти механизмы в совокупности с различиями репертуара цитокинов, продуцируемых эпителиальными клетками при активации TLR, лежат в основе различной иммунологической реактивности на ингаляционные аллергены у лиц, страдающих аллергией, и здоровых индивидумов.

Таким образом, новые перспективы в лечении БА, могут быть связаны с направленным воздей-

ствием на цитокины, посредством которых реализуется межклеточное взаимодействие между эпителиоцитами и ДК, в частности, обсуждается экспериментальное применение блокирующих антител к IL-25, IL-33 и TSLP. В дальнейшем важно будет определить степень участия данных механизмов в патогенезе отдельных клинико-иммунологических фенотипов БА, в особенности тяжелого течения [12].

Поскольку клетки респираторного эпителия под действием IFN- γ экспрессируют молекулы MHC II класса (HLA II) [26, 27], предполагается, что они способны замещать функцию ДК в случае несостоятельности последних, а также иницировать Т-лимфоциты к формированию специфического иммунного ответа. Тем не менее точные механизмы, лежащие в основе активации Т-клеток антигеном, который презентуют эпителиоциты в условиях воспаления *in situ*, остаются неясными. Подобным образом, не вполне понятно, способны ли экспрессирующие HLA II эпителиоциты стимулировать Т-клеточный иммунный ответ или, напротив, в отсутствие ко-стимулирующего сигнала индуцируют анергию Т-клеток. Уточнение функциональной значимости экспрессии эпителиоцитами собственных ко-стимулирующих молекул позволит ответить на вопрос о преимущественно провоспалительном или толерогенном действии клеток эпителиального монслоя. Установлено, что CD40, играющий ключевую роль в кооперации Т- и В-лимфоцитов с последующей индукцией их функциональной активности, избыточно экспрессирован при развитии воспалительного процесса в тканях [28]. Функционально активные молекулы CD40 были идентифицированы на поверхности респираторных эпителиоцитов бронхов при Th2-опосредованных заболеваниях [28] и под действием вирусов [5, 27].

Уровень экспрессии ко-рецепторных молекул B7-1 и B7-2 в дыхательных путях человека минимален при отсутствии инфекции. В то же время, конститутивная экспрессия B7-1 отмечалась в первичных культурах клеток бронхиального эпителия и клеток линии A549 [9, 18]. Кроме того, на клетках бронхиального эпителия экспрессирован B7-связанный белок – B7/LICOS – представитель семейства молекул ко-стимуляции B7, который является лигандом для белка ICOS, представленного на мембране активированных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти [27, 29]. Полагают, что проведение сигнала через представленный белок-рецепторный комплекс ведет к активации Т-лимфоцитов преимущественно Th2-профиля. Также известно, что экспрессия ICOS усиливается в нелимфоидных тканях под действием провоспалительного цитокина TNF- α . По-видимому, посредством представленного белок-рецепторного комплекса может реализовываться один из механизмов нарушения иммунологической толерантности к ингаляционным агентам при БА на фоне воспалительного процесса в респираторном тракте, в т. ч. инфекционного генеза.

Барьерная функция эпителия, формирующего зоны плотного межклеточного соединения, обеспе-

чивается посредством белков межклеточного контакта, включающих в себя клаудин-1, окклюдин, ZO-1 и адгезионную связывающую молекулу А [3, 9], функция которых также нарушается под действием провоспалительных цитокинов, оксидантов и аллергенов. Так, Pen ch 13 – аллерген из *Penicillium chrysogenum*, обладающий сериновой протеазной активностью, вызывает распад связывающего белка окклюдина, приводя к нарушению целостности бронхиального эпителия [30]. Потеря барьерной функции эпителия и снижение продукции РgЕ2 ведут к еще большему увеличению гиперреактивности ВП и усугублению патологической картины БА [31].

Кроме того, в пределах эпителиальной ткани осуществляется взаимосвязь аллергического и нейrogenного воспаления. Установлено, что под действием воспалительных медиаторов – гистамина и брадикинина, а также при нарушении целостности эпителиального монослоя происходит стимуляция суб- и интраэпителиально расположенных нервных окончаний – С-волокон. Эти волокна связаны с т. н. неадренэргическими / нехолинэргическими ганглиями "третьей" сигнальной нервной системы (NANC), которой отводится особая роль при БА [31]. В результате проведения нервного импульса по С-волоконкам высвобождаются субстанция Р и нейрокинины А и В – нейротрансмиттеры, обладающие выраженным бронхоконстрикторным и вазодилаторным действием. Они способны активировать тучные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, а также усиливать сосудистую адгезию, являясь хемоаттрактантами для эозинофилов и нейтрофилов. К тому же нейросекреторные клетки бронхиального эпителия (клетки Фейтера или К-клетки) составляют часть диффузной нейроэндокринной системы респираторного тракта и синтезируют нейропептиды, большинство из которых имеют иммуномодулирующие функции. К ним относят пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), усиливающий сокращение гладких мышц, и вазоинтестинальный полипептид (VIP), напротив, обладающий бронхо- и вазодилаторным эффектом, а также ингибирующий выработку IFN- γ , IL-12, IL-2 и iNOS (индуцибельная NO-синтаза). Повреждение эпителиоцитов сопровождается отсутствием эффектов VIP, что наряду с нарушением выработки ими РgЕ2 ведет к усилению бронхоспазма.

Таким образом, при патологических процессах респираторные эпителиоциты способны вносить существенный вклад в патогенез аллергического воспаления дыхательных путей, самостоятельно продуцируя каскад провоспалительных цитокинов, поверхностных клеточных рецепторов и хемоаттрактантов. С другой стороны, цитокины, локально выделяемые активированными клетками иммунной системы (IL-1, TNF- α , IFN- γ), в свою очередь, модифицируют функцию эпителия дыхательных путей и индуцируют секрецию ряда медиаторов воспаления, что усугубляет формирующийся при этом порочный круг и усиливает распространение воспалительного процесса (рисунки)

Эпителий респираторного тракта и процессы ремоделирования при бронхиальной астме

По мнению большинства исследователей, морфологическую и биохимическую основу бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования, являющихся ключевыми характеристиками БА, составляют изменения периферических отделов ВП, которые оцениваются как следствие хронического воспаления, вызванного продолжительным воздействием специфических (вирусные агенты, экзоаллергены) и неспецифических факторов окружающей среды [32]. В связи с этим процесс ремоделирования бронхов считался вторичным явлением, развивающимся вследствие циклически повторяющихся процессов воспаления, повреждения и репарации в результате многолетнего хронического течения заболевания.

Однако обнаружение морфологических признаков ремоделирования в виде утолщения ретикулярной базальной мембраны (РБМ), повреждения эпителия, ангиогенеза и эозинофильной инфильтрации у детей с недавним дебютом клинических проявлений БА свидетельствует о том, что данные процессы начинаются, по-видимому, на самых ранних этапах течения заболевания и в дальнейшем продолжают параллельно с хроническим воспалением. Результаты проспективного исследования бронхиальных биоптатов также свидетельствуют о том, что эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей начинается на раннем доклиническом этапе БА, что подтверждается обнаружением субэпителиального фиброза не только у детей с легким течением заболевания задолго до появления первых его симптомов [4], но также у детей, страдающих атопией в отсутствие БА [17,33]. Утолщение РБМ, характерное для ремоделирования стенки дыхательных путей, выявляется также и у лиц с бессимптомной гиперреактивностью бронхов [32]. Более того, у лиц, страдающих только аллергическим ринитом (АР) в отсутствие БА, отмечаются характерные признаки воспаления в стенке дыхательных путей [8] и усиление бронхиальной гиперреактивности при контакте с аллергеном [18]. Эти результаты привели к предположению, что БА и АР представляют собой два разных фенотипа одного и того же заболевания [32], где различный характер воспаления и ремоделирования в стенке бронхов связан с разной степенью выраженности системных проявлений аллергической сенсibilизации.

Физиологической реакцией поверхностных слоев эпителиальных клеток на повреждение является усиление экспрессии рецепторов из семейства эпидермальных факторов роста (ФР), направляющих процессы клеточной пролиферации на восстановление структуры эпителия. Следует отметить, что повреждение и деформация эпителиального монослоя в экспериментах *in vitro* ведет к усиленной выработке ФР фиброгенного действия, направленных на активацию репаративных процессов, таких как PDGF, FGF, IGF, эндотелин-1, а также TGF- β , уровень экспрессии которого в наибольшей степени выражен

у больных с тяжелой формой БА [17]. TGF- β способствует фенотипическим изменениям фибробластов в миофибробласты, а также индуцирует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагенов) и рост гладкомышечных клеток (ГМК) [34].

По сравнению с нормальным эпителием, способность эпителия больного БА к выработке этих ФР, а также ряда цитокинов и хемокинов увеличена [17, 32]. При этом установлено, что эпителиальные клетки больных БА, являясь более восприимчивыми к повреждающему действию факторов окружающей среды, в отличие от здоровых лиц, оказываются стимулированными к пролиферации непосредственно во время экспозиции аллергена, а также через 1 и 2 нед. после его воздействия. Степень пролиферации эпителиальных клеток напрямую зависит от инфильтрации клетками воспаления. При несостоятельности репаративных механизмов эпителиоциты под действием альтерирующих факторов вступают в процесс апоптоза. Наличие дефекта репарации бронхиального эпителия у больных астмой было показано *in vitro* в культуре эпителиальных клеток, полученных путем браш-биопсии. Так, у больных БА, в отличие от здоровых лиц, в исследуемом материале обнаруживали большое скопление эпителиальных клеток, экспрессирующих маркер раннего апоптоза p85+ [34]. По-видимому, усиление апоптоза эпителиоцитов является защитным механизмом, связанным с их повышенной чувствительностью к повреждающему оксидантному воздействию, в основе чего, предположительно, лежит низкий уровень экспрессии факторов антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза.

Многие исследователи обсуждают концепцию, согласно которой поврежденные клетки бронхиального эпителия инициируют активацию эпителиально-мезенхимальной трофической единицы [4], в норме координирующей морфогенез ветвления у плода, реактивация которой в постнатальном периоде запускает механизмы ремоделирования бронхиального дерева [10].

Не так давно появились данные о функциональной роли фибробластов, характеризующие их в качестве активных участников патогенеза аллергических заболеваний ВП, которые не только реализуют процессы фиброза за счет пролиферации и синтеза компонентов внеклеточного матрикса в ответ на провоспалительные импульсы, но и являются мишенями для цитокинов Th2-профиля. Так, фибробласты бронхиальной стенки имеют функционально активные рецепторы к IL-4 и IL-13 [32], через которые осуществляется активация экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) на их поверхности [29]. Предполагается, что фибробласты легочной ткани могут представлять собой самостоятельную клеточную субпопуляцию, находящуюся постоянно в активированном состоянии и, как показывают опыты *in vitro*, спонтанно высвобождающую плейотропные провоспалительные цитокины (IL-6, IL-11 и GM-CSF), являясь, таким образом, клетками-эффекторами воспаления и ремоделирования стенок дыхательных путей при БА [32].

Трансформация фибробластов в миофибробласты считается ключевым механизмом ремоделирования стенки дыхательных путей. В 1990-х гг. был описан слой субэпителиальных мезенхимальных клеток, примыкающих к *lamina reticularis* и имеющих характерные для миофибробластов черты, число которых возрастало пропорционально утолщению ретикулярного коллагенового слоя при БА. Установлено, что повреждение ткани и последующий регенераторный ответ сопровождаются синтезом клеточных элементов мезенхимального происхождения (в т. ч. ГМК), которые проявляют секреторный фенотип. Они способны создать соответствующее микроокружение в совокупности с фибробластами и миофибробластами, являющимися основными продуцентами фактора роста стволовых клеток или c-kit-лиганда, необходимого также для созревания и выживания тучных клеток [4].

Полагают, что миофибробласты могут быть одной из мишеней для ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), которые способны возвращать этим клеткам нормальный фенотип [8]. Было показано, что на ранних стадиях их дифференцировки иГКС подавляют IL-1-зависимую передачу сигналов через Jak-STAT и индуцированную TGF- β экспрессию гладкомышечного α -актина — маркера дифференцировки миофибробластов в фибробласты, экспрессия которого нарастает в процессе ремоделирования. Кроме того, один из механизмов терапевтического эффекта флутиказона связывают с его ингибирующим эффектом на деятельность резидентных фибробластов, который проявляется в нарушении экспрессии этими клетками TNF- α и индуцированной IL-4 экспрессии эотаксина и ICAM-1 [32].

Особый интерес в патогенезе аллергической астмы представляет активин-А, который известен как мультифункциональный цитокин из суперсемейства ТФР- β , вырабатываемый лимфоцитами и паренхиматозными клетками и принимающий участие в таких фундаментальных биологических процессах, как гистогенез и тканевая репарация [35, 36]. Была показана также его провоспалительная активность при ряде иммуноопосредованных заболеваний, в частности при ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [37, 38]. Тучные клетки подслизистого слоя ВП являются мощными продуцентами активина-А, выработка которого ведет к усилению пролиферации легочных ГМК [39].

Однако результаты исследований биологических эффектов данного цитокина при БА имеют неоднозначный характер. Так, на мышинных моделях заболевания установлено, что Th2-лимфоциты и макрофаги вырабатывают активин-А, который индуцирует формирование M-2-фенотипа макрофагов, способствующих поляризации Th2-иммунных реакций [38]. При тяжелой форме БА, в сравнении с легким течением заболевания и здоровыми индивидуумами [40], показано повышение сывороточного содержания активина-А, важным источником которого явились Th-клетки. Эпителиальные клетки бронхов также экспрессировали активин-А и его рецепторы в экс-

периментальных моделях заболевания и у больных БА. Активация сигнального пути активина-А отмечается в дыхательных путях пациентов после ингаляционной провокации аллергеном, что рассматривается как врожденный защитный механизм, направленный на предотвращение симптомов заболевания. В то же время при экспериментальном ингаляционном введении фоллистатина – антагониста активина-А – отмечалось подавление Th2 иммунного воспаления в бронхах [41]. С другой стороны, установлено, что активин-А способен ингибировать Th2 опосредованных реакций и снижать БГР, что связывают с индукцией функциональных аллерген-специфических Т-регуляторных клеток, продуцирующих IL-10 [42]. С учетом вышесказанного полагают, что функциональная роль активина-А определяется в конкретных обстоятельствах совокупностью факторов и может меняться в зависимости от концентрации, анатомической локализации источника продукции, цитокинового микроокружения и активационного статуса клетки-мишени. Оказалось также, что нейтрофилы периферической крови при БА под действием TNF- α выделяют большое количество активина-А, который может принимать участие в иммунологическом воспалении при нейтрофильном фенотипе астмы тяжелого течения [43]. Все это позволяет рассматривать данный цитокин в качестве нового перспективного объекта для терапевтического воздействия.

Таким образом, дальнейшее исследование структурных и функциональных особенностей бронхиального эпителия, являющегося основной зоной локализации иммунологических и патоморфологических изменений при БА, позволяет приблизиться к пониманию сложных патогенетических механизмов прогрессирования заболевания, воздействие на которые позволило бы эффективно контролировать нарушения иммунного ответа и препятствовать формированию хронического аллергического процесса.

Литература

1. *Грунни М. А.* Патолофизиология легких. М.; 2000. 87–95.
2. *Rogan M.P., Geraghty P., Greene C.M. et al.* Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence. *Respir. Res.* 2006; 7(1): 29.
3. *Knight D.A., Holgate S.T.* The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: 432–446.
4. *Holgate S.T.* The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 205–219.
5. *de Heer H. J., Hammad H., Kool M. et al.* Dendritic cell subsets and immune regulation in the lung. *Semin. Immunol.* 2005; 17: 295–303.
6. *Hasegawa M., Fujimoto M., Hamaguchi Y. et al.* Use of serum Clara cell 16-kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (5): 877–884.
7. *Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D. et al.* Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. *Thorax* 2008; 63 (12): 1058–1063.
8. *Davies D.E., Wicks J., Powell R.M. et al.* Airway remodeling in asthma: new insights. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (2): 215–225.
9. *Cunningham R., Mahon B.P.* The immunological role of respiratory tract epithelium. *Mod. Aspects Immunobiol.* 2001; 1 (5): 204–209.
10. *Warburton D., Schwarz M., Tefft D. et al.* The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech. Dev.* 2000; 92: 55–81.
11. *Agrawal D.K., Shao Z.* Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10 (1): 39–48.
12. *Lambrecht B.N., Hammad H.* The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010; 376 (9743): 835–843.
13. *Oettgen H.C., Geha R.S.* IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (3): 429–440.
14. *Krishnamoorthy N., Oriss T.B., Paglia M. et al.* Activation of c-Kit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. *Nature Med.* 2008; 14: 565–573.
15. *Tan A.M., Chen H.C., Pochard P. et al.* TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *J. Immunol.* 2010; 184 (7): 3535–3544.
16. *Ritz S.A., Stampfli M.R., Davies D.E. et al.* On the generation of allergic airway diseases: from GM-CSF to Kyoto. *Trends Immunol.* 2002; 23: 396–402.
17. *Kisic A., Sutanto E.N., Stevens P.T.* Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 1110–1118.
18. *Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y.* Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int. – J. Wld Allergy Org.* 2007; 19: 178–184.
19. *Poynter M.E., Irvin C.G., Janssen-Heininger Y.M.* A prominent role for airway epithelial NF-kappa B activation in lipopolysaccharide-induced airway inflammation. *J. Immunol.* 2003; 170 (12): 6257–6265.
20. *Skerrett S.J., Liggitt H.D., Hajjar A.M. et al.* Respiratory epithelial cells regulate lung inflammation in response to inhaled endotoxin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287 (1): L143–L152.
21. *Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H.* TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 125.
22. *Iwamura C., Nakayama T.* Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (1): 7–13.
23. *Phipps S., Lam C.E., Kaiko G.E. et al.* Toll/IL-1 signaling is critical for house dust mite-specific helper T cell type 2 and type 17 responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (10): 883–893.
24. *Trompette A., Divanovic S., Visintin A. et al.* Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009; 457: 585–588.
25. *Hammad H., Chieppa M., Perros F. et al.* House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nature Med.* 2009; 15: 410–416.
26. *Holtzman M.J., Morton J.D., Shornick L.P.* Immunity, inflammation, and remodeling in the airway epithelial barrier: epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 19–46.
27. *Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F.* Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (6): 937–947.
28. *Wegmann M., Fehrenbach H., Fehrenbach A. et al.* Involvement of distal airways in a chronic model of experimental asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 1263–1271.

29. Takizawa H. Bronchial epithelial cells in allergic reactions. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4 (3): 305–311.
30. Tai H.Y., Tam M.F., Chou H. Pen ch 13 allergen induces secretion of mediators and degradation of occludin protein of human lung epithelial cells. *Allergy* 2006; 61: 382–388.
31. Чучалин А. Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2: 199–226.
32. Descalzi D., Folli C. Современные представления о процессах ремоделирования стенок дыхательных путей. *Allergy Clin. Immunol. Int. – J. Wld Allergy Org. Russ. Ed., пер.с. англ., 2/2, 2007.* 6–10.
33. Pohunek P., Warner J.O., Turzikova J. et al. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 43–51.
34. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4 (6): 419–429.
35. Xia Y., Schneyer A.L. The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function. *J. Endocrinol.* 2009; 202: 1–12.
36. Ota F., Maeshima A., Yamashita S. et al. Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2003; 48: 2442–2449.
37. Jones K.L., de Kretser D.M., Patella S. et al. Activin A and follistatin in systemic inflammation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 225: 119–125.
38. Ogawa K., Funaba M., Chen Y. et al. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages. *J. Immunol.* 2006; 177: 6787–6794.
39. Cho S.H., Yao Z., Wang S.W. et al. Regulation of activin A expression in mast cells and asthma: its effect on the proliferation of human airway smooth muscle cells. *J. Immunol.* 2003; 170: 4045–4052.
40. Karagiannidis C., Hense G., Martin C. et al. Activin A is an acute allergen-responsive cytokine and provides a link to TGFbeta-mediated airway remodeling in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 111–118.
41. Hardy C.L., O'Connor A.E., Yao J. et al. Follistatin is a candidate endogenous negative regulator of activin A in experimental allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 941–950.
42. Semitekolou M., Alissafi T., Aggelakopoulou M. et al. Activin-A induces regulatory T cells that suppress T helper cell immune responses and protect from allergic airway disease. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1769–1785.
43. Chen Y., Wu H., Winnall W.R. et al. Tumour necrosis factor- α stimulates human neutrophils to release preformed activin A. *Immunol. Cell Biol.* 2011; 89 (8): 889–896.

Информация об авторах

Конищева Анна Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики; тел. / факс: (495) 917-20-26; e-mail: ankon81@list.ru

Гервазиева Валентина Борисовна – д. м. н., проф., зав. лабораторией аллергодиагностики; тел. / факс: (495) 917-20-26; e-mail: vbger@mail.ru
Лаврентьева Екатерина Евгеньевна – аспирант лаборатории аллергодиагностики; тел. / факс: (495) 917-20-26; e-mail: ankon81@list.ru

Поступила 05.05.12
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.248-092