

## РОЛЬ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Апоптоз является основным механизмом поддержания клеточного гомеостаза в многоклеточном организме. Однако нарушение регуляции этого процесса приводит к развитию ряда заболеваний, в частности, аллергических. Накопление эозинофилов играет центральную роль в развитии аллергического воспаления. Длительное поддержание пула активированных эозинофилов в очаге аллергического воспаления может объясняться подавлением процесса апоптоза, что связывают с действием ИЛ-5, ГМ-КСФ.

В последнее время все чаще наше внимание привлекают работы по исследованию роли явления апоптоза в патогенезе аллергических заболеваний. Апоптоз как один из механизмов регуляции клеточного гомеостаза способен ограничивать повреждение тканей при воспалении и приводить к разрешению воспалительного процесса (1, 5, 8). Однако нарушение регуляции процесса апоптоза, в частности, недостаточность его индукции, может приводить к неспособности организма удалять накапливающиеся клетки воспаления, тем самым поддерживая течение воспалительного процесса, что, вероятно, является одним из возможных патогенетических механизмов развития аллергических заболеваний (5, 6, 10).

Известно, что при атопических аллергических заболеваниях, таких как сезонный аллергический ринит, бронхиальная астма (БА) и других, происходит накопление в органах-мишенях клеток аллергического воспаления (эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов), мигрирующих из периферической крови в ткани органов дыхания, где они остаются в активированном состоянии довольно долго (1, 2, 3, 6, 8, 11). Однако механизм аккумуляции этих клеток до конца не ясен.

На сегодняшний день считается, что аллергия является одним из важнейших патогенетических механизмов, участвующих в формировании воспалительного процесса при БА. В основе этого типа аллергии лежит взаимодействие аллергена с аллергенспецифическим иммуноглобулином E (IgE) посредством высокоаффинного Fcε-рецептора на мембранах тучных клеток, постоянно присутствующих в подслизистом слое бронхов. В результате этого тучные клетки высвобождают большой спектр биологически активных медиаторов, содержащихся в гранулах, которые оказывают влияние на гладкомышечную мускулатуру бронхов и сосудов, что проявляется бронхоспазмом и отеком слизистой (1, 6, 13). Представляет интерес тот факт, что IgE, взаимодействуя с FcεR1 на тучных клетках, поддерживает их выживаемость (предотвращает апоптоз) путем индукции эндогенных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, ФНОα). Одновремен-

но тучные клетки, эозинофилы и часть лейкоцитов, локализованных в месте воздействия аллергена, секретируют другие медиаторы, формирующие в дальнейшем воспалительную реакцию в бронхиальной стенке (1, 6).

Тучные клетки, макрофаги и эозинофилы выделяют фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который оказывает активирующее действие на эозинофилы, в том числе активирует хемотаксис их в очаге воспаления. Привлеченные вырабатываемым тучными клетками эозинофильным хемотаксическим фактором, а также ЛТС4 и ФАТ, эозинофилы вступают в прямой контакт с аллергеном через IgE. Кроме аллергена и указанных факторов, *in situ* эозинофилы подвергаются активации медиаторами воспаления и аллергии, прежде всего гистамином. Вырабатываемые активированными эозинофилами ферменты вызывают повреждение воздухоносных путей и прежде всего эпителия. При этом обнажаются ирритантные рецепторы, расположенные в подслизистой оболочке, а также отменяется модулирующая роль эпителия, вырабатывающего расслабляющие бронхи вещества (1). Все это определяет гиперреактивность бронхов на специфические и неспецифические раздражители.

При хронических аллергических процессах на первый план выступают гуморальные и клеточные реакции со взаимоактивирующими клеточными процессами. Здесь играют роль макрофаги, эозинофильные гранулоциты, тучные клетки и другие активированные клетки иммунной системы, которые влияют друг на друга. В ходе непрерывного перекрестного воздействия возникают так называемые постоянно поддерживающие сами себя процессы (1, 6).

И эозинофильные гранулоциты, и другие воспалительные клетки в течение своей жизни стимулируются, пока не наступит тотальная дегрануляция. Они выделяют литические энзимы, а также главный базовый протеин. Этот цитотоксический протеин снова активирует мембрану тучных клеток, и ее гранулы (или содержащиеся в ней вещества) снова становятся свободными. Тем самым привлекаются другие эозинофилы. Высвобождени-

ем гистаминазы, арилсульфатазы и эозинофильного производного ингибитора эозинофилов способны тормозить воспалительные медиаторы. Однако при этом самоподдерживающемся процессе происходит истощение этих тормозящих веществ, которые образовывались собственно только для поддержания целостности эозинофильной мембраны, так что тучные клетки могут после этого беспрепятственно осуществлять свою деятельность по поддержанию воспаления. Тем самым эозинофилы играют одну из центральных ролей при аллергических заболеваниях (1, 6, 11, 12, 13, 15, 16).

Длительное поддержание пула активированных эозинофилов в очаге аллергического воспаления может объясняться подавлением процесса их запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), что связывают с действием на эозинофилы ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF. Это приводит к увеличению времени жизни эозинофилов и к увеличению их содержания в ткани. Апоптоз эозинофилов наступает либо после выделения гранул, либо при отсутствии ростовых факторов ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF. Молекула CD69, которая экспрессируется на эозинофилах только при стимулирующем влиянии GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор), ИЛ-3 и ИЛ-13, также играет определенную роль в апоптозе эозинофилов. Связывание CD69 на предварительно активированных GM-CSF эозинофилах приводит к их апоптозу. Очевидно, CD69 играет важную роль в регуляции продолжительности жизни эозинофилов (1, 12).

Классические специфические рецепторы для индукции апоптоза относятся к суперсемейству рецепторов для ФНО $\alpha$  (2, 3, 5, 8, 9, 14, 17). К ним относят Fas/CD95, рецептор типа 1 к ФНО $\alpha$  (TNFR1), DR3/WS1-1, DR4/TRAIL-R1, DR5/TRAIL-R2, DR6, содержащие в цитоплазматическом участке «домен смерти» («death domain»), обеспечивающий активацию каскада каспаз. Fas/CD95 конститутивно экспрессируется на гепатоцитах и циркулирующих Т-клетках памяти, их число у человека увеличивается с возрастом. CD95 не индуцируется на «покоящихся» Т-клетках и слабо индуцируется на В-лимфоцитах. При активации клеток в наибольшей степени CD95 экспрессируется на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах CD4<sup>+</sup>, что характеризует их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу. Лиганд, взаимодействующий с Fas/CD95 (FasL), конститутивно экспрессируется в селезенке, на клетках «иммунопривилегированных» органов и тканей (эндокринные железы, глаза, семенники, некоторые отделы нервной системы), некоторых опухолей. FasL экс-

прессируется в значительной степени на активированных Т-лимфоцитах и, взаимодействуя (в виде мембраноассоциированного или растворимого белка) с Fas/CD95, становится основным механизмом апоптотической гибели клеток-мишеней.

Считается, что взаимодействие Fas с FasL формирует апоптозиндуцирующий сигнал на поверхности активированных Т-лимфоцитов, но оказывает антиапоптотическое действие на покоящиеся Т-клетки. В последние годы появились данные, указывающие на то, что при действии на активированные клетки других стимулирующих факторов Fas/FasL-опосредованный апоптоз отменяется. Так, одновременная активация чувствительных клеток-мишеней через антигенспецифические рецепторы Т- и В-лимфоцитов (TCR, BCR) или рецепторы к ростовым факторам (ИЛ-2, интерлеулин, эпидермальный ростовой фактор, фактор роста нервов, тромбоцитарный ростовой фактор) приводит в конечном счете к блокированию активации каспаз или активации ингибиторов апоптоза (9, 14, 17).

Учитывая важную роль специализированных рецепторов в индукции апоптоза, одним из которых является Fas-рецептор, представляет интерес изучение роли Fas-рецептора (CD95) и его лиганда (FasL) в индукции апоптоза при atopических заболеваниях (2). В частности, было показано, что у больных БА CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, несмотря на достаточный уровень экспрессии CD95, являются устойчивыми к процессу запрограммированной клеточной гибели, вызываемому моноклональными IgM анти-Fas-антителами. В аналогичной ситуации Т-лимфоциты здоровых доноров подвергаются апоптозу в большей степени и на более ранних сроках инкубации (С.В. Бойчук, Мустафин И.Г., 2001).

Можно выделить несколько факторов, обуславливающих различную чувствительность клеток к Fas-индуцированному апоптозу.

Во-первых, это нарушение функции самого Fas-рецептора. Известно, что функциональное состояние данного рецептора может зависеть от функционального состояния клеток. Косвенным доказательством этого может служить различный ответ лимфоцитов (покоящихся и предварительно активированных) на Fas-индукцию (2).

Во-вторых, на процесс запуска клеточной гибели, возникающий после активации Fas-рецептора, может влиять наличие или отсутствие клеточных и гуморальных факторов, контролирующих процесс апоптоза. К таким факторам, в частности, относятся белки семейства Bcl-2, которые контролируют необратимую, терминальную и универ-

сальную для всех клеток фазу апоптоза – фазу деградации ДНК. К настоящему времени известно, что белки этого семейства относятся либо к индукторам апоптоза (Bad, Bax, Bcl-Xs, Bik, Bid, Bak), либо к ингибиторам (Bcl-2, Bcl-XL). Белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии, образуя гомо- и гетеродимеры, что в конечном счете влияет на развитие апоптоза клеток. Вот почему считается, что соотношение активных форм этих белков определяет реостат жизни и смерти клетки (2, 5).

Так, исследование уровня экспрессии белка Bcl-2 на клетках мокроты больных БА с помощью моноклональных антител к Bcl-2 выявило следующее: у лиц с БА легкой степени тяжести, а также доноров экспрессия данного белка была незначительной, в то время как у лиц с БА средней и тяжелой степени тяжести экспрессия данного протоонкогена существенно увеличивалась. Показано, что около 90% клеток бронхоальвеолярного лаважа экспрессируют данный белок у лиц с тяжелой формой БА и около 50% Bcl-2-положительных клеток обнаруживали у лиц с БА средней тяжести (С.В. Бойчук, И.Г. Мустафин, 2001).

Исходя из этого же механизма, можно сделать предположение, что большая чувствительность эозинофилов по сравнению с таковой лимфоцитов к Fas-индуцированному апоптозу обусловлена относительно слабой экспрессией в них белка Bcl-2. При различных состояниях, в том числе аллергических, экспрессия данного белка может меняться, что в свою очередь может лежать в основе ослабления процессов клеточной гибели, в том числе и пониженной чувствительности к Fas-индуцированному апоптозу.

Среди большого разнообразия факторов, участвующих в регуляции процессов апоптоза, в последнее время большое внимание уделяется митохондриям. Показано, что изолированные митохондрии способны вызывать дезинтеграцию ядер в бесклеточной культуре. Этот эффект обусловлен наличием большого количества биологически активных веществ, локализованных как в митохондриальном матриксе, так и в межмембранном пространстве данных органелл (апоптозиндуцирующий фактор, цитохром С, прокаспазы 2, 3, 9 и др.). Вышеуказанные факторы способны прямо или опосредованно (например, через активацию «казнящих» каспаз) индуцировать многочисленные изменения, характерные для апоптоза, в том числе деградацию ДНК – проявление конечной и необратимой стадии апоптоза. Считается, что высвобождение из митохондрий большинства вышеперечис-

ленных факторов возможно только после открытия специальных пор в митохондриальной мембране, что, в свою очередь, приводит к снижению митохондриального потенциала (МП). Следовательно, снижение данного показателя позволяет говорить о высвобождении из митохондрий в цитоплазму вышеуказанных факторов и о вовлечении митохондрий в процесс деградации ядра (5).

Экспрессия специфических молекул на клеточной поверхности (в частности, фосфатидилсерина – ФС) также является необходимой составляющей процесса апоптоза, позволяющей элиминировать из организма клетки, подвергшиеся апоптозу (5). Было показано, что снижение МП является самым ранним признаком программированной клеточной гибели, предшествующим изменению клеточного объема, экспрессии ФС.

Учитывая ключевую роль митохондрий в апоптозе лимфоцитов, нельзя отрицать и наличие возможных дефектов в последовательности каскадной реакции, возникающей при активации Fas-рецептора. Например, известно, что одним из мест локализации белка Bcl-2 является наружная поверхность мембраны митохондрий, он же причастен к регуляции трансмембранного потенциала. Следовательно, гиперэкспрессия данного белка, имеющая место при atopических заболеваниях, может являться одной из причин нарушения Fas-опосредованного апоптоза (2).

Другим фактором, снижающим чувствительность клеток к апоптозу, является нарушение баланса между уровнями экспрессии мембранной и растворимой форм Fas-рецептора, а также Fas-лиганда (2, 3).

Растворимая форма FasR (sFasR, sCD95) образуется в результате протеолиза мембранной формы или альтернативного сплайсинга мРНК, приводящего к образованию укороченного транскрипта, не содержащего трансмембранного участка. Показана способность sFasR ингибировать клеточную гибель, индуцируемую анти-Fas-антителами, возможно, за счет конкуренции sFasR и мембранной формы Fas за связывание с их лигандом (3). Обнаружено снижение содержания растворимой формы Fas-рецептора в сыворотке крови при поллинозе у детей, что может свидетельствовать о нарушении механизмов регуляции апоптоза и его участия в качестве одного из патогенетических звеньев развития аллергического ринита (2, 3). Выявленные нарушения экспрессии sFasR могут быть следствием как повышенного расходования его на связывание с FasL, в результате чего возможно прерывание передачи сигнала клеточной гибели и за-

пуска апоптоза, а также результатом возможного ингибирующего воздействия на мРНК FasR основного цитокина Th2 – ИЛ-4, гиперпродукция которого имеет место при поллинозе (Е.Е. Орлова, Н.В. Пивень, Л.М. Беляева, 2000).

Известно, что одним из основных молекулярных маркеров атопии является IgE, гиперпродукция которого вызывает проявления основных аллергических симптомов – ринита, конъюнктивита, крапивницы и т. д. Было обнаружено значительное повышение содержания IgE у всех детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания, однако максимальные значения гипериммуноглобулинемии E выявлены у лиц с сочетанием поллиноза с атопической формой БА и круглогодичным аллергическим ринитом (Орлова Е.Е., Пивень Н.В., Беляева Л.М., 2000). Авторы полагают, что одной из возможных причин наблюдаемого повышения IgE, а также вариабельности его уровней в зависимости от вида аллергопатологии, может быть нарушение механизмов программированной клеточной гибели и продукции растворимой формы Fas-рецептора. Однако достаточной корреляции между уровнями sFasR и IgE во всех группах обследования не выявлено. Тем не менее, при концентрациях IgE, не превышающих 200МЕ/мл, наблюдались более низкие по сравнению с контролем уровни растворимой формы Fas-рецептора. Подобный эффект наблюдали в группе лиц с изолированным сезонным аллергическим ринитом. Авторы считают, что это отражает процессы регуляции экспрессии Fas-рецептора со стороны цитокинов, продуцируемых Th2, а также повышенное расходование sFasR на взаимодействие с FasL, что блокирует передачу сигналов апоптоза в клетки, в том числе и IgE-продуцирующие, и влечет за собой поддержание продукции IgE. По мнению авторов статьи, концентрация растворимой формы Fas-рецептора в сыворотке крови может служить количественным маркером нарушения регуляции механизмов апоптоза при аллергических заболеваниях органов дыхания, имеющим клинико-диагностическую и прогностическую значимость при развитии той или иной формы аллергопатологии у детей.

Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси, А.И. Макаров выявили почти четырехкратное увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD95<sup>+</sup>-антиген под влиянием специфической иммунотерапии (СИТ), что можно рассматривать как механизм, способствующий включению апоптоза клеток, специфичных к используемому аллергену. СИТ запускает процесс апоптоза лимфоцитов, приводящий через некоторое время к угнетению реакции на

антиген и подавлению синтеза IgE (4). Все это косвенно подтверждает роль Fas-опосредованного апоптоза в патогенезе аллергических заболеваний.

В то же время ряд авторов указывают на отсутствие единых механизмов нарушения регуляции апоптоза при аллергических заболеваниях (2, 3). Так, цитокины ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ не влияют на экспрессию CD95, несмотря на их способность предотвращать апоптоз. Приведенные данные подтверждают мнение о многообразии механизмов индукции апоптоза и ставят под некоторое сомнение факт обязательного участия Fas-рецептора во всех случаях запрограммированной клеточной гибели при атопии. Косвенным фактом, отвергающим приоритетность Fas-опосредованного механизма запуска апоптоза при атопии, является то, что уровень экспрессии Fas-рецептора у лиц с нормальным и повышенным количеством эозинофилов в периферической крови не отличается. Не обнаружено различий в экспрессии Fas-антигена даже между эозинофилами и лимфоцитами у доноров и больных БА. В ряде случаев не выявлено различий в экспрессии Fas-рецептора между клетками доноров и клетками, полученными из бронхоальвеолярного лаважа во время отсроченной аллергической реакции (2).

Всевозрастающий интерес вызывает участие цитокинов в регуляции гибели клеток иммунной системы. Цитокины – низкомолекулярные белковые вещества, которые осуществляют регуляцию межклеточных взаимодействий. Цитокины взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки. Через внутриклеточные элементы сигнал передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Под влиянием последних в клетке продуцируются белки, которые и регулируют клеточные процессы. Локальное действие цитокинов (комбинация цитокинов) на клетки иммунной системы многообразно, что и определяет дальнейшую судьбу клетки (6, 7, 10, 14).

При запуске иммунного ответа индуцируется синтез целого ряда цитокинов иммунокомпетентными клетками, при этом количественные и качественные параметры экспрессии цитокинов определяют тип иммунного реагирования. Клетки Th1, субпопуляция лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, продуцируют ИЛ-2 и ИНФγ и способствуют осуществлению клеточных иммунных реакций. Как известно, в крови людей с атопией преобладают Th 2 типа, способствующие осуществлению гуморальных реакций и вырабатывающие преимущественно ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13. Содержание же Th1 и вырабатываемых ими цитокинов при аллергическом воспалении снижено (10).

Наиболее изученной является система ИНФУ, участвующая в индукции апоптоза путем повышения экспрессии в клетках мРНК Fas-рецептора. В то же время цитокины Th2, такие как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, обладают противоположным эффектом и могут участвовать в воспалении, не только привлекая клетки (такие, как эозинофилы) в легкие и другие ткани, но и оказывая дозозависимый ингибирующий эффект на мессенджерскую мРНК Fas и соответствующего рецептора, индуцируя тем самым выживание клеток (6, 7, 10, 14). Наибольшей эффективностью в данном случае обладает основной цитокин Th2 – ИЛ-4 (3, 6, 14).

Межклеточная кооперация в процессе иммунного ответа повышает выживаемость иммунокомпетентных клеток. Костимулирующие молекулы CD30 и CD40, относящиеся к суперсемейству рецепторов к ФНОα, при активации, как правило, оказывают антиапоптотическое действие соответственно на Т-лимфоциты Th2 CD4<sup>+</sup> и на В-лимфоциты. Как известно, Th2-клетки имеют повышенный уровень экспрессии молекул CD30, что считается од-

ним из факторов их большей устойчивости к апоптозу по сравнению с Th1. Молекула CD40 является одной из важных костимулирующих молекул на поверхности В-лимфоцитов, необходимой для их Т-зависимой антигенной стимуляции и продукции антител. В то же время активация только через молекулу CD40 (например, с помощью CD40L) вызывает Fas-зависимый апоптоз В-лимфоцитов. Добавление цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ10) или дополнительная костимуляция (МКАТ анти-HLA-I) способствуют выживанию В-лимфоцитов (14, 16, 17).

Концепцию об апоптозе следует признать одной из наиболее перспективных в современной медико-биологической науке. Открытая и сформулированная еще в 1972 году, она стала предметом особого внимания многих исследователей. Расшифровка механизмов апоптоза, в частности определение его роли в патогенезе аллергических заболеваний, возможно, позволит повысить эффективность лечения и профилактики, а также открыть более совершенные методы коррекции аллергических заболеваний.

**Список использованной литературы:**

1. Адашкевич В. П., Мяделец О. Д. Апоптоз как фактор поддержания популяции эозинофилов. Механизмы апоптоза // Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – С. 10-15.
2. Бойчук С.В., Мустафин Н.Г. Fas-рецептор и его роль при atopических заболеваниях // Иммунология 2001. – №3. – С. 24-29.
3. Орлова Е. Е., Пивень Н. В., Беляева Л. М. О патогенетической роли растворимой формы FAS-рецептора при аллергических заболеваниях органов дыхания у детей. // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2002. – №3. – С. 46-51.
4. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Апоптоз лимфоцитов – один из механизмов специфической иммунотерапии atopических заболеваний // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1998. – №4. – С. 434.
5. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. – 1996. – №6. – С. 10-23.
6. Boyce J.A. The pathobiology of eosinophilic inflammation // Allergy-Asthma-Proc. 1997. Sep-Oct; 18(5): 293-300.
7. Bradding P., Roberts J. A., Britten K. M. et al. Interleukin-4, -5 and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines // Ibid. – 1994. – Vol.10. N.5. – P. 471 – 480.
8. Brutsche M. N., Brutsche I.C., Wood P. Apoptosis signals in atop and asthma measured with cDNA arrays.//Clin. Exp. Immunol 2001. Vol. 123, N 2. P. 181.
9. Cheng J., Zhou T., Lin C. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule // Science 1994. Vol. 263. P. 1759 – 1762.
10. Erb K. J., Le Gros G. The role of Th2 Type CD4<sup>+</sup> T cells and Th2 type CD8<sup>+</sup> cells in asthma // Immunol. Cell. Biol. – 1996. – Vol.74, N2. – P. 206-208.
11. Foresi A., Teodoro C., Leone C., Pelucchi A., D Ippolito R., Chetta A., Olivieri D. Eosinophil apoptosis in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and with asymptomatic and symptomatic asthma // Annals of allergy. – Volume 84. – P. 411. April 2000.
12. Iversen P.O., Robinson D., Ying S., Meng Q. The GM-CSF analogue E2IR induces apoptosis of normal and activated eosinophils // Am-J-Respir-Crit-Care-Med. 1997. Nov; 156(5): 1628-32.
13. Kay A.B., Barata L., Meng Q., Durham S.R., Ying S. Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation // Int-Arch-Allergy-Immunol. 1997. May-Jul; 113(1-3): 196-9.
14. Klaus S. J., Law C.L. Molecules that regulate B-cell fate. The Immunologist 1996. Vol. 281, N 3. P. 91-98.
15. Simon NU. Molecular mechanisms of defective eosinophil apoptosis in diseases associated with eosinophilia // Int-Arch-Immunol. 1997. May-Jul; 113(1-3): 206-8.
16. Simon NU., Yousefi S., Dibbert B., Levi Schaffer F., Blaser K. Anti-apoptosis signals of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are transduced via Jak2 tyrosine kinase in eosinophils // Eur-J-Immunol. 1997. Dec; 27(12): 3536-9.
17. Spinozzi F., Fizzotti M., Agea E., Piattoni S., Droetto S., Russano A. Defective expression on Fas messenger RNA and Fas-receptor on pulmonary T cells from patients with asthma // Ann-Intern-Med. 1998. Mar 1; 128(5): 363-9.