

И.В.Демко, А.Б.Салмина, А.В.Моргун, Н.А.Малиновская

Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами

ГОУ ВПО КрасГМА Росздрава, г. Красноярск

I.V.Demko, A.B.Salmina, A.V.Morgun, N.A.Malinovskaya

Expression of P-glycoprotein on blood lymphocytes and its role in development of steroid resistance in severe asthma

Summary

P-glycoprotein (Pgp) is a membrane transporter of hydrophobic molecules providing efflux of xenobiotics from the cytosole outside the cell. In epithelial cells, Pgp is thought to be responsible for resistance to steroids. Severe bronchial asthma (SBA) is a heterogenous disease characterized by resistance to and dependence on steroids. The goal of this study was to assess expression of Pgp on peripheral blood lymphocytes in severe bronchial asthma and to evaluate the role of Pgp in developing the resistance to glucocorticoid therapy (GC). Assessment of Pgp expression revealed difference in response to GC treatment. All the patients were susceptible to GC, however, the time of therapeutic effect appearance and the number of Pgp-immunopositive cells differed significantly. Thus, more prolonged application of GC for reducing clinical manifestations was required in patients with aspirin-induced or fatal bronchial asthma. The number of Pgp-immunopositive lymphocytes per one patients was significantly higher in patients with fatal bronchial asthma and in patients with steroid-dependent bronchial asthma (6.8 ± 0.1 and 7.2 ± 0.2 , respectively) comparing with patients with non-stable bronchial asthma being therapeutically resistant (3.2 ± 0.2 and 3.5 ± 0.1 , respectively). Thus, our findings suggest possible pathogenic role of Pgp in development of resistance to GC therapy in patients with bronchial asthma. Detection of Pgp expression on peripheral blood lymphocytes would allow optimizing the volume and duration of intensive anti-inflammatory therapy and predicting the doses of basic drugs.

Резюме

Р-гликопротеин (Рgp) — мембранный транспортер гидрофобных молекул, обеспечивающий выброс ксенобиотиков из цитоплазмы во внеклеточное пространство. В клетках эпителиальной природы Рgp отвечает за стероидорезистентность. Тяжелая БА (ТБА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся формированием стероидозависимости или стероидорезистентности. Цель исследования — изучить экспрессию Рgp на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы (БА) и его роль в развитии резистентности к глюкокортикостероидной (ГКС) терапии. Изучение экспрессии Рgp выявило различие в ответе на лечение ГКС. Все пациенты были чувствительны к ГКС, но время наступления терапевтического эффекта и количество клеток Рgp⁺ в исследуемых группах достоверно отличались. Так, у пациентов с аспириновой и фатальной БА (ФБА) потребовалось более продолжительное назначение ГКС для купирования обострения. Количество Рgp⁺-лимфоцитов на одного больного также достоверно оказалось выше и составило $6,8 \pm 0,1$ в группе ФБА и $7,2 \pm 0,2$ у пациентов со стероидозависимой БА, в сравнении с больными с терапевтически резистентной (ТРБА) и нестабильной (НБА) — $3,2 \pm 0,2$ и $3,5 \pm 0,1$ соответственно. Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает возможную патогенетическую роль Рgp в развитии резистентности пациентов БА к терапии ГКС. Определение уровня экспрессии Рgp⁺ на лимфоцитах периферической крови поможет оптимизировать объем и продолжительность интенсивной противовоспалительной терапии и прогнозировать дозы базисных препаратов.

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является гетерогенным заболеванием. Вопросы, касающиеся определения фенотипов, патогенетических аспектов, ответа на фармакотерапию, активно обсуждаются в различных международных и отечественных документах и являются предметом научных исследований [1–3]. К клиническим особенностям бронхиальной астмы (БА) тяжелого течения относятся постоянно выраженные симптомы астмы (дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка), ограничение физической активности, частые ночные симптомы, частые обострения заболевания, к функциональным особенностям — снижение ОФВ₁ или ПСВ ниже 60 %_{долж.} и ИСВ более 30 % [4]. В основе этих проявлений у части больных лежит не-

обратимая обструкция, возможно, связанная с длительно существующим воспалением и как исходом — структурными изменениями бронхолегочной системы.

При всех клинических вариантах БА имеют место разные типы иммунологических реакций (иммунологическая, патохимическая, патофизиологическая). Степень их выраженности и стадия развития зависят от тяжести астмы. На патохимической стадии происходит образование и освобождение из активированных клеток цитокинов, приводящих к развитию воспаления и гиперреактивности бронхов [5]. Патофизиологическая стадия сопровождается нарушением баланса цитокинов, других биологически активных веществ, дефицитом антиоксидантной

и антипротеолитической систем в тканях бронхов и легких. При этом формируется бронхоспазм, обтурация бронхов за счет гиперсекреции, дискринии, отека слизистой, нарушения мукоцилиарного клиренса. При ТБА к данным механизмам присоединяются фиброз базальной мембраны и ремоделирование бронхов [6]. Применяемые в лечении БА препараты действуют на разные механизмы обструкции. Однако основным противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероиды (ГКС), влияя на ранние и поздние патохимические, патофизиологические, иммунологические реакции, а также на раннюю и позднюю фазу воспаления [7].

Несмотря на мощное противовоспалительное действие ГКС, реакция на это лечение у пациентов значительно отличается. Тяжелая, терапевтически резистентная астма недостаточно контролируется, несмотря на применение адекватных доз кортикостероидов. По терапевтическому ответу на ГКС пациенты БА делятся на стероидчувствительных, стероидзависимых и стероидрезистентных. Стероидная резистентность при БА определяется как отсутствие увеличения $ОФВ_1$ более чем на 15 % после недельного курса преднизолона в дозе 20–40 мг/день, а глюкокортикостероидная зависимость при БА возникает при приеме системных кортикостероидов (СКС) в дозе > 5 мг/сут более 6 месяцев.

Проблема резистентности активно изучается в различных областях медицины [8–10]. Понятие резистентности к лекарственным препаратам не отражает абсолютную нечувствительность клеток к ним [11–14]. Для врача важны в первую очередь невысокие уровни лекарственной устойчивости, которая встречается в практике и мешает эффективности лечения. За несколько лет до того, как была открыта структура белка — продукта гена MDR-1 (ген множественной лекарственной устойчивости), исследователи обнаружили, что резистентные клетки отличаются от своих чувствительных предков тем, что в них имеется новый большой белок, условно названный р-170 (молекулярной массой около 170 кДа) [15, 16]. Ген MDR-1 принадлежит к семейству MDR, расположен на участке хромосомы 7 (q21-q23) и кодирует транспортный белок Pgp, который является трансмембранным АТФ-зависимым насосом [17, 18].

Pgp — белок-переносчик с широкой специфичностью. Ряд исследований показал, что спектр субстратов Pgp включает не только противоопухолевые препараты, но и флуоресцентные красители, ГКС [19]. Высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина установлен во многих тканях млекопитающих: в коре надпочечников, печени, поджелудочной железе, кишечнике, почках, эндотелии капилляров головного мозга и яичников, легких, а также на CD34-положительных гемопоэтических клетках, на NK- и CD8-положительных Т-лимфоцитах. Неизученным остается вопрос о характере экспрессии и функциональной активности Pgp в клетках бронхи-

ального эпителия и иммунной системы при БА. Его решение позволит существенно оптимизировать прогнозирование эффективности терапии БА и чувствительности к ГКС.

Цель исследования — изучить экспрессию Pgp на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах БА и его роль в определении резистентности к терапии ГКС.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 90 пациентов бронхиальной астмой (БА), находившиеся на лечении в краевом легочно-аллергологическом центре ККБ, из них 36 % — мужчины и 64 % — женщины. Средний возраст пациентов — $48,52 \pm 8,64$ года (19–75 лет), а средняя продолжительность заболевания — $8,53 \pm 6,72$ года (от 2 до 50 лет). Все пациенты имели обострение БА, диагноз был установлен / подтвержден согласно критериям GINA 2002, 2006 гг. [2]. Помимо общеклинических исследований оценивали функцию вентиляции с помощью спирометрии и пикфлоуметрии, уровень общего IgE.

Детекция Pgp в лимфоцитах периферической крови, выделенных по стандартной методике, осуществлялась с использованием моноклональных анти-Pgp-антител (клон NCL-ISB1, Novocastra, Великобритания) по стандартному протоколу иммуноцитохимического исследования в фиксированных препаратах. В качестве вторичных антител использовали FITC-меченые антимышинные антитела фирмы "Сорбент" (г. Москва, Россия). Визуализация результатов осуществлялась методом люминесцентной микроскопии. Подсчитывали количество Pgp⁺-лейкоцитов на 100 клеток в препарате.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью прикладных программ *Statistica, Release 6.0, StatSoft Inc.* Для оценки различий показателей по сравнению с исходными данными были использованы t-критерий Стьюдента и непараметрический тест *Wilcoxon* (при ненормальном распределении). Достоверность качественных различий вычислялась с помощью *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По клиническим фенотипам течения тяжелой БА было выделено 4 варианта. Терапевтически резистентная БА (ТРБА) была у 24 больных (26,6 %), близкая к фатальной или фатальная БА (ФБА) — у 19 (21 %), пациенты этой группы имели аспириновый вариант астмы или сочетание аспириновой БА с сенсибилизацией к пыльце растений и клещам домашней пыли. Нестабильная БА (НБА) отмечена у 24 человек (26,6 %), хронически тяжело протекающая стероидозависимая астма (СЗБА) — у 23 человек (25,8 %). Пациенты, которые вошли в последнюю группу, находились на терапии СГКС более 6 мес.

Таблица 1
Демографическая, клиническая и функциональная характеристика пациентов в зависимости от фенотипа БА

Показатель	ТРБА (группа 1, n = 24)	ФБА (группа 2, n = 19)	НБА (группа 3, n = 24)	СЗБА (группа 4, n = 23)
Возраст, лет	42,8 ± 3,4**	44,5 ± 2,6**	37,4 ± 3,6**	49,9 ± 8,3
Пол: м / ж	8 / 16	8 / 11	12 / 12	4 / 19
Атопия, n / %	20 / 83,3**	17 / 70,8**	24 / 100**	5 / 21,7
Длительность БА, лет	3,8 ± 2,6	13,7 ± 8,1***	5,4 ± 3,2	18,4 ± 9,6***
ОФВ ₁ , % _{долж.}	53,2 ± 4,7	43,3 ± 3,8***	55,1 ± 3,9	44,7 ± 4,7***
ФЖЕЛ, % _{долж.}	77,1 ± 1,8	73,4 ± 1,5	78,5 ± 5,6	70,0 ± 1,6
ΔОФВ ₁ после бронходилататора, %	28,8 ± 1,1**	23,6 ± 0,9**	27,5 ± 1,6**	14,3 ± 1,8
IgE, Ме / мл	370,9 ± 32,3**	275 ± 56,4**	380,1 ± 45,7**	102,4 ± 34,5
Курение активное, n / %	6 / 25	4 / 21,1	5 / 20,8	3 / 13,0
Стаж курения, пачко-лет	12,8 ± 7,4	8,7 ± 5,9	6,9 ± 8,9	26,4 ± 7,3

Примечание: * — $p < 0,05$ между сравниваемыми группами 1, 2, 3, 4; ** — $p < 0,05$ между группами 1, 2, 3 и 4; *** — $p < 0,05$ между группами 2, 4 и 1, 3. БА — бронхиальная астма; СМП — скорая медицинская помощь.

Как видно из табл. 1, группы имели различия по клинической и функциональной характеристике. Более старший возраст и длительность заболевания отмечены у пациентов СЗБА. Больные с НБА, напротив, имели меньший средний возраст и стаж БА. При аллергологическом обследовании у большинства больных, 66 (74 %), выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам, а в группе НБА — у всех. Наследственная отягощенность по аллергопатологии зафиксирована у 75,9 % больных. Повышение уровня общего IgE было во всех группах, наиболее высокие показатели у лиц с ТРБА и НБА. Характеристика функциональных показателей подтверждала тяжелое течение или тяжелое обострение БА: ОФВ₁ был ниже 60 % при поступлении, индекс суточной вариабельности > 30 %. У 18 (20 %) пациентов постбронходилатационный показатель ОФВ₁ / ФЖЕЛ оставался ниже 70 %, что свидетельствовало о наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Известно, что на течение БА влияют факторы риска, приводя к неконтролируемому ходу заболевания, требующему увеличения объема базисной терапии. Кроме того, обострение сопутствующей хронической патологии или ассоциированных аллергических заболеваний также вызывает обострение БА. Среди выявленных факторов курение активное или пассивное имело место у 60 (54 %) исследуемых. Сопутствующие

заболевания были у всех больных: гипертоническая болезнь — у 78 (87 %), гастроэзофагеальный рефлюкс — у 40 (44 %). Аллергический ринит разной степени тяжести имел место у 55 больных (61 %), полипозный синусит, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) — у 19 %; поражение кожи по типу атопического дерматита диагностировано у 3 исследуемых (3 %), хронической рецидивирующей крапивницы — в 4 случаях (4 %). У 18 пациентов (20 %) диагностирована ХОБЛ, это были преимущественно мужчины, имеющие длительный анамнез БА и достаточно высокий индекс курения (табл. 1).

Представляет интерес изучение течения астмы за последние 12 мес. до включения в исследование (табл. 2). В табл. 2 отражено неконтролируемое течение астмы у пациентов, однако в группах имеются отличия. Так, пациенты с ФБА и СЗБА чаще имели обострения БА, требующие госпитализаций и приема (или увеличения дозы при СЗБА) СГКС в связи с обострением заболевания. А пациенты НБА реже вызывали скорую медицинскую помощь и совершали неплановые визиты к врачу в связи с ухудшением состояния.

По данным *P. Barnes*, удельный вес пациентов, страдающих ТРБА, не превышает 5–10 % общей популяции больных БА. Чем же обусловлено такое тяжелое и неконтролируемое течение у некоторых

Таблица 2
Характеристика течения астмы в сравниваемых группах за последние 12 месяцев, M ± t

Показатель	ТРБА (группа 1)	ФБА (группа 2)	НБА (группа 3)	СЗБА (группа 4)
Количество обострений	6,9 ± 1,6	10,1 ± 1,9**	5,9 ± 1,7	8,9 ± 1,58**
Количество неплановых визитов к врачу	4,5 ± 0,4*	5,2 ± 0,6*	3,9 ± 0,7	5,1 ± 0,6*
Количество вызовов СМП	3,2 ± 0,5*	4,3 ± 0,7*	2,1 ± 0,3	3,9 ± 0,2*
Количество госпитализаций	0,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2**	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,2**
Количество курсов приема СГКС в связи с ухудшением состояния	3,1 ± 0,4	6,2 ± 0,6**	2,1 ± 0,5	4,1 ± 0,1**

Примечание: * — $p < 0,05$ между сравниваемыми группами 1, 2, 4 и 3; ** — $p < 0,05$ между группами 2, 4 и 1, 3.

Таблица 3

Базисная и симптоматическая терапия у пациентов до поступления в стационар, $M \pm t$

Показатель	ТРБА (группа 1)	ФБА (группа 2)	НБА (группа 3)	СЗБА ¹ (группа 4)
Доза иГКС ² , монотерапия, мкг/сут,	1087 ± 25	1043 ± 39	1056 ± 45	1038 ± 29
Доза иГКС + ДДБА, мкг/сут	1012 ± 43	994 ± 38	1032 ± 29	1015 ± 31
Доза иГКС + ТФ, мкг/сут	1230 ± 26	1100 ± 40	1124 ± 27	1111 ± 43
ККБА, эуфиллин в/в, количество случаев за последнюю неделю	44,8 ± 1,7	53,2 ± 1,9*	43,4 ± 0,9	48,9 ± 1,4*

Примечание: * — $p < 0,05$. СЗБА¹ — средняя доза СГКС за последние 12 мес. на 1 больного $7,1 \pm 2,4$ мг/сут, иГКС² — эквивалент дозы по беклометазону дипропионату; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ККБА — коротко действующие β_2 -агонисты.

пациентов, можно ли их всех отнести к ТРБА? Представляет особый интерес изучение объема базисной терапии до поступления в стационар (табл. 3).

Таким образом, все пациенты получали базисную терапию, однако объем ее и качество в большинстве случаев не соответствовали рекомендациям GINA. Более тяжелое обострение заболевания было у пациентов с фенотипами ФБА и СЗБА, о чем свидетельствует высокая потребность в симптоматических средствах за последнюю неделю до госпитализации.

В стационаре помимо базисной терапии для купирования обострения назначались СГКС в/в 120 мг/сут или внутрь 40 мг/сут по преднизолону, а 12,2 % больных — будесонид через небулайзер от 4 до 6 мг/сут, бронхолитики через небулайзер. У всех пациентов на 3–5 дни отмечалась положительная клиническая динамика в уменьшении как дневных, так и ночных симптомов астмы, улучшении физической симптоматики и показателей ПСВ, а к 7–12 дням интенсивную терапию отменяли. Следовательно, все пациенты были чувствительны к СГКС. Дозы СГКС, назначенные для купирования обострения, достоверно не отличались в группах, а продолжительность их применения была разной (табл. 4). Как видно из табл. 4, больше времени для купирования обострения потребовалось пациентам с фенотипами ФБА и СЗБА, продолжительность применения СГКС была более длительной.

Для определения Pgp на лимфоцитах периферической крови забор материала проводили в утренние часы, на 2–3-й день поступления больного в стационар.

Иммуноцитохимическое исследование позволило зарегистрировать экспрессию Pgp на лимфоцитах периферической крови пациентов с различными фенотипами заболевания. Антиген идентифицировался в примембранной области клетки, что позволяет предполагать его трансмембранную или субмембранную локализацию (рис. 1).

По относительному количеству Pgp-иммунопозитивных лейкоцитов распределение было весьма разнообразно (рис. 2). Преобладали пациенты с экспрессией Pgp⁺ от 2 до 5 клеток из 100, у 13 % экспрессия достигала 8, отдельные пациенты имели от 10 до 16 Pgp-иммунопозитивных лейкоцитов периферической крови. Достоверных отличий от возраста, пола, способа применения ГКС для купирования обострения выявлено не было. Однако имелись отличия по характеру экспрессии Pgp при разных фенотипах астмы (рис. 3). Большее количество Pgp-иммунопозитивных лимфоцитов в среднем на одного больного оказалось у пациентов с ФБА и СЗБА.

Обсуждение

Данное исследование показало, что больные ТРБА весьма гетерогенны по клиническому течению заболевания. Имеются патогенетические особенности в формировании бронхиальной обструкции и степени выраженности гиперреактивности в зависимости от фенотипа ТРБА. Наиболее тяжелое и неконтролируемое течение выявлено у пациентов с аспириновой БА в сочетании с сенсибилизацией к бытовым, эпи-

Таблица 4

Терапия глюкокортикостероидами в стационаре, $M \pm t$

Фенотип ТБА	СГКС в/в		СГКС per os,		Будесонид, ингаляции	
	мг/сут	дни	мг/сут	дни ¹	мг/сут	дни
ТРБА, $n = 24$	120	$n = 10$ $7,2 \pm 1,2$	40	$n = 12$ 7	$5,2 \pm 1,1$	$n = 2$ $7,4 \pm 1,1$
ФБА, $n = 19$	120	$n = 14$ $11,1 \pm 1,4^*$	40	$n = 1$ 7	$5,3 \pm 1,2$	$n = 4$ $10,1 \pm 0,9^*$
НБА, $n = 24$	120	$n = 4$ $5,2 \pm 2,1$	40	$n = 18$ 7	$5,1 \pm 0,9$	$n = 2$ $6,7 \pm 1,1$
СЗБА, $n = 23$	120	$n = 18$ $12,3 \pm 0,9^*$	40	$n = 2$ 7	$5,3 \pm 1,1$	$n = 3$ $11,3 \pm 1,1^*$

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,001$ между группами ФБА, СЗБА и ТРБА, НБА; дни¹ — доза СГКС после 7-го дня снижалась индивидуально.

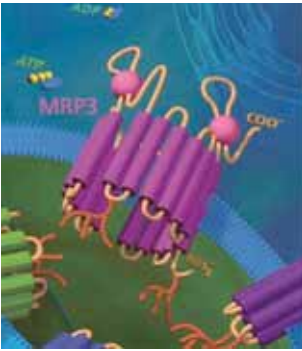


Рис. 1. Структура Р-гликопротеина

дермальным и растительным аллергенам, а также у стероидозависимых больных. Вопрос о ТРБА остается дискуссионным, поскольку выявлено достаточно много факторов, влияющих на неконтролируемое течение астмы в исследуемых группах. Это, прежде всего, наличие курения как активного, так и пассивного, хронических сопутствующих заболеваний, которые при обострении также вызывают ухудшение течения астмы. Объем и качество базисной терапии не всегда соответствовали степени тяжести БА и рекомендациям GINA: недостаточна была суточная доза по ИГКС во всех группах, а комбинация с трансфер-фактором (ТФ) у 85 % пациентов не позволяла контролировать симптомы.

Изучение экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови у пациентов различных клинических фенотипов тяжелой БА, получавших в период обострения астмы одинаковую интенсивную терапию СГКС, выявило различие в ответе на лечение. Как оказалось, все пациенты были чувствительны к ГКС, но время наступления терапевтического эффекта и количество Pgp⁺-клеток в исследуемых группах достоверно отличались. Так, у пациентов

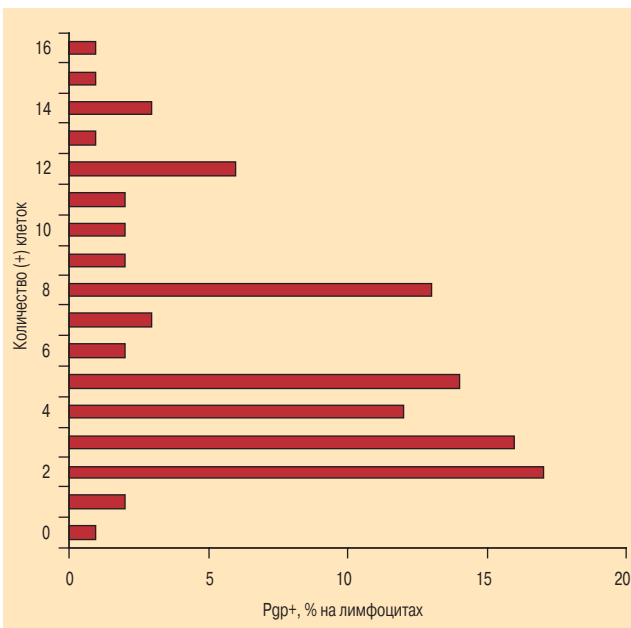


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови (%)

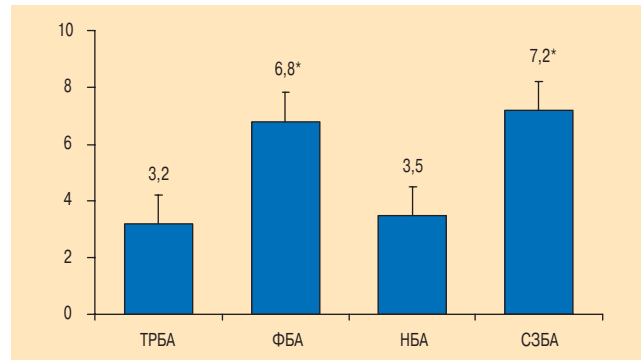


Рис. 3. Средний уровень экспрессии Pgp в лимфоцитах периферической крови на одного больного в зависимости от фенотипа астмы. Примечание: * — $p < 0,001$, значимость различий приравнивается к показателям между группами ФБА, СЗБА и ТРБА, НБА.

с аспириновой и СЗБА потребовалось более продолжительное назначение ГКС для купирования обострения. Количество Pgp⁺-клеток на одного больного также достоверно оказалось выше и составило $6,8 \pm 0,1$ в группе ФБА и $7,2 \pm 0,2$ у пациентов с СЗБА в сравнении с больными ТРБА и НБА ($3,2 \pm 0,2$ и $3,5 \pm 0,1$ соответственно). Отдельные пациенты, у которых в нашем исследовании зафиксированы наибольшие значения экспрессии Pgp — 16, 15 и 14 клеток, относились к группе ФБА, имели высокий уровень бытовой и эпидермальной сенсibilизации, поливалентную лекарственную аллергию, были наиболее тяжелыми при поступлении, но выписались с явной положительной клинической динамикой. Вероятно, увеличение экспрессии Р-гликопротеина у них отражает особенности реализации механизма экстрюзии гидрофобных молекул из клеток, в том числе и ГКС.

Контрольную группу составили 24 человека в возрасте 19–60 лет. Это были практически здоровые люди либо имеющие хронические заболевания (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический необструктивный бронхит и др.) вне обострения. ГКС они не получали, аллергическими заболеваниями не страдали. Уровень экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови в этой группе варьировал от 0 до 8 на 100 клеток. Выявить определенную связь с возрастом, полом, приемом лекарственных препаратов, патологией внутренних органов не удалось, а обнаружение экспрессии на иммунокомпетентных клетках периферической крови свидетельствует о физиологической роли мембранного транспортера.

Таким образом, проведенное нами исследование показало несомненную значимость детекции уровня экспрессии Р-гликопротеина в прогнозировании и определении уровня чувствительности пациентов БА к терапии ГКС. Терапевтическая резистентность пациентов БА требует детального изучения, и при устранении факторов риска у части больных возможно добиться контролируемого течения заболевания. Определение экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови поможет оптимизировать

объем и продолжительность интенсивной противовоспалительной терапии и прогнозировать дозы базисных препаратов.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Сложная астма. Пульмонология 2001; 1: 94–100.
3. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В. и др. Базисная терапия бронхиальной астмы у взрослых. Пульмонология 2004; 6: 68–77.
4. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения. Пульмонология 2003; 6: 108–113.
5. Федосеев Г.Б. Патогенез бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. (ред.) Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006. 22–35.
6. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
7. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Пульмонология 2001; 2: 69–74.
8. Бутенко Г.М. Механизмы возникновения аллергических и аутоиммунных реакций на лекарственные препараты. http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2002/02_2_1.htm
9. Ставровская А.А. Опухолевая клетка в обороне. Сорос. образоват. журн. 2001; 7: 17–23.
10. Arceci R.J. Clinical significance of P-glycoprotein in multidrug resistance malignancies. Blood 1993; 81: 2215–2222.
11. Borst P., Evers R. et al. The multidrug resistance protein family. Biochim. Biophys. Acta 1999; 1461 (2): 347–357.
12. Chan H.S., Thorne P.S., Haddad G. and Ling V. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein: prognostic correlation in soft tissue sarcoma of childhood. J. Clin. Oncol. 1990; 8: 689–704.
13. Cullen K., Davey R., Davey M. The drug resistance proteins, multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein, do not confer resistance to Fas-induced cell death. Cytometry 2001; 3: 189–194.
14. Cullen K.V., Davey R.A., Davey M.W. Drug resistance does not correlate with resistance to Fas-mediated apoptosis. Leukemia Res. 2001; 25: 69–75.
15. Dalton W.S., Grogan T. M., Rybski J.A. et al. Immunohistochemical detection and quantitation of P-glycoprotein in multiple drug-resistant human myeloma cells: association with level of drug resistance and drug accumulation. Blood 1989; 73: 747–752.
16. Sarkadi B., Homolya L., Szakacs G. et al. Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. Physiol. Rev. 2006; 86: 1179–1236.
17. Schinkel A.H., Els Wagenaar U.M., Mol C.A.A.M. et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. Proc. Natl. Acad. Sci. 1997; 94: 4028–4033.
18. Shen D.W., Fojo A., Roninson I.B. et al. Multidrug resistance of DNA-mediated transformants is linked to transfer of the human mdr1 gene. Mol. Cell. Biol. 1986; 6: 4039–4045.
19. Stavrovskaya A.A. Review: cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry (Moscow) 2000; 1: 95–106.

Поступила 19.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-07:616.155.32=008.939.6-074