

В.Н.Минеев, И.И.Нестерович, Н.Н.Лукашевская, А.В.Андреева

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНО-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ЭКЗОГЕННОГО ЦАМФ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого

STUDY OF MEMBRANE-RECEPTOR ERYTHROCYTE COMPLEX IN BRONCHIAL ASTHMA
BY MEANS OF EXOGENOUS CYCLIC AMP

V.N.Mineev, I.I.Nesterovich, N.N.Lukashevskaya, A.V.Andreeva

Summary

The aim of the study was to establish peculiarities of regulatory effects of exogenous cyclic AMP (ex-cAMP) on membrane-receptor erythrocyte complex in bronchial asthma (BA). Healthy controls, patients with atopic and non-atopic BA were examined. BA patients taking oral glucocorticoides were included in a separate group.

The intercellular cooperation (erythrocyte aggregation influenced by the ex-cAMP, the patent № 2058551) was used as a model. An effect of the ex-cAMP in atopic BA — inhibition of the erythrocyte aggregation — was analogous to those in healthy. The non-atopic BA patients showed the inverse effect which was acceleration of the erythrocyte aggregation. The data are discussed in term of membrane-receptor disturbances in BA, in particular of the regulatory effect of ex-cAMP on the membrane-receptor erythrocyte complex bypassing the β adrenoreceptors in atopic BA.

Резюме

Цель исследования — установить особенности регуляторного влияния экзогенного циклического АМФ (цАМФ) на мембрано-рецепторный комплекс эритроцитов при бронхиальной астме (БА). В качестве модели выбран процесс межклеточной кооперации — агрегация эритроцитов под воздействием экзогенного цАМФ (патент № 2058551). Обследованы практически здоровые лица, больные атопической БА и неатопической БА, отдельную группу составили больные БА, получающие системные глюкокортикоиды. У практически здоровых лиц воздействие экзогенного цАМФ приводит к существенному торможению агрегации эритроцитов. При АБА тормозящий эффект экзогенного цАМФ значительно более выражен, чем в группе практически здоровых лиц. При НАБА наблюдается иной эффект экзогенного цАМФ — существенное ускорение оседания эритроцитов. Полученные данные обсуждены с позиции мембранно-рецепторных нарушений при БА, в частности, обсуждается возможность регулирующего эффекта экзогенного цАМФ на мембрано-рецепторный комплекс эритроцитов при АБА в обход β -адренорецепторов.

По современным представлениям, цАМФ, равно как и цГМФ, рассматривают не только как вторичные внутриклеточные мессенджеры самых разнообразных гормонов, биологически активных веществ, но и как экзогенные регуляторы клеточных функций с участием мембранных рецепторов для этих циклических нуклеотидов.

Во многих клетках, в том числе и эритроцитов человека, обнаружены специфические, обладающие высоким сродством рецепторы к цАМФ [1, 2]. Важно, что рецепторные характеристики весьма близки в эритроцитах и лимфоцитах. Так, на мембране лимфоцитов выявлены [3] участки с высоким сродством к цАМФ ($K_d = 1,8 \times 10^{-8}$ М), а общая емкость составила 2,7 нмоль на 1 мг белка, что весьма близко

аналогичным показателям, полученным для мембран эритроцитов (5 нмоль на 1 мг белка) [4].

Клинические исследования рецепторов к цАМФ немногочисленны и стимулируются перспективами терапевтического применения этого нуклеотида.

При бронхиальной астме (БА) подобных исследований нам не встретилось. Наше внимание к рецепции экзогенного цАМФ обусловлено не только возможностью получить дополнительную информацию о состоянии мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов, но и тем интересом, который вызван новой функциональной ролью экскреции цАМФ как быстрого способа прекращения действия гормонального сигнала [4].

В качестве модели нами выбран процесс межклеточной кооперации в форме агрегации эритроцитов

под воздействием экзогенного цАМФ. За методическую основу взята оценка скорости оседания эритроцитов (СОЭ), зависящая главным образом от агрегации эритроцитов.

Материал и методы

Обследованы практически здоровые лица ($n = 8$), больные atopической БА (АБА, $n = 16$) и неатопической БА (НАБА, $n = 20$), отдельную группу составили больные БА, получающие системные глюкокортикоиды (Горм. (+), $n = 7$).

Гепаринизированную кровь по 0,5 мл, взятую из локтевой вены, помещали в пробирку № 1, содержащую 50 мкл 0,9%-ного раствора хлористого натрия, и в пробирку № 2, содержащую 90 мкг циклического аденозинмонофосфата ("Serva"), растворенного в 50 мкл 0,9%-ного раствора хлористого натрия. Сразу же после перемешивания содержимое пробирок набирали в откалиброванные капилляры Панченкова № 1 и № 2 (соответственно номерам пробирок), которые помещали на 0,5 ч в термостат при температуре 37 °С. Затем регистрировали значения оседания эритроцитов в мм в капиллярах № 1 и № 2.

На основе оценки оседания эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ разработано изобретение: патент № 2058551.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования СОЭ при воздействии экзогенного цАМФ представлены в таблице.

Как видно из таблицы, у практически здоровых лиц воздействие экзогенного цАМФ приводит к существенному торможению агрегации эритроцитов. Эффект, аналогичный данному, показан ранее для тромбоцитов [4].

Таблица

Оседание эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ у практически здоровых лиц и у больных БА

Группы	Оседание эритроцитов, мм / ч, $M \pm m$		
	исходное	в присутствии цАМФ	P_{1-2}
Здоровые $n = 8$	$16,5 \pm 1,9$	$7,5 \pm 2,0$	$< 0,010$
АБА $n = 16$	$21,3 \pm 2,2$ $p_{I-II} > 0,05$	$2,2 \pm 0,3$ $p_{I-II} < 0,002$	$< 0,001$
НАБА $n = 20$	$28,4 \pm 2,2$ $p_{I-III} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$	$59,6 \pm 3,7$ $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$	$< 0,001$
Горм. (+) $n = 7$	$12,6 \pm 1,5$ $p_{I-IV} > 0,05$ $p_{III-IV} < 0,001$	$18,4 \pm 2,1$ $p_{I-IV} < 0,01$ $p_{III-IV} < 0,001$	$< 0,050$

Весьма важно, что при АБА тормозящий эффект экзогенного цАМФ значительно более выражен, чем в группе практически здоровых лиц. Так, если средняя СОЭ у практически здоровых лиц при воздействии цАМФ уменьшилась в 2,2 раза, то при АБА этот показатель составил 9,7 раза, причем статистически достоверны и различия между показателями скорости оседания после воздействия цАМФ.

Таким образом, при АБА регуляторный эффект экзогенного цАМФ значительно выше, чем у здоровых лиц. Предстоит еще исследовать, за счет какого параметра (увеличение плотности рецепторов для цАМФ или увеличение их аффинности) обеспечивается выявленное повышение чувствительности к экзогенному цАМФ при АБА.

Исходя из полученных данных и учитывая хорошо известные регуляторные эффекты цАМФ в отношении аллергических реакций, высвобождения медиаторов воспаления, регуляции бронхиального тонуса, можно сделать вывод о возможности коррекции основных патогенетических механизмов при БА с помощью экзогенного цАМФ и его аналогов. Реальность такого подхода при ряде заболеваний серьезно обсуждается Н.А.Федоровым и соавт. [4].

Для АБА предлагаемый путь контроля над аллергическим процессом, на наш взгляд, особенно важен, учитывая блокаду β -адренорецепторного пути повышения внутриклеточного содержания цАМФ [5].

Таким образом, регулирующий эффект экзогенного цАМФ при АБА может быть осуществлен в обход β -адренорецепторов.

Думается, что именно этот путь негативного контроля, по крайней мере частично, вероятно, обеспечивает клинический эффект разгрузочно-диетической терапии, принимая во внимание повышение плазменного и тканевого содержания цАМФ при голодании, отмеченное еще в 1978 г. [6].

Поразительно, что аналогичный подход к регуляции иммунных функций лимфоцитов в обход дефектного мембрано-рецепторного комплекса, опосредующего нейрогормональные влияния, постулирован при хроническом лимфолейкозе [4].

При НАБА наблюдается иной эффект экзогенного цАМФ — существенное ускорение оседания эритроцитов.

Логично предположить, что в основе подобного реагирования эритроцитов на воздействие цАМФ лежит влияние этого циклического нуклеотида на формирование электрокинетического потенциала эритроцитов, определяющего их агрегацию. Роль кальция, усиливающего агрегацию эритроцитов, хорошо известна. С другой стороны, кальций-зависимыми являются такие основные патохимические и патофизиологические механизмы БА, как высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи бронхиальными железами, спазм гладкой мускулатуры бронхов [7].

К настоящему времени накапливаются факты, свидетельствующие о контроле цАМФ эффектов, связан-

ных с кальцием. Так, от концентрации цАМФ зависит закрытие рецептор-зависимых Ca^{++} -каналов [8]. Этот эффект цАМФ опосредован, по-видимому, активацией протеинкиназы А, которая фосфорилирует белок, образующий воротную часть канала.

Инактивация рецептор-зависимых Ca^{++} -каналов происходит и при стимуляции Ca^{++} -активируемой фосфолипид-зависимой формы протеинкиназы — протеинкиназы С [9] одним из продуктов расщепления полифосфоинозитидов — диацилглицерином. Другой продукт — инозит трифосфат, поступая в цитозоль, приводит к высвобождению кальция из внутриклеточных пулов.

По имеющимся экспериментальным данным, роль рецепторов для экзогенных циклических нуклеотидов выполняют, вероятно, цАМФ-зависимые протеинкиназы мембран клеток [4]). В мембранах эритроцитов человека содержится активная цАМФ-зависимая протеинкиназа, регуляторная субъединица, которая является, по-видимому, рецептором для внеклеточного цАМФ [6].

Циклический АМФ способен проникать через мембрану и накапливаться в эритроцитах. Известен целый ряд регуляторных эффектов экзогенного цАМФ, связанных с эритроцитами. Во-вторых, экзогенный цАМФ стимулирует фосфорилирование мембранных белков, активирует трансметилирование фосфолипидов, увеличивает потребление глюкозы.

В присутствии дибутирильного производного цАМФ увеличивалась фильтруемость эритроцитов, прямо коррелирующая со временем инкубации [4]. Аналогичный эффект проявлял и адреналин. С другой стороны, дибутирил-цГМФ оказывал противоположное действие — ухудшал реологические свойства эритроцитов, замедляя фильтрацию. Хорошим клиническим примером регуляции реологических свойств эритроцитов с помощью цАМФ является применение препаратов типа Трентала при нарушении микроциркуляции. В основе лечебного эффекта лежит уменьшение ригидности эритроцитарной мембраны, опосредованной увеличением уровня цАМФ [4].

Считается, что эритроциты, не обладая системой внутриклеточных мембран, подобной эндоплазматическому ретикулуму, в качестве цитоплазматического буфера кальциевых ионов в условиях перегрузки ими могут использовать кальмодулин [10].

Отметим, что получены данные о сильном ингибирующем влиянии цАМФ на обмен фосфоинозитидов [11].

Таким образом, повышение агрегации эритроцитов при воздействии цАМФ при НАБА может быть обусловлено целым рядом изменений, приводящих к внутриклеточному содержанию Ca^{++} .

К таким изменениям можно отнести прежде всего изменения в фосфоинозитидном обмене в условиях активации холинергической системы, что характерно для НАБА [7].

Обсуждая взаимоотношения цАМФ и кальция, отметим, что эти взаимоотношения крайне сложны, и приходится признавать, что нет четких представле-

ний о механизмах совместного функционирования цАМФ и кальция [12].

И еще одно замечание, касающееся кальция. Существование специфических Ca^{++} -каналов в эритроцитах оспаривается; отмечается, что система входа кальция обладает одинаковым сродством к Na^{+} и K^{+} , но и в этом случае предполагается увеличение содержания кальция в клетках за счет активации $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ -обмена [13], тем более, что для БА характерно высокое содержание кальция в сыворотке крови [7]. Вместе с тем считается, что большое значение для регуляции внутриклеточного кальциевого гомеостаза при БА имеет активность Ca^{++} -АТФазы [13]. Этими авторами обнаружено существенное снижение активности этого фермента, причем, как отмечают авторы, наибольшее отклонение (на 40–60 %) выявлено у больных НАБА.

Отмечается также, что у больных, постоянно получающих глюкокортикоиды, также наблюдалось снижение активности АТФазы, но менее выраженное, чем у больных, которые не принимали этих гормонов.

Обсуждая эффект экзогенного цАМФ при НАБА, нельзя не учитывать важной роли цАМФ в регуляции в эритроцитах анионной проницаемости, в частности, анионов хлора [14]. Повышение проницаемости приводит к деполяризации эритроцитарной мембраны, что, в свою очередь, уменьшает электрокинетический потенциал эритроцитов и способствует их агрегации.

Таким образом, можно предположить, что при НАБА имеются изменения, касающиеся белка полосы 3, ответственного за анионный транспорт.

Любопытно, что аналогичные изменения в эритроцитах (повышение концентрации аниона хлора, увеличение содержания полосы 3, деполяризация мембраны, уменьшение потенциала) убедительно показаны при гипертонической болезни [9], гораздо чаще наблюдавшейся при НАБА, чем при АБА.

Полагают [13], что активация ион-транспортующих систем с участием хлора, отмеченная на примере эритроцитов, при БА и, особенно, при НАБА, может иметь прямое отношение к гиперсекреции слизи и нарушению мукоцилиарного клиренса, характерным признакам НАБА, особенно ее так называемого холинергического варианта. Таким образом, можно предположить, что характер ответа мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов на воздействие экзогенного цАМФ при НАБА отражает, по-видимому, не только действие Ca^{++} как основного внутриклеточного посредника, вызывающего деполяризацию, но, скорее, особенности целого ряда Ca^{++} -зависимых мембранных эффектов, включающих прежде всего фосфоинозитидный механизм.

Роль фосфоинозитидного механизма при БА пока достаточно не исследована, однако данные, свидетельствующие о сопряжении его с метаболизмом Ca^{++} , ацетилхолином, уровнем циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), дают основание предполагать его существенное участие в патогенезе НАБА.

Добавим также, что воздействие экзогенного цАМФ может привести к реципрокному повышению цГМФ в клетке по принципу отрицательной обратной связи [4]. Применение же дибутирильного аналога цГМФ вызывало трансформацию дискоцитов в сфероциты и эхиноциты, что сопровождалось уменьшением их фильтрационной способности и, на наш взгляд, могло обусловить повышение агрегации эритроцитов, наблюдаемое нами при НАБА.

Ответ на вопрос о механизмах, ответственных за повышение агрегации эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ при НАБА, следовало бы также искать и в особенностях других Ca^{++} -зависимых мембранных эффектах, таких как трансметилирование белков и фосфолипидов мембраны, активация метаболизма арахидоновой кислоты, протекающих с участием фосфолипазы- A_2 .

Учитывая, что глюкокортикоиды могут, как известно, влиять на указанные мембранные процессы, мы решили исследовать влияние экзогенного цАМФ у больных НАБА, получающих глюкокортикоидную терапию (табл.).

Из таблицы видно, что, действительно, глюкокортикоиды существенно снижают эффект экзогенного цАМФ, но не отменяют и не нормализуют его.

Вероятно, в этом проявляется вклад глюкокортикоидов в восстановление в мембране нормального липид-белкового микроокружения рецептора для цАМФ, хотя влияние на активность самого рецептора несущественно. Любопытны в этом отношении результаты корреляционного анализа в группе больных БА, не получающих глюкокортикоиды.

Если в группе больных АБА ($n = 8$) выявлена высокая положительная корреляционная связь ($r = +0,714$) между уровнем 11-ОКС в плазме крови и динамикой оседания эритроцитов за 60 мин при воздействии цАМФ, то у больных НАБА ($n = 6$) корреляционная связь практически отсутствовала ($r = -0,08$).

Таким образом, исследование мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов с использованием экзогенного цАМФ выявило различия регуляторного эффекта этого циклического нуклеотида в зависимости от вариантов БА.

Весьма важным, на наш взгляд, является вывод о перспективной возможности использования при АБА воздействия на выраженность аллергического процесса, минуя β -адренорецепторный путь внутриклеточного накопления цАМФ. Напомним, что такой подход уже используется при хроническом лимфолейкозе [4].

Безопасность для здоровья человека подтверждена введением цАМФ здоровым добровольцам [15], а также беременным женщинам с угрозой преждевременных родов [16].

Н.А.Федоров и др. [4] суммируют уникальные данные об успешном использовании экзогенного цАМФ для лечения нейробластомы, веретеноклеточной саркомы, а также описывают собственный слу-

чай успешного лечения терминальной стадии острого лейкоза.

Насколько близка перспектива применения экзогенного цАМФ при БА, прогнозировать трудно, однако эффективности такого подхода, думается, можно ожидать именно при атопическом варианте заболевания.

Что же касается НАБА, то особенность регуляторного эффекта экзогенного цАМФ, по-видимому, в нарушении механизмов трансдукции сигнала, переключении сигнала на активацию Ca^{++} -зависимых процессов.

В аналитическом обзоре тенденций в молекулярной рецепторологии Р.Н.Этингер [17] подчеркивает факт наличия множественности механизмов трансдукции сигналов, осуществляемых рецептором. В частности, возможность переключения сигналов допускается при активации ограниченного протеолиза, тем более, большая группа протеаз является Ca^{++} -зависимой. Активация же процесса ограниченного протеолиза респираторной вирусной инфекцией, пневмококком и *H.influenzae* — наиболее частыми возбудителями инфекционного поражения дыхательных путей при БА — хорошо известна [18].

Надо признать, что трактовка полученных данных неоднозначна и отражает, по-видимому, новизну и малую изученность проблемы рецепторов для экзогенного цАМФ, а также неизученность путей передачи сигнала, координации различных механизмов трансдукции в данной сигнальной системе.

Во всяком случае, очевидным является различие характера рецепторного влияния экзогенного цАМФ при различных вариантах БА.

В заключение приведем клинический пример, иллюстрирующий ряд рассмотренных положений.

Больная З., 33 года. Клинический диагноз: НАБА, течение средней тяжести, фаза обострения. ОРВИ от 22.11.91. Астматический статус от 26.11.91. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет II типа (компенсированный).

Больна 14 лет, первый приступ развился на фоне ОРВИ, спровоцирован эмоциональным стрессом.

Помогали Астмопент, Эфедрин, Теофедрин.

Через 6 лет от начала заболевания развился левосторонний пневмомедиастинум.

Неоднократно на фоне ОРВИ возникали обострения заболевания, получала антибиотики.

После родов (через 9 лет от начала заболевания), а также переезда на другую квартиру в течение 3 лет отмечалась фаза ремиссии заболевания.

Наследственность в отношении аллергических заболеваний не отягощена.

Признаков пищевой, лекарственной непереносимости не отмечает. При кожном аллергологическом тестировании выявлена повышенная чувствительность к аллергенам домашней пыли и пыльце злаков. При контакте с домашней пылью — вазомоторный ринит.

Перенесла 2 операции на молочной железе (липома, фиброаденома). После последней операции стала отмечать накопление избыточного веса, повышение артериального давления и содержания сахара в крови (принимала вначале Адебит).

При поступлении в клинику заболевание трактовалось как БА с преимущественным атопическим механизмом. Однако эозинофилии крови не наблюдалось, а при цитологическом исследовании мокроты выявлена небольшая эозинофилия и признаки небольшого воспалительного процесса.

Наблюдалось некоторое повышение содержания ИЛ-ОКС в плазме крови — 17,3 мкг %. СРБ не обнаруживался.

С учетом сопутствующего ожирения, решено было провести разгрузочно-диетическую терапию.

При специальном исследовании, проводимом до начала разгрузочно-диетической терапии, выявлена парадоксальная реакция на экзогенный цАМФ (ускорение оседания эритроцитов).

Таким образом, все показатели, характеризующие состояние мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов, указывали на неатопический генез заболевания.

Данный клинический случай привлек наше внимание, прежде всего, потому, что на 4-й день разгрузочно-диетической терапии возникло обострение заболевания, а на 8-й день развился астматический статус.

Как уже упоминалось, при голодании отмечается повышение плазменного и тканевого содержания цАМФ, что в рамках рассматриваемой нами концепции о внецепторном пути регуляторного влияния экзогенного цАМФ может, по крайней мере частично, обеспечивать клинический эффект разгрузочно-диетической терапии при АБА.

В случае НАБА экзогенный цАМФ запускает, по видимому, каскад вторичных патогенетических механизмов, поэтому возникновение астматического статуса на фоне разгрузочно-диетической терапии у больной БА, у которой выявлена характерная для НАБА реакция на цАМФ, не кажется случайной. Подобная трактовка, конечно, весьма гипотетична, но, во всяком случае, обнаруженное нарастание агрегации эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ при НАБА может иметь вполне реальное воплощение, обеспечивая вклад в нарушения микроциркуляции, характерные для НАБА и ее осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suzuki K., Suzuki S., Terao T. et al. Purification and some properties of a cyclic AMP-binding protein from human erythrocyte membrane. *J. Biochem (Tokyo)* 1982; 92 (3): 845–853.
2. Tsukamoto T., Yamakawa J. Effects of the cytosol fraction and ATP on the kinetics of cAMP binding to human erythrocyte membranes. *Biochem. Int.* 1988; 16 (2): 253–257.
3. Wedner H.J. Biochemical events associated with lymphocyte activation. *Surv. Immunol. Res.* 1984; 3 (4): 295–303.
4. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. М.: Медицина; 1990.
5. Минеев В.Н. Особенности мембрано-рецепторных нарушений в патогенезе аллергических заболеваний. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) *Общая аллергология*. СПб.: Нордмед-Издат; 2001; т.1: 504–517.
6. Goldstein D.E., Sutherland C.A., Curnow R.T. Altered mechanism of glucagon-mediated hepatic glycogenolysis during long term in the rat // *Metabolism* 1978; 27 (10): 1491–1498.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1–2.
8. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука; 1994.
9. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина; 1987.
10. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. М.: Высшая школа; 1990.
11. Nishizuka Y. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science* 1984; 225 (4668): 1365–1370.
12. Перцева М.Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. Л.: Наука; 1989.
13. Орлов С.Н., Баранова И.А. Транспорт катионов в эритроцитах при бронхиальной астме. *Пульмонология* 1991; 1: 35–39.
14. London R.D., Lipkowitz M.S., Sinert R.H., Abramson R.G. Modulation of ionic permeability in a nonpolarized cell: effect of cAMP. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: 985–993.
15. Levine R.A., Vogel J.A. Cardiovascular and metabolic effects of adenosine-3',5'-monophosphate in vivo. *Nature* 1965; 207 (5000): 987–988.
16. Chimura T. The treatment of threatened premature labor by drugs. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1980; 32 (10): 1620–1624.
17. Этингер Р.Н. Молекулярные аспекты изучения рецепторов: некоторые новые тенденции. *Успехи соврем. биол.* 1991; 111 (3): 384–399.
18. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. *Тер. арх.* 1990; 11: 59–62.

Поступила 08.01.03