

И.А.Деев, А.Э.Сазонов, Л.М.Огородова

Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск

I.A.Deey, A.E.Sazonov, L.M.Ogorodova

Molecular and genetic mechanisms of eosinophil apoptosis in childhood asthma

Summary

Expression of mRNA apoptosis effectors, antagonists (bcl-2), prodeath protein (bax) and matrix activity of IL-5 in peripheral blood eosinophils were evaluated in children with asthma before and after therapy. Expression of bcl-2 was not revealed in peripheral blood eosinophils of healthy children, however increased expression of IL-5 gene mRNA and increased bcl-2 activity were found in children with asthma. After the course of basis therapy in asthma children, activity of antiapoptotic effectors of bcl-2 family decreased and mRNA expression of proapoptotic factors increased. These modifications were associated with improvement in asthma symptoms and functional parameters.

Резюме

Исследовали экспрессию мРНК эффекторов апоптоза, антагонистов (bcl-2), агонистов клеточной гибели (bax), матричную активность гена ИЛ-5 и p53 в эозинофилах периферической крови детей, больных бронхиальной астмой, до и после лечения. У всех пациентов, включенных в исследование ($n = 90$) установлено нарушение молекулярных механизмов регуляции программируемой гибели эозинофилов за счет значимо высокой экспрессии мРНК антиапоптотических эффекторов (bcl-2, ИЛ-5) и низкой активности генов проапоптотических факторов (bax, p53). Назначение противовоспалительной базисной терапии (продолжительность лечебного периода 6 мес.) было ассоциировано с восстановлением активности генов агонистов (bax, p53) апоптоза и снижением экспрессии супрессоров (bcl-2, ИЛ-5) программируемой гибели у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой. При тяжелой форме заболевания активность мРНК генов проапоптотической направленности по окончании лечебного периода оставалась низкой, что было ассоциировано с сохраняющимися у этих больных нарушениями клинико-функциональных параметров заболевания.

На современном этапе развития медицинской науки особое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов формирования болезни. Основой клинических проявлений и функциональных изменений при бронхиальной астме (БА) является персистирующее воспаление дыхательных путей. Известно, что воспалительная активность при БА обусловлена эозинофильной инфильтрацией слизистой бронхов [1, 2]. Накопление эозинофилов в очагах воспаления зависит от ряда факторов: селективной адгезии, миграции, а также повышения жизнеспособности в ответ на воздействие факторов роста (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6) [3–5]. В нормальных условиях для ограничения воспаления реализуется генетически-опосредованная программа клеточной гибели, благодаря чему эозинофилы элиминируются путем апоптоза. Отмечено, что при БА имеет место нарушение молекулярных механизмов регуляции клеточной смерти, что обусловлено увеличением активности генов внешних модуляторов апоптоза (ИЛ-5) в очаге воспаления. Преобладание матричной активности супрессорных генов — регуляторов апоптоза приводит к увеличению продолжительности жизни эозинофилов, что способствует формированию эозинофильной инфильтрации в бронхах при БА [5–7]. В связи с этим апоптотическая гибель эозинофилов может рассматриваться как ключевой меха-

низм ограничения воспалительного процесса — генетический контроль формирования воспаления.

Важнейшими внутриклеточными эффекторами апоптоза являются протоонкогены, такие как bcl-2, bcl-xL, bcl-w (супрессоры) и bax, bcl-xS, bak (агонисты). Также апоптоз-ингибирующее действие описано у ИЛ-5 [8]. Следует отметить, что ключевым регулятором пролиферативной и апоптотической активности в клетке является продукт гена p53, который относится к транскрипционным факторам и способен активировать проапоптотические гены и подавлять активность антиапоптотических эффекторов [5]. Весьма интересным представляется изучение формирования и поддержания персистирующего воспаления при БА у детей с позиции апоптоза эозинофилов и молекулярно-генетических механизмов регуляции программируемой гибели.

Цель данного исследования — установить нарушения молекулярно-генетических механизмов регуляции апоптоза эозинофилов при БА у детей в зависимости от тяжести и периода заболевания.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное исследование в параллельных группах с анализом экспрессии мРНК

внутриклеточных регуляторов апоптоза (*bcl-2*, *bax*) в эозинофилах периферической крови (ЭПК) больных БА до и после базисной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами (иКС). Дополнительно оценивалась экспрессия гена внеклеточного модулятора программируемой клеточной гибели эозинофилов ИЛ-5, а также внутриклеточного эффектора p53.

Под наблюдением находилось 90 детей (48 девочек и 42 мальчика), больных легкой персистирующей (20), среднетяжелой (20) и тяжелой (50) БА в возрасте от 7 до 16 лет. За время наблюдения пациенты четырежды посетили клинику: визит 0 (подписание информированного согласия, период наблюдения, оценка пиковой скорости выдоха — ПСВ); 1-й визит был спланирован через 14 ± 3 дня с момента визита 0 (включение в исследование, оценка клинико-функциональных параметров, назначение терапии, взятие крови для исследования экспрессии мРНК регуляторов апоптоза); 2-й визит выполнялся через 3 мес. ± 3 дня от 1-го визита (оценивались клинико-функциональные параметры); 3-й визит проводился через 6 мес. ± 3 дня от 1-го визита и являлся окончанием лечебного периода (процедуры, аналогичные проводимым во время 1-го визита).

В группу контроля вошли практически здоровые дети в возрасте от 7 до 16 лет, которые на момент включения не имели аллергических заболеваний и гельминтных инвазий, с отрицательными результатами кожных аллергопроб, уровнем IgE в сыворотке крови менее 100 МЕ/мл, стандартными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) и результатами теста с метахолином $PC_{20} > 8$ мг/мл. В исследуемую группу включены амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте 7–16 лет, соответствующие следующим критериям: наличие ранее подтвержденного диагноза легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА (GINA, 2002 г.) [9]; положительный результат метахолинового теста на момент включения ($PC_{20} \leq 8$ мг/мл); неконтролируемое течение заболевания.

Оценка ПСВ — пикфлоуметрия (ПФМ) — проводилась посредством пикфлоуметров *Mini Write*. В течение 2 нед. исследовали ПСВ, ФВД на аппарате *MasterScope* (Jaeger, Германия), обратимость объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) (по стандартной методике с использованием салбутамола сульфата в дозе 200 мкг через спейсер), уровень бронхиальной гиперреактивности (БГР) к метахолину с помощью аппарата *MasterScope* и небулайзера *APS pro* (Jaeger, Германия), выполняли кожные аллергопробы (КАП) аллергенами производства Ставропольского ФГУП "Аллерген", выявляли уровень IgE в сыворотке крови методом ИФА.

Спирометрия, определение БГР к метахолину, а также исследование уровня про- и антиапоптотических факторов и экспрессии мРНК ИЛ-5 проводились как при включении пациента в исследование, так и во время 3-го визита. Всем обследуемым после 1-го визита в качестве симптоматической терапии

был назначен салбутамола сульфат 100 мкг по требованию, а в качестве базисной терапии — флутиказона пропионат (ФП) в суточной дозе 100, 250 и 500 мкг (при легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА соответственно). Пациенты со среднетяжелой и тяжелой астмой применяли ФП с β_2 -агонистом пролонгированного действия сальметеролом в суточной дозе 50 мкг. Данная терапия использовалась в течение 6 мес.

Для оценки эффективности лечения служили критерии контролируемого течения БА по *E. Bateman* (полный контроль) [1], как показано в таблице. Для оценки про- и антиапоптотических факторов эозинофилы выделяли из гепаринизированной периферической крови. Затем выделенные клетки концентрировали в градиенте плотности [10, 11]. Тотальную РНК выделяли с помощью набора TRIZOL™ (*GibcoBRL, Life Technologies*). ПолиА-РНК получали на колонках с олиго-dT целлюлозой (ICN, США) и проводили обратную транскрипцию набором "Ревверта" ("ПЦР-сервис", г. Москва) в течение 1 ч при 37 °С; кДНК амплифицировали с праймерами, синтезированными на ДНК-синтезаторе ASM 800, специфичными для:

Bcl-2 (5' - GATGTCCAGCCAGCTGCACCTG;
3' - CACAAAGGCATCCCAGCCTCC),
bax (5' - GGACCCGGTGCCTCAGGA;
3' - CAAAGATGGTCACGGTCTGC),
Bcl-xS/L (5' - TTGGACAATGGACTGGTTGA;
3' - GTAGAGTGGATGGTCACTG),
ИЛ-5 (5' - ATGCGCCTTTGCACTAATGGC;
3' - GCAAATTGCACGATCTGAC),
P53 (5' - CGACACTGCGTGAATGAA;
3' - GCTGTGACGCACTTACTT),
ГАФДГ (5' - GAAGCTCACTGGCATGGCCTTCC;
3' - CATGTGGGCCATGAGGTCCA).

Участок гена глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа (ГАФД) использовали как положительный контроль экспрессии мРНК. Показатели экспрессии выражали в % относительно активности ГАФД, которая принималась за 100 %. Детекцию продуктов амплификации проводили в 1,2%-ном агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Для оценки специфичности продуктов амплификации использовали "nested-ПЦР".

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа Пирсона. Значения $p < 0,05$ принимались как достоверные различия.

Результаты

На фоне базисной противовоспалительной терапии у всех пациентов наблюдалась положительная клинико-функциональная динамика заболевания. Так, контролируемое течение БА достигнуто у всех больных с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой. В группе детей с тяжелой БА контроля достигли только 42 пациента, а у 8 детей из этой группы

Таблица

Сравнительная характеристика соответствия критериям контролируемой астмы по E.Bateman [1] до начала (числитель) и после окончания терапии (знаменатель)

Критерии эффективности	Легкая персистирующая БА	Средне-тяжелая БА	Тяжелая БА (контролируемая)	Тяжелая БА (неконтролируемая)	Полный контроль
Дневные симптомы	2,7 ± 0,02 / 0	4,2 ± 0,63 / 0	5,3 ± 0,74 / 0	5,9 ± 0,68 / 1,1 ± 0,18	0
Ночные симптомы	1,2 ± 0,14 / 0	2,3 ± 0,37 / 0	3,2 ± 0,45 / 0	3,8 ± 0,46 / 1,8 ± 0,36	0
ПСВ, %	89,6 ± 14,34 / 105,1 ± 21,02	86,4 ± 12,96 / 100,2 ± 19,04	81,2 ± 13,80 / 92,5 ± 18,50	80,1 ± 13,61 / 91,4 ± 18,28	> 85
Потребность в бронхолитиках	1,8 ± 0,23 / 0	2,8 ± 0,39 / 0	4,7 ± 0,75 / 1,9 ± 0,30	5,2 ± 0,63 / 2,3 ± 0,08	0
Обострения	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0
Нежелательные реакции лекарственных средств	0	0	0	0	0
Обращение за неотложной помощью	0 / 0	0 / 0	0,6 ± 0,12 / 0	0,9 ± 0,17 / 0	0
Суточная лабильность бронхов, %	21,6 ± 3,02 / 7,2 ± 1,44	24,3 ± 3,11 / 8,6 ± 1,29	25,4 ± 2,78 / 11,6 ± 1,67	26,5 ± 2,96 / 19,8 ± 3,96	< 20

течение оставалось неконтролируемым по таким параметрам, как ночные симптомы и потребность в бронхолитиках.

Через 6 мес. стандартного лечения у пациентов с легкой астмой прирост ОФВ₁ составил 15,5 ± 0,9 %, а показатель 20%-ного падения ОФВ₁ (PC₂₀) повысился с 1,6 до 9,96 мг/мл. У больных среднетяжелой БА к окончанию лечебного периода ОФВ₁ увеличился на 13,6 ± 1,3 %, а PC₂₀ в метахолиновом тесте определялось на уровне 7,09 мг/мл (исходно — 0,93 мг/мл). Увеличение ОФВ₁ у пациентов с тяжелой астмой составило 11,2 ± 1,2 %, а PC₂₀ — 5,67 мг/мл, в то время как исходно этот показатель был 0,65 мг/мл (рис. 1). Стоит отметить, что по окончании лечебного периода ОФВ₁ и PC₂₀ у больных легкой и среднетяжелой астмой были сопоставимы с контрольными значениями.

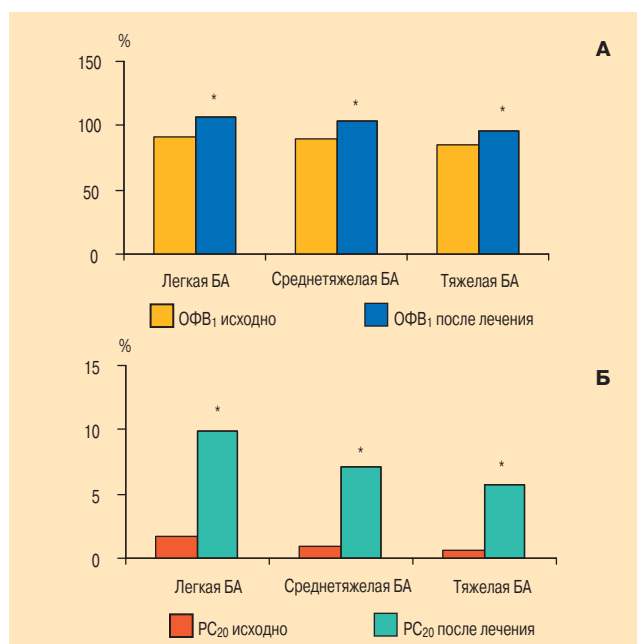


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ (А) и PC₂₀ (Б) на фоне лечения
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Отсутствие контроля у части пациентов с тяжелой БА, вероятно, связано с некоторыми особенностями механизмов формирования персистирующего эозинофильного воспаления респираторного тракта. В связи с этим в работе проведена оценка механизмов программируемой гибели эозинофилов периферической крови путем анализа экспрессии мРНК генов про- и антиапоптотических эффекторов.

В эозинофилах периферической крови здоровых пациентов установлена высокая матричная активность генов — агонистов апоптоза (bax, p53), при этом экспрессия мРНК антиапоптотических эффекторов семейства bcl-2 не была зарегистрирована. Напротив, в эозинофилах больных БА обнаружен высокий уровень матричной активности гена bcl-2 и наряду с этим низкая экспрессия мРНК bax и p53. Таким образом, при БА наблюдается нарушение программируемой гибели ЭПК за счет диссоциации про- и антиапоптотических эффекторов, что приводит к персистенции воспаления и ассоциировано с характерными клинико-функциональными проявлениями заболевания.

Каков механизм этих нарушений? Согласно данным последних исследований, важным внеклеточным регулятором апоптоза ЭПК является ИЛ-5 [12]. В результате обследования пациентов установлено достоверное повышение уровня ИЛ-5 при БА в сравнении с показателями группы контроля при $p = 0,012$ (рис. 2). Зарегистрировано также повышение активности гена ИЛ-5 в ЭПК, уровень мРНК которого оказался в 1,7 раза выше в группе больных астмой по сравнению с контрольной. Причем показатели мРНК гена ИЛ-5 у детей, больных БА, прямо коррелировали с уровнем экспрессии гена антиапоптотического эффектора bcl-2 ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Эти результаты позволяют предположить, что изменение активности некоторых внутриклеточных и внеклеточных эффекторов апоптоза у больных БА может быть причиной нарушения механизмов программируемой гибели эозинофилов.

Несколько выявленные механизмы воспаления взаимосвязаны с клиническими проявлениями

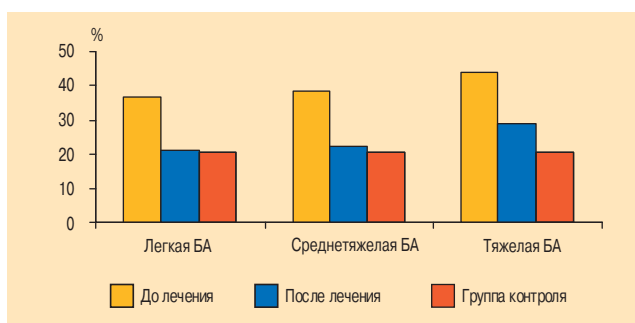


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-5 на фоне базисной терапии БА
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

болезни и насколько они обратимы? Для ответа на этот вопрос проведен анализ основных маркеров апоптоза у больных на фоне базисной противовоспалительной терапии. Установлено, что у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой БА наблюдается статистически достоверное снижение уровня мРНК антиапоптотического эффектора *bcl-2* по сравнению с исходными данными. При тяжелой БА снижение экспрессии гена *bcl-2* на фоне лечения также имело место, но изменение уровня мРНК не достигло статистической значимости (рис. 3). Одновременно зарегистрировано значительное снижение уровня ИЛ-5 по окончании лечебного периода у пациентов всех групп (рис. 2). Матричная активность гена ИЛ-5 относительно исходных значений достоверно снижалась ($p = 0,027$) через 6 мес. применения базисной терапии у всех детей, больных БА, однако при тяжелой астме этот показатель на момент 3-го визита оставался значимо выше контроля ($p = 0,031$), как показано на рис. 4. Что касается динамики мРНК генов проапоптотических факторов, следует отметить выраженное увеличение уровня *baх*, но лишь в группах больных легкой и среднетяжелой БА. У пациентов, страдающих тяжелой БА, заметного увеличения экспрессии мРНК *baх* по окончании лечебного периода не отмечалось (рис. 5).

Таким образом, экспрессия генов про- и антиапоптотических эффекторов в ЭПК больных легкой и среднетяжелой БА изменяется достаточно динамично. Восстановление механизмов апоптоза в этих группах ассоциировано с достижением контроля над

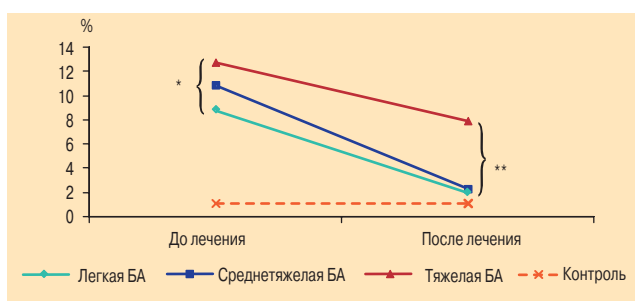


Рис. 3. Динамика экспрессии мРНК *bcl-2* на фоне базисной терапии БА
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

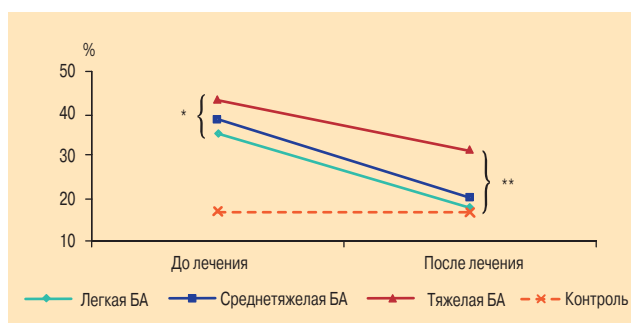


Рис. 4. Динамика экспрессии мРНК ИЛ-5 у детей с БА до и после лечения
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

астмой, когда клинко-функциональные проявления заболевания отсутствуют. Однако это утверждение не касается тяжелой БА — в данной группе больных необратимость нарушений программируемой гибели ЭПК ассоциирована с сохраняющимися патофизиологическими проявлениями болезни, повышенным уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ-5, БГР) и неконтролируемым течением БА.

В целом прослеживается взаимосвязь персистенции воспаления в дыхательных путях у больных БА, что характеризуется увеличением уровня ИЛ-5 в сыворотке крови и нарушением программируемой гибели эозинофилов. Важную роль в регуляции активности генов, контролирующих воспаление, играют транскрипционные факторы. В данном исследовании изучена динамика экспрессии гена *p53*. Исходная матричная активность гена *p53* в эозинофилах у всех детей, страдающих БА, была снижена по сравнению с группой контроля (рис. 6). На фоне лечения матричная активность гена *p53* (агонист апоптоза) повышалась только у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой БА, при этом данный показатель у больных тяжелой астмой по окончании лечебного периода значимо уменьшился ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением (рис. 6).

Обсуждение

Известно, что чувствительность клеток к апоптотическим сигналам определяется соотношением агонистов и антагонистов клеточной гибели и их

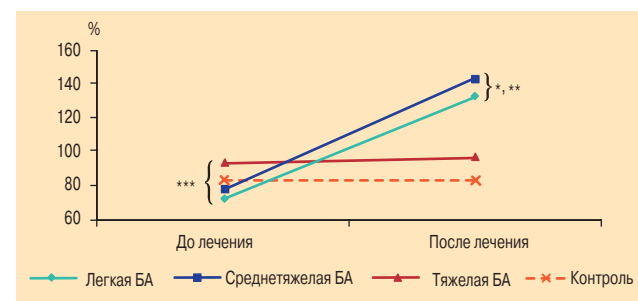


Рис. 5. Динамика экспрессии мРНК *baх* на фоне базисной терапии БА
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля; ** — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; *** — $p > 0,05$ по сравнению с группой контроля на момент включения.

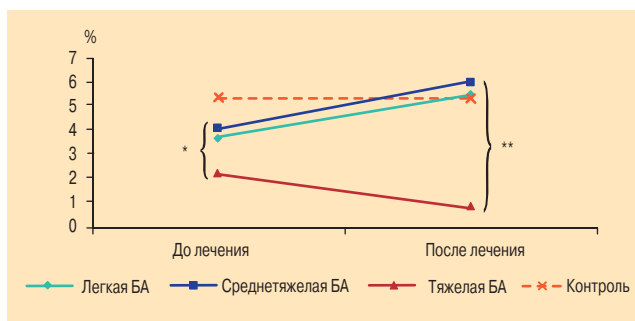


Рис. 6. Динамика экспрессии мРНК p53 на фоне базисной терапии БА

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

последующим взаимодействием через гомо- и гетеродимеризацию. Высокая экспрессия гена проапоптотической направленности *bax*, стимулирующего апоптоз, с превалированием *bcl-2* защищает клетки от гибели, удлиняя продолжительность их жизни [13–15]. Оценивая полученные результаты, следует отметить, что экспрессия мРНК *bcl-2* определялась лишь в эозинофилах пациентов, больных БА, и эффективно снижалась при использовании противовоспалительной терапии у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой, но не в группе больных тяжелой БА.

Учитывая обнаруженную корреляционную зависимость между содержанием мРНК гена *bcl-2* и мРНК гена ИЛ-5 наряду с относительно высоким уровнем мРНК *bax* в ЭПК больных БА, можно предположить, что антиапоптотический эффект ИЛ-5 реализуется не только через механизм активации *bcl-2*, но и, вероятно, связан с эффектами других членов *bcl-2*-семейства, такими как *bcl-xL*, *bcl-w*, *bag-1* или *Mcl-1* [4, 8].

Значительное снижение мРНК гена p53 после проведенного лечения в группе больных с тяжелой

БА, вероятно, может стать причиной еще более активной экспрессии генов провоспалительных цитокинов и, следовательно, более высокой потребности в ИКС (снижение "чувствительности" к адекватным дозам ИКС) у этих больных.

Как показано в предыдущих наших исследованиях, у пациентов с тяжелой БА (с неконтролируемым течением) не отмечается укорочение продолжительности жизни эозинофилов как до начала, так и после окончания терапии [16]. В то же время на протяжении всего лечебного периода регистрируются симптомы БА и сохраняется высокий уровень БГР. Это является свидетельством значимых стабильных нарушений молекулярно-генетических механизмов регуляции программируемой гибели эозинофилов при данной форме заболевания.

Согласно современной концепции гибели клеток программа смерти может быть представлена как апоптозом, так и некрозом [5, 7]. В случае реализации программируемой гибели клетка погибает путем апоптоза (фрагментация клетки и поглощение ее остатков макрофагами), или, напротив, при нарушении программы апоптоза увеличивается продолжительность жизни клеточных элементов, происходит "старение" клетки и ее разрушение, что сопровождается выделением медиаторов воспаления, оказывающих гистопатический эффект [10, 16].

Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что снижение активности апоптотической гибели эозинофилов вследствие экспрессии антиапоптотических факторов и мРНК гена ИЛ-5 при БА ведет к увеличению доли эозинофилов, гибнущих по некротическому пути. Это, вероятно, обуславливает персистирование хронического воспаления респираторного

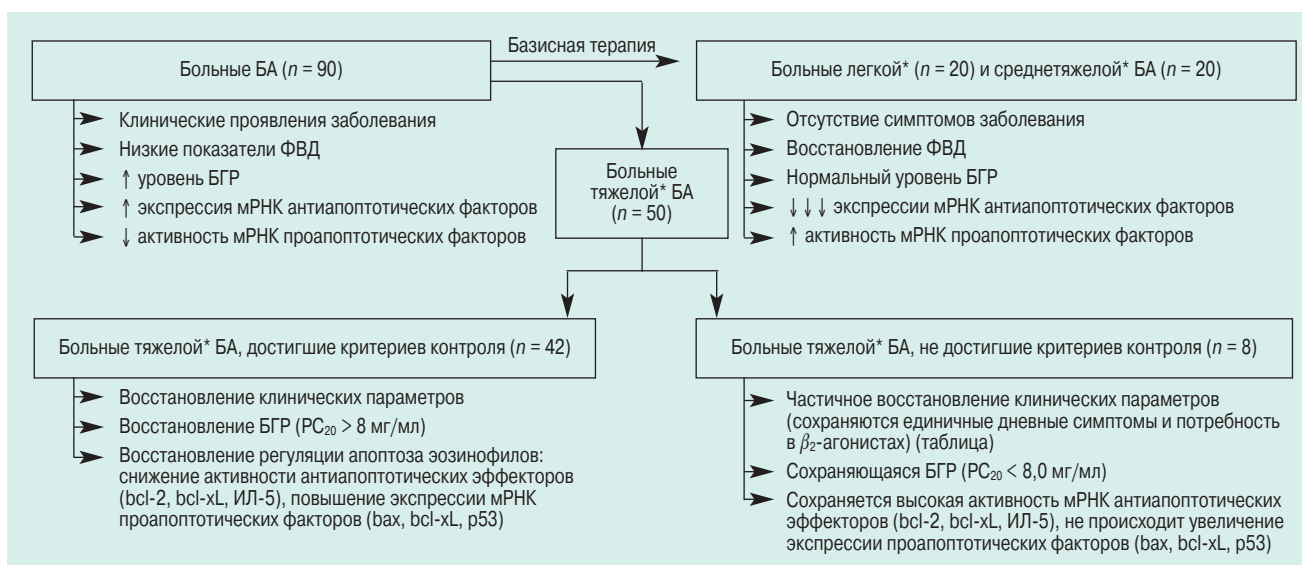


Рис. 7. Динамика клиническо-функциональных параметров, про- и антиапоптотических факторов эозинофилов на фоне терапии БА у детей
Примечание: * — объем терапии на протяжении лечебного периода (6 мес.) для детей, больных легкой БА — 100 мкг ФП (монотерапия), среднетяжелой БА — 250 мкг по ФП (комбинация ФП + сальметерол), тяжелой БА — 500 мкг по ФП (комбинация ФП + сальметерол)

тракта, что приводит к формированию характерных для БА симптомов. Не исключено, что подобный сдвиг в системе внутриклеточных модуляторов апоптоза вносит существенный вклад в патогенез БА. Назначение адекватной противовоспалительной терапии восстанавливает механизмы регуляции системы апоптоза, по крайней мере при легкой персистирующей и среднетяжелой БА, что уменьшает выраженность клинико-функциональных проявлений болезни (рис. 7).

Литература

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Изд. дом "Русский врач"; 2006.
2. Невзорова В.А., Суворенко Т.Н., Коновалова Е.Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме. Терапевтический архив 2001; 12: 92–96.
3. Огородова Л.М. Тяжелая бронхиальная астма у детей. Consilium medicum 2001; 3 (9): 28–37.
4. Dewson G., Cohen G.M., Wardlaw A.J. Interleukin-5 inhibits translocation of BAX to the mitochondria, cytochrome release, and activation of caspases in human eosinophils. Blood 2001; 98 (7): 2239–2247.
5. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Экспрессия интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой. Бюл. exper. биол. 2003; 4: 433–440.
6. Dziedziczko A., Palgan K. Eosinophil apoptosis and asthma. Pol. Merkuriusz Lek. 2004; 17 (97): 73–75.
7. Fine A., Janssen-Heininger Y., Soultanakis R.P. et al. Apoptosis in lung pathophysiology. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2000; 279 (3): 423–427.
8. Yamaguchi Y., Suda T., Ohta S. et al. Analysis of the survival of mature eosinophils: interleukin-5 prevents apoptosis in mature human eosinophils. Blood 1991; 78: 2542–2547.
9. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — 2002. — Режим доступа: www.ginasthma.com.
10. Simon H.U. Targeting apoptosis in the control of inflammation. Eur. Respir. J. 2003; 44 (suppl.): 20–21.
11. Dewson G., Walsh G.M., Wardlaw A.J. Expression of bcl-2 and its homologues in human eosinophils: modulation by interleukin-5. Am. J. Respir. Cell Molecular Biol. 1999; 20: 778–783.
12. Огородова Л.М., Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Каплевич Л.В. Интерлейкин-5 и бронхиальная астма. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 2006.
13. Oltvai Z.N., Millman C.L., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimerises in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. Cell 1993; 74: 609–619.
14. Rosse T., Olivier R., Monney L. et al. Bcl-2 prolongs cell survival after Bax-induced release of cytochrome C. Nature 1998; 391: 496–499.
15. Tsujimoto Y. Cell death regulation by the BCL-2 protein family in the mitochondria. J. Cell Physiol. 2003; 195 (2): 158–167.
16. Огородова Л.М., Деев И.А., Никитина Л.Ю. и др. Динамика антиапоптотических факторов эозинофилов периферической крови у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне различных фармакотерапевтических режимов. Рос. аллергол. журн. 2005; 6: 22–31.

Поступила 05.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-07:616.155.35-092