

Э.Х.Анаев, А.Л.Черняев, А.Р.Татарский, Л.М.Воронина

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Исследованиями последних лет было показано, что эозинофилы являются одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, в частности при бронхиальной астме (БА) [7,16,39,47]. Эозинофильные гранулы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые по данным ряда авторов могут повреждать эпителиальные клетки бронхов, вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов [34,54].

Эозинофилы были обнаружены Jones в 1846 г. [42] и повторно открыты Ehrlich в 1879 г. [23]. В 1922 г. Ellis [24] описал эозинофилию крови и тканей у больных с БА. В классической статье по патологии астмы Huber и Koessler [41] обратили особое внимание на массивную эозинофилию крови и ткани легких больных, умирающих на высоте астматического статуса. Этот феномен произвел на них такое впечатление, что они писали: "Совпадение эозинофилии мокроты и крови у одного и того же индивидуума, по-видимому, является патогномоничным симптомом астматического состояния", и, "эта тканевая эозинофилия является феноменом, имеющим далеко идущие последствия, который, по нашему мнению, если будет понят полностью, бесспорно намного облегчит выяснение патогенеза астмы". В 30-х годах XX в. Kallos и Kallos [43] отметили выраженную бронхиальную эозинофилию сенсibilизированных морских свинок, которым вводили аэрозоль антигена, и наблюдаемую у умерших от БА людей [43].

Начиная с этого времени изучение эозинофилов и БА идет в неразрывной связи. Роль эозинофилов в патогенезе БА все еще остается неясной. Противоречивы результаты корреляционной зависимости между эозинофилией ткани легких, крови, мокроты и бронхоальвеолярных смывов (БАС) [7,8]. Установление такой зависимости между эозинофилией ткани легких, крови, мокроты и жидкостью бронхоальвеолярного пространства в разные периоды течения БА, а также при использовании лекарственных средств позволит улучшить диагностику и контролировать эффективность лечения этого заболевания. Цель данного обзора литературы — освятить последние достижения по исследованию структуры и функции эозинофилов, обсудить их роль в патогенезе БА и в процессе лечения.

Эозинофилы составляют от 1 до 4% лейкоцитов, видимых в нормальном мазке крови. В абсолютных числах за норму принято от 120 до 350 эозинофилов в 1 мм^3 . Однако число эозинофилов у здоровых людей имеет тенденцию варьировать. Более того, отмечается определенный суточный ритм с максимумом, приходящимся на ночные часы, а минимумом — на утренние [1].

При светооптическом исследовании диаметр эозинофилов составляет 12—17 мкм. Их ядра, как правило, состоят из двух долек, которые бывают связаны нитью; ядерными красителями окрашиваются менее интенсивно, чем в других лейкоцитах. Контур эозинофилов несколько неровные из-за редких псевдоподий. В цитоплазме много характерных крупных сильно преломляющих свет гранул, которые, как правило, имеют красный или оранжевый цвет. На слабоокрашенных мазках их цвет может быть ближе к розовому или грязно-синему. Даже в плохоокрашенных мазках их можно отличить от гранул нейтрофилов, так как они более многочисленны — кажется, что клетки набиты ими, а также и потому, что эти гранулы отчетливо крупнее и сильнее преломляют свет.

При электронно-микроскопическом исследовании в двудольчатых ядрах эозинофилов конденсированный хроматин распределен по периферии, в цитоплазме их обнаружено до 200 специфических гранул на клетку [77]. Эти овальные, окруженные мембраной гранулы длиной 0,5—1,5 мкм и шириной 0,3—1 мкм. В незрелых эозинофилах они состоят из гомогенного материала значительной плотности. В зрелых эозинофилах некоторые гранулы все еще содержат в своих центральных частях плотные тельца кристаллической структуры, часто имеющие форму неправильных прямоугольников, иногда занимающих больше половины гранулы. Гранулы содержат большое количество основных протеинов [34,58], а также ферментов, обнаруживаемых в азурофильных гранулах нейтрофилов. Поэтому считают, что в эозинофилах специфические гранулы являются лизосомами. В цитоплазме обнаружены также мелкие округлые гранулы диаметром 0,1—0,5 мкм. Они гомогенны по структуре и содержат основную долю арилсульфатазы В и кислой фосфатазы клеток [57]. Аппарат Гольджи и митохондрии — единственные органеллы, обнаруживаемые в эозинофилах.

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10—12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3—4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 3—8 часов). Затем, подобно нейтрофилам, они покидают кровяное русло и уходят в ткани, главным образом в легкие и желудочно-кишечный тракт. Таким образом, эозинофилы являются прежде всего тканевыми клетками, что затрудняет изучение их функциональных особенностей. На один циркулирующий эозинофил приходится примерно 5—200 эозинофилов в костном мозге и 100 — в тканях [63]. Уровень циркулирующих эозинофилов зависит от суточного ритма секреции гидрокортизона [1].



Рис.1. Постмитотическая дифференциация эозинофилов.

Эозинофилы, как и другие полиморфноядерные лейкоциты, происходят из единой стволовой клетки костного мозга под влиянием интерлейкина-2, -3 (ИЛ-2, ИЛ-3), ИЛ-5 и колонистимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов (ГМ-КСФ) — рис. 1 [39].

Характерное включение эозинофилом красных красок, таких как эозин, является результатом содержания высокоосновных белков, хранящихся в секреторных гранулах. Пять из них выделены и подробно описаны.

Большой основной протеин (БОП) получил свое название потому, что составляет до 55% от остальных протеинов, содержащихся в гранулах, и занимает сердцевину кристаллоидов больших гранул [26]. БОП также был обнаружен в секреторных гранулах базофилов, но в меньших количествах. БОП — высокоосновной белок с $pH=10,9$. БОП человеческого эозинофила имеет молекулярный вес около 10 кД [73] и включает 117 аминокислот с 9 полуцистеинами как с гидрофильными, так и с гидрофобными доменами. Основность БОП связана с большим количеством аргининовых остатков. Значительное число сульфгидрильных групп придает этой молекуле склонность прилипать к поверхности [72]. Эти качества делают его похожим на белки различных животных ядов (токсины змеиного яда) и компоненты компонента [28,71], что предполагает сходство их действия. БОП обладает свойством полимеризации и агрегации, что обуславливает его цитотоксичность к различным типам животных клеток. Кроме того, БОП токсичен для *Schistosoma mansoni* [9] и некоторых других паразитов *in vitro*, включая личинки *Trichinella spiralis*, амастиготы и эвимастиготы *Tripanosoma cruzi*. С помощью кроличьих поликлональных антител против человеческого БОП было показано, что большие количества этого эозинофильного продукта были обнаружены в подслизистом слое, эпителии и слизи просвета дыхательных путей у больных, умерших во время астматического приступа [39]. Было также выявлено, что БОП является цитотоксичным для бронхиального эпителия человека [28] и морской свинки [76], вызывая повреждение эпителиального покрова бронхов [61]. Способность БОП повреждать эпителий бронхов зависит от дозы и продолжительности действия. Считают, что деструкция и десквамация бронхиального эпителия может привести к развитию бронхиальной гиперреактивности. Было показано, что повышенная концентрация БОП в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) может иметь диагностическое значение для оценки тяжести БА [28,71]. При этом содержание БОП коррелирует с количеством эозинофилов в этих субстратах и активностью заболевания. Методом иммунофлюоресценции были зафиксированы экстрацеллюлярные депозиты БОП в зонах повреждения бронхиального эпителия, в слизистых пробках и в легких больных, умерших от астмы во время приступа [7,18]. Эта субстанция участвует в дегрануляции базофилов и тучных клеток человека [54]. БОП также может необратимо связываться с C4b3b на поверхности эритроцитов и за счет этого взаимодействия путем коагуляции ингибирует свертывание цельной крови [32].

Эозинофильный катионный протеин (ЭКП) также высокоосновной ($pH>11,0$) и богатый аргинином белок. Он локализован в матриксе гранул эозинофилов. ЭКП существует в трех антигенно-зависимых формах с молекулярным весом от 18 до 21 кД. Его N-концевые остатки с 59 аминокислотами имеют тесную близкую гомологию с панкреатической рибонуклеазой человека. ЭКП синтезируется из депо гранул как однопепточный белок 22 кД, который затем переходит к 18—20 кД перед депонированием в гранулах. ЭКП содержит 2,5 моль цинка на моль белка. При секреции ЭКП подвергается структурным изменениям, которые могут быть обнаружены при использовании специфических моноклональных антител. Секретированная форма ЭКП обнаружена по периферии активированных эозинофилов в коже, желудочно-кишечном тракте, сердце и селезенке. ЭКП также, как и БОП, обладает цитотоксичностью к паразитам и к животным клеткам, включая эпителий бронхов, базофилы, тучные клетки и нейроны [34,39]. Кроме того, ЭКП вызывает ингибирование пролиферации лимфоцитов, индукцию ионных каналов в искусственных липосомах, антикоагуляцию через связывание фактора XI и ингибирование функции стрептокиназы и гепарина [39]. Бактерицидная ферментативная активность ЭКП не известна. Предполагается, что повреждение нервных клеток может играть роль в развитии бронхиальной гиперреактивности. При контакте с аллергеном у многих больных БА отмечается высокий рост ЭКП в сыворотке, сопряженный с уменьшением функции легких и параллельным падением содержания эозинофилов в крови. Пик ЭКП обычно регистрируется примерно через 15 мин после максимального снижения макс. скорости выдоха. У больных, у которых отмечается поздняя фаза астматической реакции, был зарегистрирован 10-кратный подъем концентрации ЭКП в лаважной жидкости. Это является доказательством, что

дегрануляция эозинофилов происходит во время поздней фазы астматической реакции [34].

Эозинофильная пероксидаза (ЭПО) — высокоосновной белок ($pH>11$). Она встречается в виде мономера с молекулярной массой 75 кД и димера с массой 150 кД. ЭПО обладает способностью к полимеризации и агрегации. Этим она отличается от миелопероксидазы [12]. Большинство свойств ЭПО зависит от его ферментативной природы. Она заметно ингибируется 3-амино-1,2,4-триазолом. Это означает, что ее можно исследовать в присутствии миелопероксидазы [56]. В присутствии H_2O_2 и галогенов ЭПО формирует с ними потенциальную цитотоксическую систему, эффективную против вирусов, бактерий, паразитов, грибов, опухолевых клеток пневмоцитов [2], вероятно, через образование гипогалогенной кислоты [10]. ЭПО может индуцировать дегрануляцию тучных клеток и разрушение фагоцитарных рецепторов на нейтрофилах, а также инактивировать лейкотриены [34]. Она также может привлекать макрофаги для более эффективного уничтожения микроорганизмов и связываться с поверхностью неопластических клеток, делая их восприимчивыми к опосредованному макрофагами цитолизу [39]. Высвобождение ЭПО из эозинофилов низкой плотности происходит при их инкубации с анти-IgE человека [46].

Эозинофильный нейротоксин (ЭН) получил свое название потому, что он вызывает характерные нейрологические изменения (феномен Гордона) с поражением мозжечка, моста и спинного мозга при инъекции в ликвор или головной мозг кроликов или морских свинок [31]. ЭН был очищен до гомогенности и было показано, что молекулярный вес его 17,4 кД. Структурная гомология ЭН с рибонуклеазами человека указывает на общегенетическое происхождение [31]. Этот белок имеет близкую гомологию с ЭКП. Хотя ЭН является цитотоксичным для шистомомы, он менее токсичен, чем ЭКП, при убивании личинок *Trichinella* [36]. ЭН не исследован в отношении его повреждающего действия на эпителиальные клетки человека.

Эозинофильный протеин X (ЭПХ) — основной белок с молекулярным весом 18 кД. Он также может индуцировать феномен Гордона (развитие атаксии и специфическую деструкцию клеток Пуркинье в мозжечке после инъекции в желудочки мозга гвинейских свинок) [34]. Молекулярные характеристики у ЭПХ и ЭН одинаковы. Предполагается, что ЭПХ и ЭН могут быть идентичны [69]. Повреждение периферических нервов в бронхах этими белками может привести к гиперреактивности, но роль ЭПХ и ЭН при астме остается неизученной [26].

Эозинофильная лизофосфолипаза (фосфолипаза В) — белок 17 кД, связан с мембранами базофилов и эозинофилов, и также называется кристаллами Шарко—Лейдена (КШЛ). Это продолговатые гексогональные кристаллы, обнаруженные более ста лет назад в ткани легких и мокроте, в основном при БА и эозинофильной пневмонии [73]. КШЛ не играют важной роли в механизме астматических реакций и их наличие не имеет большой ценности в диагностике обструктивных болезней легких.

До недавнего времени эозинофилы считались провоспалительными клетками, потому что они содержат некоторые субстанции, инактивирующие медиаторы аллергических реакций (таблица).

Эозинофилы могут продуцировать медиаторы воспаления, такие как ФАТ, ФАТ-acether м ЛТ С4 [35,37,50], вызывающие бронхоконстрикцию и повышение проницаемости сосудов. Эозинофилы также содержат специфическую коллагеназу, разрушающую коллаген типа 1 и 3. В той же степени, что и нейтрофилы, они могут высвобождать кислородные радикалы. Наличие ЭПО и галогенов резко повышает их цитотоксичность [34]. Эозинофилы человека содержат микросомальную циклооксигеназу, наряду с концевыми

Т а б л и ц а

Эозинофилы как модуляторы аллергических реакций

Субстанции, содержащиеся в эозинофилах	Эффект их действия
Гистаминаза	Инактивация гистамина
ЭПО	Инактивация ЛТ С4, Д4, Е4
Фосфолипаза Д	Инактивация ФАТ
БОП, ЭКП	Инактивация гепарина
Лизофосфолипаза	Инактивация лизофосфолипидов
Простагландины (в основном ПГ Е2)	Подавление дегрануляции тучных клеток и базофилов

ферментами этого окислительного пути, приводя к образованию и высвобождению простагландина E₂ (ПГ E₂) и ПГ I₂ (простаглицлин). Эозинофилы человека также обладают активностью 5- и 15-липоксигеназы [39].

Эозинофилы человека обладают ферментом ацетилтрансферазой, необходимым для синтеза ФАТ из плазмалогенового предшественника лизо-ФАТ. Активированные эозинофилы генерируют значительное количество ФАТ как с IgG, так и с IgE сигналами [13], хотя количество данного медиатора, высвобождаемого из этой клетки, составляет лишь от 5 до 10% от синтезированного [70]. Помимо того, что ФАТ высвобождается из активированных эозинофилов, он усиливает секрецию эозинофильного лейкоцита. При этом клетки, полученные из периферической крови больных БА, являются более чувствительными, чем клетки от здоровых контрольных испытуемых [49]. Недавно выполненные исследования указывают на то, что секреция медиаторов, индуцированная ФАТ, требует взаимодействия со специфичными рецепторами на эозинофилах, конкурентным антагонизмом которых может быть селективный антагонист WEB 2086 [44].

Эозинофилы человека совместно с диспергированными эпителиальными клетками трахен обладают способностью генерировать моно- и дигидроксикислоты арахидоновой кислоты с использованием 15-липоксигеназного пути [39]. Хотя имеются некоторые сомнения в отношении того, активируется ли 15-липоксигеназа в эозинофилах при физиологических условиях, присутствие заметных концентраций 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15-ГЭТЕ) в БАС от больных атопической астмой, а также трехкратное увеличение концентрации этого медиатора после провокации аллергеном указывают на ее *in vivo* образование в воспаленных астматических дыхательных путях.

Совместно с другими гранулоцитами эозинофилы обладают активным пентозомонофосфатным шунтом для образования реактивных видов кислорода. Почти любой стимул, который высвобождает возникшие из гранул и вновь образовавшиеся липидные медиаторы из этой клетки, также образует супероксид. Образование супероксида эозинофилами тесно связано с активацией фосфатидилинозитолового цикла, что подчеркивает важное значение этого биохимического пути в контроле медиаторных функций этой клетки [39].

На поверхности эозинофилов выявлены рецепторы (Fc) для фракции комплемента (CR1 и CR3), IgG и рецепторы для IgE (рис.2). Последний рецептор имеет низкий аффинитет, а также более сильную антигенность, чем рецепторы тучных клеток и базофилов, но похож на рецепторы IgE на тромбоцитах и макрофагах. Этот рецептор был назван вторичным рецептором на IgE (FcεR2). После связывания IgE с димером комплексной формы эозинофилы высвобождают ЭПО и ФАТ. ЭХФ-А тетрапептиды повышают экспрессию FcεR2 эозинофилов. FcεR2 может быть важным инициатором активации эозинофилов при аллергических заболеваниях [11,67].

У больных БА эозинофилы находят в крови, мокроте, БАС, а также в стенке бронхов при бронхобиопсии и аутопсии [21,24,29,41]. Повышение их в крови у больных БА варьирует, подъем менее значимый, чем при некоторых других связанных с эозинофилами болезнях, а в некоторых случаях эозинофилы вообще не находят [8]. Некоторые исследования показали обратную корреляционную зависимость между числом эозинофилов крови и степенью бронхиальной гиперчувствительности [22,68] и сопротивлением дыхательных путей [40]. В других исследованиях большое число эозинофилов и их продуктов находят у больных БА, особенно при аспириновой астме [27,48,53]. Frigas et al. сообщили, что концентрация БОП в мокроте постоянно повышена и почти специфична для астмы [28]. Количество КШЛ и ЭПО в мокроте также было повышенным при астме, хотя они и неспецифичны для этой болезни [53].

В 1975 г. Hogn et al. [40] обнаружили у больных БА обратную корреляционную зависимость между количеством эозинофилов в периферической крови и значением FEV₁. Хотя это наблюдение можно интерпретировать по-разному, но самая простая гипотеза заключается в том, что эозинофил вносит свой вклад непосредственно в патофизиологический процесс, ответственный за БА [26].

Данные в отношении повышенного образования эозинофилов в костном мозгу, участвующих в воспалительных процессах при БА, получены косвенно. Описана взаимосвязь между количеством эозинофилов в периферической крови и клинической активностью заболевания. Позднее было показано, что бронхиальное провоцирование дыхательных путей ингалированным аллергеном у больных атопической астмой вызывает первоначальную эозинофилию в периферической крови. Это сопровождается эозинофилией, возникающей приблизительно через 12—18 часов после этого провоцирования,

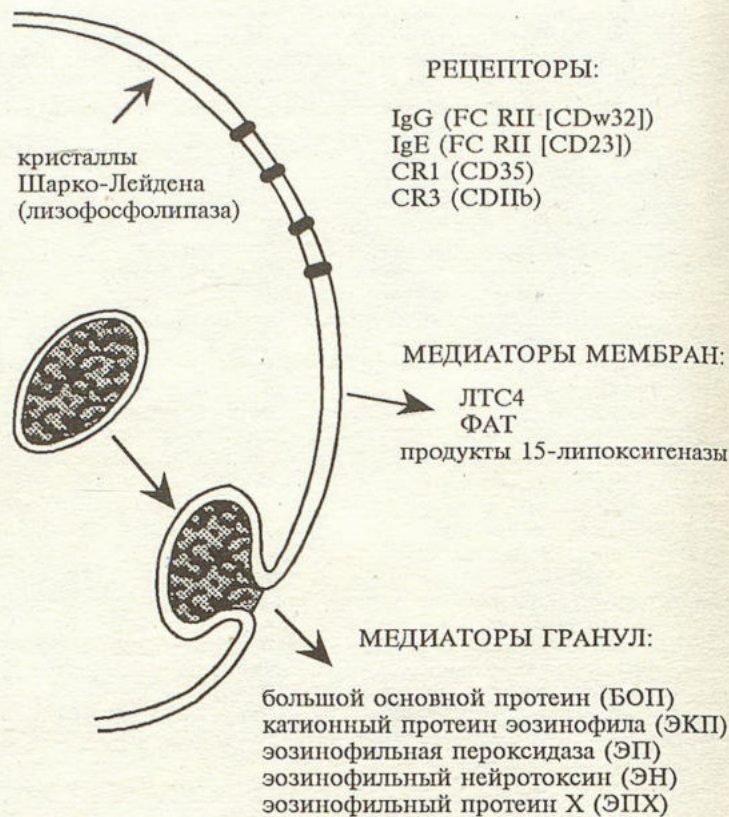


Рис.2. Эозинофил: медиаторы и мембранные маркеры.

которая по величине коррелирует со степенью неспецифической бронхиальной реактивности, измеренной до провоцирования [15].

Повышенное число эозинофилов и повышенную концентрацию их продуктов также находят в БАС у больных БА [19,51,71]. Однако пропорция эозинофилов немного увеличена. Кроме того, у пациентов без симптомов и пациентов, получающих гормоны, количество эозинофилов часто нормальное [33]. Было обнаружено, что у пациентов с острой тяжелой астмой с внезапным началом отмечалась эозинофилия, что, по всех вероятности, является результатом миграции этих клеток в респираторный тракт [71]. Содержание ЭКП [19] и БОП [71] в БАС значительно повышено у больных БА по сравнению с нормальными субъектами, у которых эозинофилы прошли дальнейшую хемотаксическую активацию, что привело к их дегрануляции [4,5]. Сравнение различных форм астмы показывает, что количество эозинофилов при атопической астме выше, чем при неатопической, и еще выше у больных с аспириновой зависимой астмой [17].

Кроме раннего астматического ответа (РАО) у больных БА развивается поздний АО (ПАО). Существуют данные, что РАО и ПАО вызваны различными патофизиологическими механизмами. РАО связан с IgE-зависимым высвобождением медиаторов из тучных клеток. ПАО является результатом привлечения различных клеток, в т.ч. эозинофилов, в бронхиальное дерево и формирования картины хронического аллергического воспаления и, как следствие, гиперреактивности бронхов. Бронхообструкция при РАО поддается лечению β₂-адреностимуляторами, в то время как для купирования ПАО необходимо назначение противовоспалительных препаратов [18]. При исследованиях биопсии бронхов и БАС обнаружено, что эозинофилы преимущественно присутствуют в фазу ПАО, в то время как нейтрофилы и Т-лимфоциты находят в фазу РАО [19]. Гранулярные белки эозинофилов, в частности ЭКП, могут быть выявлены в БАС у пациентов, находящихся в фазе ПАО [51]. Эти данные свидетельствуют об участии эозинофилов в развитии и становлении ПАО.

Использование БАЛ при астме способствовало возможности идентификации клеток в центре астматических реакций. У больных с ПАО после контакта с аллергеном был отмечен значительный селективный подъем числа эозинофилов. Сравнение ультраструктуры эозинофилов крови с клетками, полученными при БАЛ у пациентов с астмой, выявило у последних растворение гранул и уменьшение их содержимого [52], которое связано со снижением плотности. При клеточном анализе лаважной жидкости у астмати-

ков сообщалось о повышении числа эозинофилов и нейтрофилов или эозинофилов и лимфоцитов. В лаважной жидкости больных с чувствительностью к аспирину было отмечено увеличение только эозинофилов [34]. Т-лимфоциты, полученные из слизистой бронхов у астматиков, спонтанно продуцировали эозинофил-хемотаксический фактор А (ЭХФ-А) 30—60 кД, в отличие от лимфоцитов, полученных из крови этих больных [34]. Повышение числа эозинофилов в крови у больных БА, у которых был ПАО, коррелирует со снижением FEV₁ и также бронхиальной гиперреактивностью, измеренной с использованием теста с метахолином. Тот же феномен наблюдался после контакта с аллергеном [22]. У больных с ПАО максимальная эозинофильная хемотаксическая активность в сыворотке предшествовала минимальным значениям FEV₁ и зависела от хемотаксических факторов с низким молекулярным весом (300—1000Д, 2000—4000Д) [51].

Эозинофилы представляют гетерогенную популяцию клеток, которая оценивается по их плотности [62]. Эозинофилы, выделенные из периферической крови здоровых лиц, часто наиболее плотные циркулирующие лейкоциты и оседают на дне при добавлении градиента метризамида (плотность больше 1,035) и Перколла (плотность больше 1,081) и называются нормоплотными [59,64]. Большое количество эозинофилов, выделенных от больных бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, не оседают на дне, они имеют значения средней плотности оседания ниже, чем у нормальных (для метризамида — меньше 1,030; для Перколла — меньше 1,080 — низкоплотные) [26,30,59]. Эозинофилы низкой плотности имеют повышенную чувствительность к различным стимулам [45,59]. Природа этих изменений плотности и механизм, ведущий к потере плотности клеток, могут быть связаны с активацией клеток. При контакте эозинофилов с ФАТ происходит дозозависимое изменение плотности, которое может быть блокировано антагонистом ФАТ WEB 2086 [75]. Эозинофилы низкой плотности обнаруживаются дегранулированными и вакуолизированными [48]. Эти данные указывают, что появление низкой плотности при аллергических заболеваниях может быть следствием активации костно-мозгового кроветворения.

Большое количество лекарств, назначаемых при БА, влияют на количество и функцию эозинофилов. Глюкокортикостероиды (ГКС) — наиболее эффективные противовоспалительные препараты, известные в настоящее время. ГКС уменьшают количество эозинофилов в периферической крови у здоровых испытуемых и у больных БА, по-видимому, за счет снижения высвобождения клеток из костного мозга и ингибируют эозинофильную инфильтрацию тканей, очевидно, за счет ингибирования хемотаксиса эозинофилов и адгезии к эндотелию сосудов [47]. Эффекты ГКС *in vivo* на эозинофильный хемотаксис и адгезию были обнаружены в концентрациях в несколько раз меньше, чем *in vitro*. Это может указывать, что эффекты ГКС *in vivo* непрямы. Сыворотка, полученная после назначения ГКС в терапевтических дозах, обратимо ингибирует хемотаксис эозинофилов. ГКС *in vitro* также ингибируют дегрануляцию, но *in vivo* этот эффект будет незначительный [69]. ГКС предупреждает экспрессию Fc-рецепторов на поверхности эозинофилов [55] и высвобождение ЭПО и супероксидных анионов [74]. Нормальное количество эозинофилов было найдено в БАС больных, получающих лечение ГКС [3]. У больных БА ингаляционные стероиды уменьшают концентрацию ЭКП в сыворотке крови [17, 18]. ГКС значительно уменьшали уровень БОП в мокроте больных БА. Мониторинг эозинофилии крови и особенно мокроты, а также концентрации БОП в мокроте больных БА может быть широко использован для оценки эффективности терапии и подбора оптимальной дозы ГКС [26].

β₂-агонисты — наиболее эффективные бронходилататоры, которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов и также ингибируют дегрануляцию тучных клеток и эозинофильную активацию [35,47]. Лечение β₂-агонистами и теофилином вызывает эозинопению [34] и снижение уровня ЭКП в крови [17,18]. Интал *in vitro* ингибирует активацию эозинофилов анти-IgE, или N-формил-метионил-фенилаланином, и также ингибирует дозозависимую неиммунологическую Д20-индуцированную эозинофильную дегрануляцию [34]. Лечение инталом значительно снижает эозинофильную дегрануляцию [34]. Лечение инталом значительно снижает число эозинофилов в бронхах и БАС [20]. Кроме того, было показано ингибирование накопления эозинофилов в тканях во время ПАО на аллерген у IgE-сенситизированных кроликов и на ФАТ в коже человека [6]. Кетотифен ингибирует накопление эозинофилов в воздухоносных путях, которое происходит в результате воздействия ФАТ [3]. Специфическая иммунотерапия полностью уничтожала эозинофильную хемотаксическую активность крови у больных с сезонной аллергией к пыльце березы [60].

Заключение

Неоспоримо доказано, что эозинофил является одной из важнейших эффекторных клеток при БА. Выявлено, что активированные эозинофилы высвобождают медиаторы воспаления и гранульные белки, которые вызывают повреждение эпителия, гиперпродукцию слизи, отек и бронхоспазм, обладают цитотоксическими эффектами, способными убивать паразитов *in vivo* и *in vitro*. Хотя имеется связь эозинофилов с гиперреактивностью дыхательных путей при астме, возможно через разрыв эпителия, окончательное доказательство этого механизма патогенеза все еще отсутствует. Тем не менее этот уникальный гранулоцит с его способностью избирательно инфильтрировать дыхательные пути при астме и высвобождать провоспалительные медиаторы, вероятно, играет ключевую роль в патогенезе как атопической, так и неатопической астмы. Будущие терапевтические подходы при БА могут повлиять на прерывание механизмов, ведущих к накоплению эозинофилов в бронхах и их активации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хэм А., Кормак Д. // Гистология: Пер. с англ. — М., 1983. — Т.2. — С.142—144.
2. Agosti J., Altman L., Ayars G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1987. — Vol.79. — P.496.
3. Arnoux B., Dejen A., Page C.P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1985. — Vol.131. — P.A2.
4. Barnes P.J. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1987. — Vol.79. — P.285—295.
5. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. // Pharmacol. Rev. — 1988. — Vol.40. — P.49—84.
6. Barsan J.S., Page C.P., Paul W., Morley J. // Eur. J. Pharmacol. — 1983. — Vol.86. — P.143—144.
7. Bousquet J., Chanet P., Lacoste J.Y. et al. // N.Engl.J.Med. — 1990. — Vol.323, № 15. — P.1033—1039.
8. Bruynzeel P.L., Hamelink M.L., Prins K. et al. // Ann. Allergy. — 1987. — Vol.58. — P.179—182.
9. Butterworth A.E. // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1985. — Vol.34. — P.735—745.
10. Buys J., Wever R., Ruitenberg E.J. // Immunology. — 1984. — Vol.51. — P.601—607.
11. Capron A., Dessaint J.P., Capron M. et al. // Immunol. Today. — 1986. — Vol.7. — P.15.
12. Carlson M.G.C., Peterson C.G.B., Venge P. // J. Immunol. — 1985. — Vol.134. — P.1875.
13. Champion A., Wardlaw A.J., Moqbel R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1988. — Vol.81. — P.207.
14. Chung K.F. // Thorax. — 1986. — Vol.41. — P.657—662.
15. Cookson W.O.C.M., Craddock C.F., Benson M.K., Durham S.R. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol.139. — P.458—462.
16. Corrigan C.J., Kay A.B. // Immunol. Today. — 1992. — Vol.13, № 12. — P.501—507.
17. Dahl R., Venge P., Fredens K. // Asthma / Eds P.J.Barnes, I.W.Rogers, N.C.Thomson. — London: Academic Press, 1988. — P.115—129.
18. Dahl R., Venge P., Olsson I. // Allergy. — 1978. — Vol.33. — P.211—213.
19. De Monchy J.G.R., Kauffman H.F., Venge P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1985. — Vol.131. — P.373—376.
20. Diaz P., Gallequillo F.R., Gonzales M.C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1984. — Vol.74. — P.41—48.
21. Dunhill M.S. // J. Clin. Pathol. — 1960. — Vol.13. — P.27—33.
22. Durham S.R., Kay A.B. // Clin. Allergy. — 1985. — Vol.40. — P.411—418.
23. Ehrlich P. // Arch. Anat. Physiol. (Physiol.Abt.). — 1879. — S.166—169.
24. Ellis A.G. // Am. J. Med. Sci. — 1908. — Vol.136. — P.407—429.
25. Flavahan N.A., Slifman N.R., Gleich G.J., Vanhoutte P.M. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — Vol.138. — P.685—688.
26. Frigas S.E., Gleich G.J. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1986. — Vol.77. — P.527—537.
27. Frigas E., Loegering D.A., Gleich G.J. // Lab. Invest. — 1980. — Vol.42. — P.35—43.
28. Frigas E., Loegering D.A., Solley G.O. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1981. — Vol.56. — P.345—353.

29. Fukuda T., Akutsu I., Numao T., Makino S. // Triangle.— 1988.— Vol.27, № 3.— P.103—112.
30. Gleich G.J., Adolphson C.R. // Adv. Immunol.— 1986.— Vol.39.— P.177—253.
31. Gleich G.J., Loegering D.A., Bell M.P. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1986.— Vol.83.— P.3146—3150.
32. Gleich G.J., Loegering D.A., Kueppers F. et al. // J. Exp. Med.— 1974.— Vol.140.— P.313—331.
33. Godard P., Bousquet J., Lebel B., Michel F.B. // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1987.— Vol.87.— P.73—83.
34. Gorski P., Palczynski C. // Allergol. Immunopathol.— 1989.— Vol.17, № 2.— P.113—116.
35. Gyembycz M.A., Kroegel C., Barnes P.J. // J. Immunol.— 1990.— Vol.144.— P.3489—3497.
36. Hamman K.J., Barker R.L., Loegering D.A., Gleich G.J. // J. Parasitol.— 1987.— Vol.73.— P.523—529.
37. Henocq E., Vargaftig B.B. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.81.— P.691—695.
38. Hogg J.C., Eggleston P.A. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.129.— P.207—208.
39. Holgate S.T., Roche W.R., Church M.K. // Ibid.— 1991.— Vol.143.— P.S66—S70.
40. Horn B.R., Robbin E.D., Theodore J., von Kessel A. // N. Engl. J. Med.— 1975.— Vol.292.— P.1152—1155.
41. Huber H.L., Koessler K.K. // Arch. Intern. Med.— 1922.— Vol.30.— P.689—760.
42. Jones T.W. // Phil. Trans. R. Soc. Lond.— 1846.— Vol.136.— P.63.
43. Kallos P., Kallos L. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1984.— Vol.73.— P.77.
44. Karihara K., Wardlaw A.J., Moqbel R., Kay A.B. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.83—90.
45. Kauffman H.F., van der Belt B., de Monchy J.G. et al. // Ibid.— 1987.— Vol.79.— P.611—619.
46. Khalife J., Capron M., Cesbron I. et al. // J. Immunol.— 1986.— Vol.137.— P.1659.
47. Kroegel C. // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.5—17.
48. Kroegel C., Costabel U., Matthys H., Barnes P.J. // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1988.— Bd 113.— S.1405—1452.
49. Kroegel C., Yukawa T., Dent G. et al. // Immunology.— 1988.— Vol.64.— P.559—562.
50. Lee T., Lenihan D.J., Malone B. et al. // J. Biol. Chem.— 1984.— Vol.259.— P.5526—5530.
51. Metzger J.W., Nugent K., Richerson H.B. et al. // Chest.— 1985.— Vol.87.— P.16S—19S.
52. Metzger J.W., Richerson H.B., Wasserman S.I. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78.— P.282—290.
53. Motojima S., Dunnette S.L., Frigas E., Gleich G.J. // Ibid.— 1987.— Vol.79.— P.128.
54. O'Donnel M.C., Ackerman S.J., Gleich G.J., Thomas L.L. // J. Exp. Med.— 1983.— Vol.157.— P.1981.
55. Oliver R.C., Glauert A.M., Thorne K.J.I. // J. Cell. Sci.— 1982.— Vol.56.— P.337—356.
56. Olsen R.L., Syse K., Little C., Christensen T.B. // Biochem. J.— 1985.— Vol.229.— P.779—784.
57. Parmley R.T., Spicer S.S. // Lab. Invest.— 1974.— Vol.30.— P.557.
58. Peterson C.G.B., Venge P. // Immunology.— 1983.— Vol.50.— P.19.
59. Prin L., Charon J., Capron M. et al. // Clin. Exp. Immunol.— 1984.— Vol.57.— P.735—742.
60. Rak S., Hakansson L., Venge P. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1987.— Vol.82.— P.349.
61. Read R.C., Yukawa T., Kroegel C. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139.— P.481.
62. Rothenberg M.E., Owen W.E. // Allergy Today.— 1989.— Vol.3, № 2.— P.8—10.
63. Schatz M. et al. // Arch. Intern. Med.— 1982.— Vol.142.— P.1515—1519.
64. Shult P.A., Lega M., Jadidi S. et al. // J. Allergy.— 1988.— Vol.81.— P.429.
65. Sigal C.E., Valone F.N., Holtzman M.J., Goetzi E.J. // J. Clin. Immunol.— 1987.— Vol.7.— P.179—184.
66. Sotomayor H., Badier M., Veruloet D., Orehek J. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.130.— P.56—58.
67. Tamura N., Agrawal D.K., Suiama F.A., Townley R.G. // Biochem Biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol.142.— P.638—644.
68. Taylor K.J., Luksza A.R. // Thorax.— 1987.— Vol.42.— P.452—456.
69. Venge P. // Congress of the European Society of Pneumology.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.21.
70. Walsh G.M., Nagakura T., Iikura Y. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.88.— P.194—196.
71. Wardlaw A.J., Dunnette S., Gleich G.J. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137.— P.62—70.
72. Wasmoen T.L., Bell M.P., Loegering D.A. et al. // J. Biol. Chem.— 1988.— Vol.263.— P.12559—12563.
73. Weller P. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.73.— P.1.
74. Yukawa T., Dent G., Kroegel C. et al. // Thorax.— 1989.— Vol.44.— P.883.
75. Yukawa T., Kroegel C., Evans et al. // Immunology.— 1989.— Vol.68.— P.140—143.
76. Yukawa T., Read R.C., Kroegel C. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.1447—1452.
77. Zucker-Franclin D. // The Eosinophil in Health and Disease / Ed. A.A.F. Mahmoud, K.F. Austen.— New York: Grune and Stratton, 1988.— P.43—60.

Послупила 28.09.94.