

9. Kashirskaja N., Kapranov N., Toorkina T. et al. // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.— Copenhagen, 1991.— P.104.
10. Kennedy I., Dinwiddie R., Daman-Willems C. et al. // Arch. Dis. Child.— 1990.— Vol.65.— P.786—787.
11. Levy L., Durie P., Pencharz P. et al. // J. Pediatr.— 1985.— Vol.107.— P.225—230.
12. Lloyd-Still J., Smith A., Sullivan D., Wessel H. // Nutrition for Special Needs in Infancy.— New York, 1985.— P.257—267.
13. Luder E., Kattan M., Tanzer-Torres G. et al. // Am. J. Dis. Child.— 1990.— Vol.144.— P.1153—1156.

14. Moore B., Durie P., Forstner G., Pencharz P. // Nutr. Res.— 1985.— Vol.57.— P.97—99.
15. Orenstein S. // J. Pediatr.— 1986.— Vol.109, № 2.— P.277—286.
16. Shepherd R., Holt T., Thomas B. et al. // Ibid.— P.788—794.
17. Slomiany B., Murthy V., Carter S., Slomiany A. // Digestion.— 1986.— Vol.34, № 4.— P.275—280.
18. Watkins L. // Pediatrics.— 1985.— Vol.53, Suppl.— P.151—156.

Поступила 23.04.93.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.24-055.5/7

М.О.Мхеидзе, Т.В.Ивчик, А.Н.Кокосов, А.К.Фридланд

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

GENETIC MARKERS AND CHRONIC PULMONARY DISEASES

M.O.Mheidze, T.V.Ivchik, A.N.Kokosov, A.K.Freedland

Summary

In 78 patients with chronic pulmonary diseases (CPD) and in their relatives of I and II degree (38 subjects) and in 425 donors the following genetic markers determined by 8 autosomal locuses were studied: alfa-1-inhibitor of proteasas (alfa-1-IP), blood groups of AB0 and Rh-factor systems, superoxiddismutasa, cholinestherasa (two locuses: Che1 and Che2), ceruloplasmin and cerumen. The polymorphism in all investigated markers was revealed. Correlation between some clinical symptoms of CPD and AB0 and Rh-system and between alfa-1-IP forms and cholinestherasa variants was observed.

Резюме

У 78 больных с хроническими болезнями органов дыхания (БОД) и их родственников I и II степеней родства (38 человек), а также у 425 доноров изучены следующие генетические маркеры, детерминированные 8 аутосомными локусами: альфа-1-ингибитор протеаз (альфа-1-ИП), группы крови системы AB0 и Rh-фактор, супероксиддисмутаза (СОД), холинэстераза (ХЭ, два локуса: Che1, Che2), церулоплазмин (ЦП) и ушная сера (Сгм). Выявлен полиморфизм по всем исследованным маркерам. Прослежены корреляции некоторых клинических симптомов БОД с AB0 и Rh-системой, альфа-1-ИП формами и вариантами холинэстераз.

Изучению роли генетических факторов в развитии хронической патологии органов дыхания уделяется серьезное внимание [11,24,26]. Внедрение генетического подхода к анализу этой патологии продиктовано высокой частотой в популяции поражений органов дыхания, влекущих за собой большие социально-экономические и моральные потери. Прогрессивно ухудшающаяся экологическая ситуация приводит к

разбалансированию системы генотип—среда и клиническим проявлениям болезни даже у гетерозиготных носителей мутантных аллелей.

По данным разных авторов [4,15,17,18,25], в специализированных пульмонологических стационарах у 20—50% пациентов с различными клиническими формами болезней органов дыхания (БОД) прослеживается в той или иной форме генетическая компонента в

Частота аллелей шести локусов (ABO, Rh и Pi, Cr, SOD, Crm) в группах наблюдения

Группы наблюдения	ABO			Rh		α -1-ИП						Cr	SOD	Crm	
	P ^A	q ^B	r ^O	D	d	Pi ^M ₁	Pi ^M ₂	Pi ²	Pi ^M ₃	Pi ³	Pi ^F	CrB	SOD	Crm St	CrmD
Контроль	0,2972	0,1084	0,5916	0,5417	0,4583	0,7117	0,1757	0,0090	0,0901	0,0090	0,0045	1,0	1,0	0,7172	0,2828
БОЛЬНЫЕ ХОБ:															
Клинический диагноз	0,3053	0,2253	0,4924	0,6465	0,3535	0,6897	0,1207	0,0172	0,1207	0,0172		1,0	1,0	0,9091	0,0909
Патоморфологический диагноз	0,5773	0,7071	0,0000	1,0000	0,0000	0,6667	0,1667		0,0556	0,0556		1,0	1,0	—	—

развитии хронической патологии дыхательной системы. В отличие от моногенно наследуемой патологии генетическая компонента при наиболее часто встречающихся хронических болезнях бронхов и легких определяется аддитивным эффектом нескольких локусов, множественные аллели которых сами по себе не приводят к патологическому фенотипу, но их определенная комбинация на фоне воздействия повреждающих факторов внешней среды патогенетически значима.

Для мультифакториальных заболеваний, к которым можно отнести некоторые клинические формы БОД, характерны: высокая частота в популяции, широкий диапазон клинических проявлений от субклинических до тяжелых форм, феномен антиципации, значительные половые и возрастные различия, низкая конкордантность монозиготных близнецов, несоответствие менделевским законам наследования. Указанное подчеркивает важность и сложность генетического анализа при данной патологии [16].

Исследования, проведенные на близнецовых выборках, убедительно демонстрируют, что в развитии некоторых форм хронических БОД участвуют генетические механизмы. Клинико-генетический анализ пробанда имеет значение для практикующего врача, поскольку в доступной форме представляет данные о наследственном предрасположении в семье, члены которой имеют высокий риск развития патологии легких и нуждаются в целенаправленных профилактических мероприятиях.

В тесной связи с клинико-генеалогическим анализом находится еще один подход к изучению мультифакториальных заболеваний органов дыхания — исследование ассоциации хронических БОД с генетическими маркерами. Высоко информативным и практически ценным для организации профилактических мероприятий в семье пробанда является определение генетических маркеров, тесно связанных с патогенезом БОД. Большое число работ посвящено изучению ассоциации фенотипов системы HLA, эритроцитарных антигенов ABO, Rh и других, фенотипов α -ингибитора протеаз и множественных форм тканевых белков и ферментов [2,10,27,28]. Имеются сообщения, указывающие на роль холинэстеразы (ХЭ) сыворотки крови (КФ 3.1.1.8.) в холинергических процессах и обмене ацетилхолина

при экспериментальной аллергии [6,7,21], при инфекционно-аллергических заболеваниях [17,23], а также указания о повышенной чувствительности к ацетилхолину у больных с неинфекционной бронхиальной астмой [1,12,14,28]. В нашей работе также была предпринята попытка выявления мутантных форм ХЭ как генетического маркера, наследуемого по ауто-сомно-кодминантному типу с системой множественных аллелей у больных хроническими БОД.

Применяемый диапазон исследований помогает, с нашей точки зрения, выделить комплекс генов, определенные аллели которых создают благоприятную или неблагоприятную основу для развития БОД, в частности хронического бронхита.

Перспективным является также изучение полиморфизма индивидуальной ядерной и митохондриальной ДНК в семьях, отягощенных хроническими БОД, для определения полиморфных сочетаний, которые predisposing к развитию бронхолегочных заболеваний.

Целью настоящего исследования явилось изучение комплекса полиморфных генетических систем в группе больных с патологией дыхательной системы.

Обследовано 78 больных БОД, в их числе 42 взрослых с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), среди которых в отдельную группу выделены 9 умерших, возраст 39—63 года, соотношение полов 1 ♂ : 0 ♀; 36 детей с респираторными аллергиями, возраст 5—16 лет, соотношение полов 2,6 ♂ : 1 ♀; а также 38 родственников больных детей I и II степени родства. Контрольную группу составили доноры (425 человек, средний возраст 34±3,5 года, соотношение полов 2 ♀ : 1 ♂). Определение фенотипов α -антитрипсина (α -AT, Pi локус 14 аутосомы) проведено методом изоэлектрофокусирования в тонком слое полиакриламидного геля (ПААГ) pH=4,0—5,0 по Jeppson et al., (1972). Исследование церулоплазмينا (Cr. локус 3 аутосомы) проведено электрофоретическим методом в 7,5% ПААГ согласно рекомендациям Гааль Э. и др. (1982). Активность супероксиддисмутазы эритроцитов (SOD локус 6/21 аутосомы) определена в 12% ПААГ по методу Гусева В.А. и др. (1977). Фенотипы ХЭ сыворотки крови (Che 1 локус 3 аутосомы) выявлены спектрофотометрическими методами [9], варианты

Частота фенотипов по трем локусам (ABO, Rh и Pi) при хроническом обструктивном бронхите

Группы крови	M ₁ M ₁			M ₁ M ₂			M ₁ M ₃			M ₂ M ₃		
	Λ	Φ ₁	Φ ₂	Λ	Φ ₁	Φ ₂	Λ	Φ ₁	Φ ₂	Λ	Φ ₁	Φ ₂
O(I)	0,177	0,103	0,0	0,088	0,069	0,00	0,045	0,034	0,0	0,011	0,034	0,0
Rh+	0,139	0,103	0,0	0,069	0,034	0,0	0,036	0,034	0,0	0,009	0,034	0,0
Rh-	0,037	0,0	0,0	0,018	0,034	0,0	0,009	0,0	0,0	0,002	0,0	0,0
A(II)	0,223	0,206	0,167	0,110	0,069	0,034	0,056	0,069	0,0	0,014	0,034	0,0
Rh+	0,176	0,138	0,167	0,087	0,069	0,034	0,044	0,034	0,0	0,011	0,034	0,0
Rh-	0,047	0,070	0,0	0,032	0,0	0,0	0,012	0,034	0,0	0,003	0,0	0,0
B(III)	0,171	0,172	0,333	0,035	0,0	0,034	0,018	0,034	0,0	0,004	0,0	0,0
Rh+	0,056	0,172	0,333	0,028	0,0	0,034	0,014	0,034	0,0	0,003	0,0	0,0
Rh-	0,015	0,0	0,0	0,007	0,0	0,0	0,004	0,0	0,0	0,001	0,0	0,0
AB(IV)	0,035	0,069	0,167	0,018	0,0	0,0	0,009	0,0	0,0	0,002	0,034	0,0
Rh+	0,028	0,035	0,167	0,014	0,0	0,0	0,007	0,0	0,0	0,016	0,034	0,0
Rh-	0,007	0,0	0,0	0,004	0,0	0,0	0,002	0,0	0,0	0,0004	0,0	0,0

фермента, детерминированные Che 2 локусом, определены электрофоретическим методом в 7,5% ПААГ [9]. Определение групп крови системы ABO и Rh осуществлено рутинными серологическими методами. Характер ушной серы (Cgm медовая "St" или сухая "D") устанавливался визуально.

Статистическая обработка проведена с помощью непараметрического метода Вилкоксона—Манна—Утти, критерия χ^2 [20].

Среди больных с ХОБ изученные генетические системы представлены следующими фенотипами: система ABO: O(I) — 24,2%, A(II) — 39,4%, B(III) — 27,3%, AB(IV) — 9,1%; Rh фактор: Rh+ (D) — 87,5%, Rh—(dd) — 12,5%; α_1 -ИП: M₁M₁ — 51,5%, M₁M₂ — 15,2%, M₁M₃ — 15,2%, M₂M₃ — 12,1%, MZ — 3,03%, MS — SS — 3,03%. Cr^B — 1,0, SOD^A — 1,0, ушная сера CgmS — 1,0.

Среди умерших больных ХОБ изученные генетические системы были представлены следующими фенотипами: система ABO: O(I)—0%, A(II) — 33,9%, B(III) — 50,0%, AB(IV) — 16,7%; Rh фактор: Rh(D)+ — 1,0; α_1 -ИП: M₁M₁ — 44,4%, M₁M₂ — 33,3%, M₂M₃ — 11,1%, MS — 11,1%, Cr^B — 1,0, SOD — 1,0 (табл.1).

Распределение множественных форм α_1 -ИП больных ХОБ в связи с характеристикой групп крови представляется следующим образом:

— группа крови O(I) Rh+: M₁M₁ — 42,9%, M₁M₂ — 28,6%, M₁M₃ — 14,3%, M₂M₃ — 14,3%;

— группа крови A(II) Rh+: M₁M₁ — 44,4%, M₁M₂ — 22,2%, M₁M₃ — 11,1%, M₂M₃ — 11,1%, MS — SS — 11,1%;

— группа крови B(III) Rh+: M₁M₁ — 71,4%, M₁M₂ — 0%, M₁M₃ — 14,3%, M₂M₃ — 0%, MZ — 14,3%;

— группа крови AB(IV) Rh+: M₁M₁ — 66,7%, M₂M₃ — 33,3%.

Данные табл.2 отражают попытку сопоставить частоты трехлокусных фенотипов ABO, Rh, Pi в трех группах: Λ — ожидаемые частоты в группе доноров, Φ₁ — фактические частоты в группе больных ХОБ, Φ₂ — фактические частоты в группе умерших.

Необходимо подчеркнуть, что среди больных имеется тенденция к снижению частоты индивидуумов к фенотипам O(I) Rh+ / Rh- M₁M₁ среди умерших, тенденция к повышению частоты индивидуумов с фенотипом B(III) Rh+ M₁M₁ в обеих подгруппах больных, тенденция к повышению частоты индивидуумов с фенотипом AB(IV) Rh+ M₁M₁ в подгруппе умерших. Наиболее частым фенотипом среди больных ХОБ оказался B(III) Rh+ M₁M₁. У 24,1% больных ХОБ и у 50% умерших локус ABO содержал аллель B.

Таким образом, в обследованной группе больных ХОБ из 6 изученных генетических систем три оказались высоко полиморфными с рядом особенностей в распределении частот соответствующих фенотипов. Очевидна необходимость увеличения групп наблюдения и обязательное использование клинико-генетического

* Условные обозначения. Фенотипы α_1 -ингибитора протеаз, Pi локус 14 аутосомы: M₁M₁; M₁M₂; M₁M₃; M₂M₃; MZ; M₁SS. Фенотип церулоплазмينا, Cr локус 3 аутосомы: BB. Фенотип супероксиддисмутазы эритроцитов, КФ I.15.I.I. SOD локус 21 аутосомы: AA. Фенотип холинэстеразы сыворотки крови, КФ 3.1.1.8., Che 1 локус 3 аутосомы: и, ид, ИФ, ИК. Фенотипы холинэстеразы сыворотки крови КФ 3.1.1.8., Che 2 локус: CHE₂⁵⁺, CHE₂⁵⁻. Фенотипы ушной серы, Cgm локус: Cgm ST, Cgm D. Фенотипы группы крови системы ABO локус 9 аутосомы: O(I), A(II), B(III), AB(IV). Фенотипы группы крови Rh, локус I аутосомы: Rh+ (D), Rh- (O).

анализа всех перечисленных параметров в семьях пробандов.

Среди 74 исследованных членов семей с БОД в анамнезе не выявлены атипичные электрофоретические варианты церулоплазмينا, супероксиддисмутазы и ХЭ, частоты аллелей данных локусов составили Cr^B — 1,0, SO^D — 1,0, Ch_{e25} — 1,0. Ушная сера в исследуемой группе расценена как медовая, частота $Cr^{m^{st}}$ — 1,0. В этой же группе атипичные варианты ХЭ по Ch_{e1} локусу выявлены у 8 (10,8%) человек.

Среди 26 мальчиков трое (11,5%) гетерозиготные носители Ch_{e1}^a , из 10 обследованных девочек — две гетерозиготные носительницы этого же аллеля и одна Ch_{e1}^i ; среди обследованных родственников две матери были гетерозиготными носительницами атипичных вариантов фермента.

У Юры М., 12 лет, страдающего респираторным аллергозом, родители имели низкий уровень активности фермента и значения степени ингибирования активности ХЭ соевкаинном (ДН) и фторидом натрия (FN), свойственного типичному варианту ХЭ. Все трое трактовались нами как гомозиготы по типичному аллелю ХЭ (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$). Однако уровень активности ХЭ у матери составлял 42,3% от значений, свойственных для женщин с таким генотипом в данной выборке, а уровень активности ХЭ у отца — 35,5% от значений активности у мужчин $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$ генотипа в данной группе. Возможно, родители являются носителями другого аллеля Ch_{e1}^k .

Частота гетерозиготных носителей атипичных вариантов ферментов среди всех обследованных (генотипы $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^d$ и $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^f$) была достоверно выше, чем в контроле; частота дибукаинрезистентных гетерозигот (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^d$) также была выше ($p=0,05$). Частота гетерозиготных носителей атипичных вариантов была достоверно выше среди обследованных детей с респираторными аллергозами, чем в контроле ($0,01 < p < 0,02$), т.е. имела место достоверность различий частот гетерозиготных носителей дибукаинрезистентного варианта между больными детьми и контрольной группой.

При анализе уровня активности ХЭ в зависимости от начала респираторного заболевания и генотипов обследованных оказалось, что уровень активности типичного фермента достоверно выше в контрольной группе детей, чем в группе родственников больных детей на 29,4% ($0,01 < p < 0,001$). Так, в группе больных детей (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$) активность фермента была достоверно выше (на 15,6%), чем у родственников с таким же генотипом ($0,05 < p < 0,01$). Активность типичного фермента у больных сыновей достоверно выше (на 33%), чем у их здоровых отцов ($0,01 < p < 0,001$). Уровень активности типичной ХЭ у здоровых был достоверно выше, чем у больных респираторными аллергозами гетерозиготных носителей дибукаинрезистентного варианта (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^d$) на 34 и на 20%, соответственно ($0,01 < p < 0,001$; $0,05 < p < 0,01$ соответственно). Изучение корреляционной связи уровня активности ХЭ показало наличие достоверной положительной корреляции сильной степени по уровню активности фермента в группах мать—дочь ($r+0,75$; $0,05 < p < 0,01$); мать—сын ($r+0,61$; $0,01 < p < 0,001$), генотипы $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$.

Высокая частота атипичных вариантов ХЭ, выявленная в исследованных семьях, в действительности более значительна, при расчете в соответствии с кодоминантным типом наследования: трое гетерозиготных по атипичным аллелям детей, имеющих матерей с "типичной" ХЭ получили атипичный аллель от отцов, при этом ожидаемая частота атипичных гетерозигот увеличилась до 14,3%.

Известно, что уровень активности ХЭ находится под генетическим контролем [22,29]. Нами выявлено влияние генотипа матерей на уровень активности фермента у гомозиготных по "типичному" варианту детей, что косвенно указывает на сходство генетических механизмов, ответственных за скорость синтеза и катаболизм этого типа фермента. Больные, гетерозиготные носители атипичных вариантов ХЭ, имели достоверно низкий уровень активности фермента, что сочеталось с низким сродством атипичных ХЭ к различным холиновым эфирам, в том числе к ацетилхолину. Учитывая повышенную чувствительность к ацетилхолину больных с респираторными аллергозами, высокий уровень медиатора в крови при бронхиальной астме и замедленный метаболизм его под действием атипичных вариантов ХЭ, можно предположить, что функционирование мутантных форм фермента является одним из механизмов, определяющих особенности развития и течения болезней органов дыхания. Необходимо тщательное исследование экспрессивности и плейотропного действия множественных аллелей локуса Ch_{e1} с целью выявления микросимптомов "латентно текущих" заболеваний легких и их ранней диагностики.

Сведения о наличии атипичных вариантов фермента в сыворотке крови индивидуума могут быть использованы для организации профилактических мероприятий по предотвращению респираторных заболеваний. Выявление атипичных вариантов ХЭ имеет ценность не только для клинической симптоматики и ее коррекции, но и для особенностей анестезиологического обеспечения таких больных. Носителям типичных форм ХЭ не следует вводить лекарственные препараты, катаболизм которых идет при участии этого фермента [9]. Так, при введении сукцинилдихолина (дитилина, листенона) у таких людей может развиваться длительное апноэ, злокачественная гипертермия и другие осложнения, угрожающие их жизни при отсутствии специально оборудованной операционной. Все выявленные носители атипичных вариантов ферментов могут быть отнесены в группу высокого фармакологического риска, в связи с чем им следует иметь специальные документы, сигнализирующие о возможной лекарственной непереносимости.

Участие ХЭ в обмене ацетилхолина, нарушения холинергических процессов при экспериментальной аллергии, роль этого фермента в неспецифическом иммунитете создают предпосылки для дальнейшего изучения физиологической функции ХЭ и ее мутантных форм в патогенезе ХНЗЛ. Значительное насыщение генетического пула семей атипичными аллелями, ответственными за синтез мутантных форм ХЭ (семей,отягощенных заболеваниями легких), свидетельствует о

целесообразности изучения этого маркера среди больных с патологией органов дыхания и их кровных родственников.

Таким образом, настоящее исследование посвящено изучению биологических маркеров наследственного предрасположения у больных БОД. Показано, что большая часть исследованных генетических маркеров в данной выборке представлена множественными полиморфными вариантами. Выявлена определенная связь между атипичными аллелями *Chel* локуса, аллелем В(III) в локусе АВО. Очевидно, что для более значимых заключений по ассоциации генетических маркеров БОД необходимо увеличить группу наблюдения. Тем не менее показано, что 6 генетических аутосомных несцепленных локусов, из восьми изученных, являются высоко полиморфными как у больных ХОБ, так и респираторными аллергиями. Изучение генетических маркеров, интимно связанных с патогенезом патологии, полезно для определения группы риска больных среди обследованных и их родственников для прогнозирования (или выявления) латентного и неблагоприятного течения болезни, разработки возможных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н., Мукуева С.Т. О холинэргической возбудимости бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1977.— № 3.— С.42—45.
2. Басис В.Ю., Шаткаускас В.А. и др. α_1 -ингибитор протеаз и легочная патология // Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С.25—28.
3. Гааль Э., Медьеш Г., Верецкий Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул.— М.: Мир, 1982.— С.340—341.
4. Гембицкая Т.Е. Генетические маркеры в проблемах пульмонологии // Клини. мед.— 1983.— № 3.— С.9—13.
5. Гусев В.А. Множественность молекулярных форм супероксиддисмутазы форменных элементов крови человека // Бюл. exper. биол.— 1977.— № 8.— С.166—169.
6. Липиц Р.У., Кратина М.А. Ацетилхолин и активность холинэстеразы при совместном действии на организм аллергена и радиации // Радиобиология.— 1977.— Т.17, № 2.— С.296—299.
7. Липиц Р.У., Кратина М.А. Ацетилхолин и активность холинэстеразы при экспериментальной аллергии у белых крыс // Физиол. журн.— 1973.— № 3.— С.839—842.
8. Мостовой Ю.М. Иммунологический контроль развития хронического бронхита // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Сборник резюме.— Челябинск, 1991.— С.163.— № 533.
9. Мхеидзе М.О. Выявление и изучение свойств атипичных вариантов холинэстеразы сыворотки крови человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Л., 1982.
10. Петрова М.А., Хлопова Г.П. К вопросу о прогностическом значении изучения биологических маркеров наследственного

предрасположения у больных бронхиальной астмой // Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С.57—61.

11. Пилипчук В.Н. Генетически детерминированный дефицит α_1 -протеазного ингибитора при хроническом бронхите // Всесоюзный съезд медицинских генетиков, 12-й.— М., 1990.— С.348.
12. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г. Хоменко.— М.: Медицина, 1990.
13. Серова Л.Д., Петрова М.А. О возможности прогнозирования бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.70—73.
14. Синчук В.П. Влияние препаратов холинэстеразы на некоторые модели асептического воспаления // Биологическое действие продуктов органического синтеза и природных соединений.— Пермь, 1978.— С.22.
15. Услонцев Б.М., Петрова М.А. Исследование HLA — антигена у больных бронхиальной астмой // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 7.— С.31—34.
16. Услонцев Б.М. Основы индивидуализированной иммуномодулирующей терапии больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1980.
17. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Услонцев Б.М. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность больных бронхиальной астмой // Клини. мед.— 1987.— № 12.— С.29—34.
18. Федосеев Г.Б., Петрова М.А., Тотолян А.А. и др. Значение иммунологических особенностей организма в формировании и развитии бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— № 10.— С.14—18.
19. Хаитова Н.М., Афанасьев Ю.И. и др. Значение HLA - генетических факторов в возникновении иммунологической недостаточности при хроническом бронхите // Там же.— № 3.— С.48—57.
20. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1975.— С.295.
21. Шабалина А.Т., Иотова И.Т. Генетический полиморфизм эстераз сыворотки крови птиц в связи с резистентностью к бактериальным инфекциям // Генетика.— 1977.— Т.13, № 5.— С.821—826.
22. Щукин П.Н. О межлинейных различиях активности псевдохолинэстеразы у инбредных крыс и их генетическая обусловленность // Журн. общ. биол.— 1974.— Т.35, № 1.— С.134—139.
23. Эйхнер Э.Э. Содержание ацетилхолина и холинэстеразы в норме и при некоторых патологических состояниях // Науч. труды Перм. мед. ин-та.— 1977.— С.65—67.
24. Das P.K., Shortridge K.F., Ng M.N. Observations on the inhibitory and enzymatic activity of serum cholinesterase through interaction with virus // Enzyme.— 1974.— Vol.18, № 6.— P.368—373.
25. Kauffmann F. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease // Bull. Eur. Physiopath. Respir.— 1984.— Vol.20.— P.163—210.
26. Mostovoi Y.M., Kogan B.J. Clinicogenetic investigations in chronic bronchitis // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.S.—415.
27. Richey D., Bruneky Z. Dedicna dispozice k atopickym chorobam // Cas. Lek. Cesk.— 1975.— Vol.114, № 47.— P.1452—1455.
28. Richey D., Bruneky Z. Deducnost asthma bronchiale // Vnitř. Lek.— 1976.— Vol.22, № 7.— P.648—653.
29. Wetstone H.J., Honeyman M.S., Mc Comb R.B. Genetic control of the quantitative activity of a serum enzyme in man // J. Am. Med. Assoc.— 1965.— Vol.192.— P.1007—1009.

Поступила 23.03.94.