

осуществляться продуктами циклоксигеназного окисления ненасыщенных жирных кислот в клетках крови, индуцированного в ходе УФ-облучения, через стимуляцию моноцитов крови и покоящихся перитонеальных макрофагов у больных животных. Это, однако, требует дальнейшего изучения.

Другой интересной, с нашей точки зрения, перспективой настоящего исследования было бы выявление молекулярно-клеточных механизмов стимуляции ферментов окисления ненасыщенных жирных кислот в клетках крови при действии УФ-излучения. Выяснение данных механизмов позволило бы управлять этим процессом и добиваться более выраженного терапевтического эффекта фотогемотерапии. Это, видимо, и будет главным предметом исследований в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А. // Физиология лейкоцитов человека.— Л.: Наука, 1979.— С.97.
2. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы.— М.: Изд-во МГУ, 1985.
3. Ганелина И.Е., Самойлова К.А. // Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных.— Л.: Наука, 1986.— С.103—108.

4. Горюнов А.В., Рощупкин Д.И. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, индуцированное УФ-излучением // Биол. мембраны.— 1989.— Т.6, № 5.— С.551—554.
5. Зверева М.В., Соколов А.Ю., Аносов А.К., Рощупкин Д.И. Стимуляция фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов у крыс с экспериментальным перитонитом при трансфузии крови, облученной ультрафиолетом // Бюл. exper. биол.— 1994.— № 2.— С.140—142.
6. Пол У. (Ред.) Иммунология. Т.3.— М.: Мир, 1987.
7. Рощупкин Д.И., Мурина М.А. Фотобиологические процессы в биомембранах при действии ультрафиолетового излучения на клетки, ткани и органы животных // Биофизика.— 1993.— Т.38, № 6.— С.1053—1068.
8. Соколов А.Ю., Аносов А.К., Рощупкин Д.И. Роль фотомодификаций, предотвращаемых ингибиторами перекисидации липидов, в лечебном действии УФ-облученной крови при перитоните у крыс // Биофизика.— 1993.— Т.38, № 4.— С.703—707.
9. Эмануэль Н.М., Сергеев Г.В. // Экспериментальные методы химической кинетики.— М.: Высшая школа, 1980.— С.146.
10. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid peroxides // Lipids.— 1980.— Vol.15, № 3.— P.137—140.
11. Knott E.K. Development of ultraviolet blood irradiation // Am. J. Surg.— 1948.— Vol.76, № 2.— P.165—171.
12. Pathrick C.C., Graber C.D., Loadholt C.B. // J. Immunol. Meth.— 1976.— Vol.11, № 2.— P.321—329.

Поступила 10.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-008.4-085.835.3

И.Г.Даниляк, А.Х.Коган, А.В.Сумароков, С.Болевич

ВЛИЯНИЕ CO₂ НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета и кафедра патофизиологии ММА им.И.М.Сеченова

THE CO₂ INFLUENCE ON BLOOD LEUCOCYTAL GENERATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

I.G.Daniliack, A.H.Kohan, S.Bolevich

Summary

The purpose of the study was to investigate the features of CO₂ inhibiting action on leukocytal generation of reactive oxygen species (ROS) in patients with bronchial asthma (BA). Sixty patients with BA and 20 healthy donors were examined. The CO₂ action on leukocytal generation of ROS was estimated by luminol dependent and lucigenin dependent chemiluminescent (CL) methods before and after the CO₂ action of 5.1%, 8%, and 20%. It was found that CO₂ inhibites significantly the leukocytal CL. However, this inhibiting influence on generation of ROS is decreased in patients with BA in the exacerbation phase in comparison with healthy donors. The influence does not differ from normal values in 30% of the patients. In the remission phase, the inhibiting influence of CO₂ on leukocytal generation of ROS is repaired partly or completely. Thus, on the one hand, CO₂ is included into the BA pathogenesis thru the decrease of inhibiting influence on generation of ROS, and, on the other hand, only 30% of BA patients are prescribed to be treated with increased CO₂ concentration inhalations.

Целью настоящего исследования явилось выяснение особенностей ингибирующего влияния CO_2 на генерацию активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами крови у больных бронхиальной астмой (БА). Для этого было обследовано 60 больных БА и 20 здоровых доноров. Влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами определяли люминолзависимым и люцигенинзависимым хемилюминесцентным (ХЛ) методами до и после воздействия 5,1%, 8% и 20% CO_2 . Было выявлено, что у здоровых доноров все три концентрации CO_2 значительно ингибируют ХЛ лейкоцитов. Однако у больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами снижается ингибирующее влияние 5,1%, 8% и 20% CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами. У 30% больных БА оно не отличается от нормы. В фазе ремиссии ингибирующее влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами частично или полностью восстанавливается. Таким образом, с одной стороны, CO_2 включается в патогенез БА через снижения ингибирующего влияния на генерацию АФК лейкоцитами, а с другой — всего 30% больным БА показано лечение повышенными концентрациями CO_2 .

Ранее в экспериментах на собаках, телятах [6] и в исследованиях у кардиологических больных [7] обнаружено усиление генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами при прохождении ими сосудистого русла легких. Изучая механизм этого явления авторы нашли, что продувание CO_2 через взвесь лейкоцитов в забуференном физиологическом растворе натрия хлорида вызывает значимое снижение генерации ими АФК [11]. Поскольку, с одной стороны, доказано, что генерируемые лейкоцитами АФК являются медиаторами воспаления [14] и включаются в патогенез бронхиальной астмы (БА) [1,5,13], а с другой — предлагается использовать CO_2 для лечения больных БА [2,3], то представляет интерес изучение у этих больных особенности ингибирующего влияния CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, чему и посвящена работа.

Было обследовано 60 больных БА (40 женщин и 20 мужчин) в возрасте 17—65 лет. Диагноз ставился на основании общепринятых критериев [4,9,10] в результате общеклинического, лабораторного, инструментального и аллергологического исследований. У 37 больных была нестероидозависимая БА (у 28 atopическая, у 8 аспириновая и у 1 астма физических усилий). Эти пациенты получали традиционную терапию, включающую бронхоспазмолитические препараты, задитен, интал, ЛФК. У 23 больных была стероидозависимая БА. В соответствии с Международным Консенсусом по Проблемам Диагностики и Лечения Астмы [8] у 12 больных отмечено легкое течение астмы на момент исследования, у 40 — среднетяжелое и у 8 тяжелое. Все больные были обследованы в фазе обострения и ремиссии. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров.

Генерацию АФК лейкоцитами определяли люминолзависимым и люцигенинзависимым хемилюминесцентным (ХЛ) методом [6,7]. Влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами исследовали по модификации методики, разработанной А.Х.Коганом и описанной ниже. Лейкоциты выделяли из венозной крови по технологии, описанной ранее [6,7]; освобождали их от примеси эритроцитов осмоллизисом дистиллированной водой [6,7]. Взвешивали лейкоциты в забуференном 0,9% (физиологический) растворе натрия хлорида с рН 7,35 (ЗБФР), состоящем из 7,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,5 мл фосфатно-щелочного буфера рН 7,35, и в собственной плазме, полученной по уже известной

методике [1]. 0,2 мл полученной взвеси лейкоцитов концентрацией 2500 клеток в 1 мкл помещали в минибарокамеру ("аппарат Камовского"), находившуюся в термостате с температурой 36,9°C. Из минибарокамеры под контролем манометра откачивали воздух на 67,5 мм рт.ст. (т.е. до 692,5 мм рт.ст.) и вводили CO_2 (+37,5 мм рт.ст.), повышая общее давление до 730, мм рт.ст. При этом в минибарокамере оставляли разрежение 30 мм рт.ст., необходимое для обеспечения ее герметичности. Таким образом, в минибарокамере создавалась газовая смесь: воздух — $P=692,5$ мм рт.ст. (94,9%) + CO_2 — $P=37,5$ мм рт.ст. (5,1%). По аналогичной технологии готовили остальные газовые смеси: воздух — $P=671,6$ мм рт.ст. (92%) + CO_2 — $P=58,4$ мм рт.ст. (8%) и воздух — $P=584$ мм рт.ст. (80%) + CO_2 — $P=146$ мм рт.ст. (20%). Для контроля в минибарокамеру точно также, как в опытах, помещали лейкоцитарные пробы и также под контролем манометра, на такие же величины P , откачивали воздух, однако вместо CO_2 опять вводили воздух на величину, равную P_{CO_2} в опытах (соответственно 37,5, 58,4 и 146 мм рт.ст.).

Опытные и контрольные пробы инкубировали 20 минут, после чего их извлекали, добавляли 0,02 мл насыщенного изоосмолярного водного раствора люминола рН 7,35 или 0,02 мл люцигенина, помещали в хемилюминометр ЛКБ, "Валлак" (Швеция) и при 36,9°C регистрировали ХЛ до выхода на плато-максимум (что соответствовало базальному показателю ХЛ), добавляли 0,2 мл опсонизированного зимозана (исходная концентрация 500 мг зимозана + 50 мл ЗБФР) и продолжали измерение до второго плато-максимума (что соответствовало стимулированному показателю ХЛ). Рассчитывали показатель интенсивности ХЛ лейкоцитов — базальный (ПИХЛб) и стимулированный (ПИХЛс), как уже описано [6,7]. Об интенсивности влияния CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами судили как по абсолютным величинам ПИХЛб и ПИХЛс после воздействия CO_2 и их процентному отношению по сравнению с контролем, принятым за 100%, так и по коэффициенту ингибирующего влияния (КИВ) CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, равному отношению ПИХЛ в контроле к ПИХЛ в опыте.

Анализируя влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, взвешенными в ЗБФР (табл.1), выяснилось, что значительно снижается ПИХЛб и ПИХЛс как у

Таблица 1

Коэффициент ингибирующего влияния 8% и 20% CO₂ на ПИХЛб и ПИХЛс лейкоцитов, взвешенных в ЗБФР, у здоровых доноров и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии

Исследуемые группы	n	ПИХЛб		ПИХЛс	
		8% CO ₂	20% CO ₂	8% CO ₂	20% CO ₂
Доноры	15	5,69	10,03	3,24	5,74
Обострение БА	45	3,75	8,13	1,95	3,94
Ремиссия БА	45	3,93	11,10	2,51	6,06

Примечание. Коэффициент ингибирования CO₂ генерации активных форм кислорода лейкоцитами равен отношению: средний ПИХЛ контроль (до воздействия CO₂)/средний ПИХЛ опыт (после воздействия CO₂).

здоровых доноров, так и у больных БА в фазе обострения (хотя в меньшей степени) и в фазе ремиссии. Учитывая, что более естественной средой для лейкоцитов является не ЗБФР, а собственная плазма и что плазма может оказывать защитное действие для лейкоцитов по отношению к CO₂, нами было изучено влияние CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме.

Влияние 8% и 20% CO₂ на базальный и стимулированный люминолзависимый ХЛ показатель генерации АФК лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии представлено в табл.2.

У здоровых доноров при воздействии 8% и 20% CO₂ снижался как ПИХЛб соответственно в 1,93 и 4,57 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно), так и ПИХЛс в 1,99 и 4,21 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно). Таким образом 8% и 20% CO₂ также ингибирует базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме,

однако в меньшей степени, чем лейкоцитами, взвешенными в ЗБФР, что свидетельствует о защитном влиянии плазмы на лейкоциты в отношении CO₂.

У больных БА в фазе обострения при воздействии 8% и 20% CO₂ снижался как ПИХЛб, соответственно в 1,69 и 2,50 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно), так и ПИХЛс соответственно в 1,64 и 2,83 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно), что ниже, чем у здоровых доноров. Таким образом, у больных БА в фазе обострения снижается ингибирующее влияние 8% и 20% CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами.

Следует отметить, что примерно у 30% больных БА обнаружено высокое ингибирующее влияние CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами, что свидетельствует о сохраняющейся чувствительности лейкоцитов к CO₂ у этих больных.

У больных БА в фазе ремиссии при воздействии 8% и 20% CO₂ снижался как ПИХЛб, соответственно в 2,03 и 4,72 раза ($p<0,001$ для обоих показателей), так и ПИХЛс, соответственно в 2,37 и 5,09 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$), что больше, чем в фазе обострения и практически не отличается от здоровых доноров. Таким образом, у больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается ингибирующее влияние 8% и 20% CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами и приближается к норме.

Аналогичное снижение ингибирующего влияния CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами у больных БА обнаружено и при исследовании люцигенинзависимым ХЛ-методом (табл.3).

Учитывая, что 8% и 20% CO₂ являются сами по себе высокими концентрациями, то представлялось интересным изучать особенности влияния CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии в концентрации 5,1% (37,5 мм рт.ст.), т.е. при том же напряжении, которое существует в крови (табл.4).

Таблица 2

Влияние 8% и 20% CO₂ на базальный и стимулированный люминолзависимый хемилюминесцентный показатель генерации активных форм кислорода лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров ($n=20$) и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии ($n=60$)

Исследуемые группы	ПИХЛб, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов			ПИХЛс, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов		
	Доноры	Больные БА		Доноры	Больные БА	
		Обострение	Ремиссия		Обострение	Ремиссия
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	171,2±28,1	360,7±52,8	293,3±38,5	716,1±161,7	1340,1±200,4	1120,5±252,0
Инкубация лейкоцитов в плазме + 8% CO ₂ (58,4 мм рт.ст.)	88,5±18,2* (51,7%)	213,2±39,6* (59,1%)	144,5±20,6** (49,3%)	360,0±80,1* (50,3%)	818,1±150,3* (60,0%)	473,1±84,0* (42,2%)
Инкубация лейкоцитов в плазме + 20% CO ₂ (146 мм рт.ст.)	37,5±10,6*** (21,9%)	145,5±20,5** (40,1%)	62,1±8,5*** (21,2%)	170,1±40,5*** (23,7%)	473,1±84,0*** (35,3%)	220,2±30,9*** (19,7%)

Примечание. Здесь и в табл.3,4 показатели контроля приняты за 100%.

* — $p<0,05$, по сравнению с контролем; ** — $p<0,001$ по сравнению с контролем; *** — $p<0,05$ между опытами; **** — $p<0,001$ между опытами.

Влияние 8% и 20% CO₂ на базальный и стимулированный люцигенинзависимый хемилюминесцентный показатель генерации активных форм кислорода лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров ($n=20$) и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии ($n=60$)

Исследуемые группы	ПИХЛб, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов			ПИХЛс, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов		
	Доноры	Больные БА		Доноры	Больные БА	
		Обострение	Ремиссия		Обострение	Ремиссия
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	1090,0±89,7	1715,2±112,0	1486,3±95,5	2202,6±268,1	3878,61±368,1	2880,0±359
Инкубация лейкоцитов в плазме + 8% CO ₂ (58,4 мм рт.ст.)	812,7±53,8* (74,6%)	1415,2±92,0* (82,5%)	1116,2±86,6* (75,1%)	1287,0±207,0* (58,4%)	3177,9±260,4 (81,0%)	1906,2±195* (66,2%)
Инкубация лейкоцитов в плазме + 20% CO ₂ (146 мм рт.ст.)	647,1±36,7**,** (59,4%)	1349,2±93,5* (78,7%)	1003,2±80,4** (67,5%)	814,2±154,5**,** (37,0%)	2802,0±252,4* (72,3%)	1541,7±149** (53,5%)

У здоровых доноров при воздействии 5,1% CO₂ при измерении люминолзависимым и люцигенинзависимым ХЛ-методами снижался как ПИХЛб соответственно в 1,59 и 1,20 раза ($p<0,05$ и $p>0,05$), так и ПИХЛс соответственно в 1,67 и 1,49 раза ($p<0,05$ для обоих показателей). Таким образом, в норме 5,1% CO₂ также значительно ингибирует базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами.

У больных БА в фазе обострения при воздействии 5,1% CO₂ и при измерении люминолзависимым и люцигенинзависимым ХЛ-методами снижался как ПИХЛб соответственно в 1,36 и 1,16 раза ($p<0,05$ и $p>0,05$), так и ПИХЛс соответственно в 1,49 и 1,14 раза ($p<0,05$ и $p>0,05$), что ниже, чем у здоровых доноров. Таким образом, и в концентрации 5,1% снижается ингибирующее влияние CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами у больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами.

У больных БА в фазе ремиссии при воздействии 5,1% CO₂ и при измерении люминолзависимым, и люцигенинзависимым ХЛ-методами снижался как ПИХЛб соответственно в 1,77 и 1,25 раза ($p<0,001$ и $p>0,05$), так и ПИХЛс в 1,87 и 1,40 раза ($p<0,05$ для обоих показателей), что больше, чем в фазе обострения. Итак, у больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается ингибирующее влияние CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами и в концентрации 5,1%.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о снижении ингибирующего влияния CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами у больных БА в фазе обострения. Это приводит к усилению свободнорадикальных процессов, что способствует воспалению мелких бронхов, потенцированию и пролонгированию приступа удушья, усилению перекисного окисления липидов в мембранах фагоцитов, выбросу тучными клетками гистамина. Однако следует отметить, что CO₂ при напряжении,

Таблица 4

Влияние 5,1% CO₂ на хемилюминесцентные показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров ($n=10$) и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии ($n=35$)

Исследование	Люминолзависимый ХЛ-метод			Люцигенинзависимый ХЛ-метод		
	Доноры	Больные БА		Доноры	Больные БА	
		Обострение	Ремиссия		Обострение	Ремиссия
ПИХЛб, мВ/сек.10 ⁶ л						
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	215,4±28,7	380,2±35,5	275,1±31,1	1022,7±155,3	1758,3±330,8	1233,3±271,1
Инкубация лейкоцитов в плазме + 5,1% СО ₂ (37,5 мм рт.ст.)	135,5±17,5* (62,9%)	280,1±30,1* (73,7%)	155,2±21,2** (56,4%)	853,0±103,1 (83,4%)	1515,8±263,3 (86,2%)	986,6±205,5 (80,0%)
ПИХЛс, мВ/сек.10 ⁶ л						
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	755,0±150,2	1300±188,9	1098,0±170,8	1898,6±220,7	4052,8±385,5	2133,5±265,5
Инкубация лейкоцитов в плазме + 5,1% СО ₂ (37,5 мм рт.ст.)	452,0±55,8* (59,9%)	1020±167,2 (78,5%)	586,0±105,6* (53,4%)	1274,1±189,4* (67,1%)	3555,1±354,4 (87,7%)	1523,8±154,4* (71,4%)

близком к напряжению в крови (37,5 мм рт.ст.), и при высоком напряжении (146 мм рт.ст.) является мощным естественным ингибитором генерации АФК лейкоцитами и что у примерно 30% больных БА сохранилась высокая чувствительность лейкоцитов к CO_2 . В связи в этим полученные нами ранее данные [1] о резком снижении у больных в астматическом статусе как базальной, так и стимулированной ХЛ лейкоцитов даже по сравнению со здоровыми донорами, по-видимому, можно объяснить появлением у этих больных выраженной гиперкапнии и, соответственно, ингибиторным влиянием CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами. В фазе ремиссии происходит увеличение ингибиторного влияния CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, приближаясь к норме.

Полученные результаты позволили предположить возможность существования свободнорадикального клиничко-патогенетического варианта БА, характеризующегося снижением ингибирующего влияния CO_2 , тромбоцитов и гистамина [11,12] и, соответственно, увеличением свободнорадикальных процессов и требующего особой тактики лечения.

Выводы

1. У больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами снижается ингибирующее влияние CO_2 на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами как при высоких напряжениях (58,4 мм рт.ст. и 146 мм рт.ст.), так и при напряжении, близком к напряжению в крови (37,5 мм рт.ст.).

2. У 30% больных БА отмечена высокая чувствительность лейкоцитов к CO_2 .

3. У больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается ингибирующее влияние CO_2 на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами при всех трех концентрациях CO_2 (5,1%, 8% и 20%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевич С. Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
2. Воробьев И.И., Нефедов В.Б. Волевое ограничение легочной вентиляции и задержки дыхания на выдохе в лечении бронхиальной астмы: Метод. рекомендации.— М., 1986.
3. Даурова Р.А. Эффективность немедикаментозных методов лечения бронхиальной астмы у детей в катамнезе: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
4. Даниляк И.Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1983.
5. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.54—57.
6. Коган А.Х., Лосев Н.И., Цыпин А.Б. и др. Генерация активных микробицидных форм кислорода лейкоцитами при прохождении через сосудистое русло легких // Бюл. экспер. биол.— 1989.— № 6.— С.688—690.
7. Коган А.Х., Цыпин А.Б., Мануйлов Б.М. О роли легких в регуляции генерации активных форм кислорода лейкоцитами в норме и патологии // Пат. физиол.— 1991.— № 1.— С.46—50.
8. Международный консенсус по проблемам диагностики и лечения астмы: Резюме докладов.— СПб., 1992.
9. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
11. Kogan A.Kh., Manuilov B.M., Tsylin A.B. The of active-oxygen forms generation by leucocytes and their accumulation in lungs together with the increasing of phagocytic activity // International Conference on Critical Aspects of Free Radicals: Abstracts.— Vienna, 1993.— P.122.
12. Kogan A.Kh., Daniliak I.G., Stremoukhov A.A. Effects of histamine on the generation of active oxygen forms (AOF) from leucocytes in bronchial asthma patients // Ibid.— P.221.
13. Meltzer S., Goldberg B., Lad P. et al. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, № 5.— P.960—966.
14. Wasserman S.I. The lung mast cell: its physiology and potential relevance to defense of the lung // Environ. Hlth Persp.— 1980.— Vol.35.— P.153—164.

Поступила 10.03.94.