

3. Дремина Е.С. Хемилюминесценция, сопровождающая процессы Fe^{2+} -индуцированного перекисного окисления липидов в мембранах: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1992.
4. Дремина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. // Биофизика. — 1993. — Т.38. — С.1047—1052.
5. Рубене Д.Я., Шаров В.С., Оленов В.И., Турзит Г.Я., Дубур Г.Я., Владимиров Ю.А. // Журн. физ. химии. — 1981. — Т.55. — С.511—512.
6. Теселкин Ю.О., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. // Биофизика. — 1988. — Т.33. — С.512—516.
7. Фархутдинов Р.Р. // Клин. мед. — 1984. — № 12. — С.18—23.
8. Anderson M.E., Meister A. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol.255. — P.9530—9533.
9. Aruoma O.I., Halliwell B., Laughton M.J., Gutteridge J.M.C. // Biochem. J. — 1989. — Vol.258. — P.617—620.
10. Devasagayam T.P.A., Ippendorf H., Werner T., Martin H.D., Sies H. // Lipid-Soluble Antioxidants / Ed. R.T. Ong. — Basel, 1992. — P.255—264.
11. Di Mascio P., Sies H. // J. Am. Chem. Soc. — 1989. — Vol.111. — P.2909—2914.
12. Di Mascio P., Gutteridge J.M.C. // Arch. Biochem. Biophys. — 1989. — Vol.274. — P.532—538.
13. Driomina E.S., Sharov V.S., Vladimirov Yu.A. // Free Radical Biol. Med. — 1993. — Vol.15. — P.239—247.
14. Fiorentini D., Cabrini L., Landi L. // Free Radical Res. Commun. — 1993. — Vol.18. — P.201—209.
15. Fridovich I. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol.264. — P.7761—7764.
16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. // Arch. Biochem. Biophys. — 1986. — Vol.246. — P.501—514.
17. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Clarendon Press, 1989.
18. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. // Arch. Biochem. Biophys. — 1990. — Vol.280. — P.1—8.
19. Kagan V.E., Tsuchiya M., Serbinova E., Packer L., Sies H. // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol.45. — P.393—400.
20. Kanofsky J.K. // Photochem. Photobiol. — 1990. — Vol.51. — P.299—303.
21. Karlsson K., Marklund S.L. // Biochem. J. — 1988. — Vol.255. — P.223—228.
22. Ojima F., Sakamoto H., Ishiguro Y., Terao J. // Free Radical Biol. Med. — 1993. — Vol.15. — P.377—384.
23. Radi R., Bush K.M., Cosgrove T.P., Freeman B.A. // Arch. Biochem. Biophys. — 1991. — Vol.286. — P.117—125.
24. Sies H., De Groot H. // Toxicol. Lett. — 1992. — Vol.64—65. — P.547—551.
25. Sies H., Kaiser S., Di Mascio P., Murphy M.E. Vitamine E and Health Disorders / Eds L.Packer, K.Lester. — New York: Acad. Press, 1993. — P.141—152.
26. Stocks J., Gutteridge J.M.C., Sharp R.J., Dormady T.L. // Clin. Sci. Med. — 1974. — Vol.47. — P.223—233.
27. Tournaire C., Croux S., Maurette M.T., Beck I., Hocquaux M., Braun A.M., Oliveros E. // Photochem. Photobiol. — 1993. — Vol.19. — P.205—215.
28. Vidlakova M., Erazimova J., Horky J., Placer Z. // Clin. Chim. Acta. — 1972. — Vol.36. — P.61—66.
29. Wagner J.R., Motchnik P.A., Stocker R., Sies H., Ames B.N. // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol.268. — P.18502—18506.
30. Wayner D.D.M., Burton G.W., Ingold K.U. // Biochim. Biophys. Acta. — 1987. — Vol.924. — P.408—419.

Поступила 21.12.94.

© СООДАЕВА С.К., 1995

УДК 612.215.015.32.014.46

С.К.Соодаева

РАЗВИТИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ЛЕГОЧНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ АСБЕСТА (ОБЗОР)

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ

Асбесты вызывают воспалительные процессы в легких, развитие интерстициального фиброза—асбестоза, возникновение опухолей — бронхогенного рака легких и мезотелиомы плевры [3,13,33,40]. По классификации Международного агентства по изучению рака, асбесты входят в группу достоверно доказанных канцерогенов [34].

В настоящее время патологические процессы, обусловленные асбестом, связывают с развитием свободнорадикальных реакций в организме [4,24,31,33]. Асбест способен инициировать образование активных форм кислорода (АФК) по двум механизмам. Во-первых, химические свойства асбестовых волокон и в особенности содержание в них ионов железа обуславливают заметную каталитическую активность в различных реакциях с образованием АФК [31,44]. Во-вторых, асбест вызывает активацию “дыхательного взрыва” фагоцитирующих клеток с образованием метаболитов кислорода [31,44].

Взаимодействие фагоцитов с чужеродными частицами вызывает существенную перестройку окислительного метаболизма клеток. При этом происходит увеличение ионной проницаемости клеточной мембраны, усиление окисления глюкозы, резкое возрастание потребления кислорода, сопровождающееся образованием супероксидного радикала. Этот феномен получил название “дыхательного” или “респираторного взрыва” [1,5,9,10,38]. В основе “дыхательного взрыва” лежит резкое повышение образования НАДФН в клетке в результате активации гексозомонофосфатного шунта и окисления НАДФН ферментативным комплексом — НАДФН-оксидазой, восстанавливающей молекулярный кислород до супероксидного радикала (O_2^-) [1,10]. Генерация фагоцитами O_2^- приводит к образованию в результате их дисмутации пероксида водорода (H_2O_2). В присут-

ствии ионов металлов переменной валентности H_2O_2 становится источником чрезвычайно реакционноспособных гидроксильных радикалов ($\text{HO}\cdot$), образующихся по реакции Фейтона [1,19]. При взаимодействии H_2O_2 и анионов Cl^- в присутствии миелопероксидазы (фермента азурофильных гранул фагоцитов) образуется сильнейший окислитель — гипохлорит (HOCl). Реакция же HOCl и H_2O_2 сопровождается продукцией синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$).

Образующиеся фагоцитами АФК являются важным элементом защиты организма от чужеродных объектов, так как обладают антибактериальными, антипаразитарными, противоопухолевыми и другими свойствами [5,19,21,26]. Фагоцитированные бактерии или простейшие гибнут под действием АФК (так как токсические метаболиты кислорода модифицируют их макромолекулы), затем разрушаются протеолитическими ферментами, “перевариваются”. Одновременно с исчезновением активатора фагоцитоза происходит инактивация супероксидпродуцирующего ферментного комплекса — НАДФН-оксидазы [7]. При взаимодействии же фагоцитов с асбестом образование АФК безудержно нарастает, так как волокна нечувствительны к АФК постоянно стимулируют клетки, и вдобавок, катализируют генерацию $\text{HO}\cdot$. Чрезмерная продукция АФК приводит к повреждению собственных клеток, инактивации ферментов, повреждению ядерных структур из-за окислительной модификации белков, липидов и нуклеиновых кислот [1,2,7,19].

Модификация белков вызывает в них появление антигенных свойств, а окисление липидов (в первую очередь, арахидоновой кислоты), приводит к появлению хематтрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов к месту их образования [1,19]. Таким образом,

активация фагоцитов обладает свойством самопроизвольно усиливаться и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг воспаления. Одновременно, в ходе воспаления кислотность тканей снижается до pH 5—6, что усиливает образование HO_2^- более реакционноспособных по сравнению с O_2^- , а также способствует выделению каталитически активного железа из лактоферрина и трансферрина. Это приводит к еще большему повреждению клеток в очаге [1].

В опытах *in vitro* при воздействии волокон асбеста на фагоцитирующие клетки происходит выделение ими АФК [12;18,20]. Волокнистый асбест (с отношением длины к диаметру более, чем 3:1) в большей степени стимулирует продукцию АФК фагоцитами, чем неволокнистый [18,20]. То есть, для инициации высвобождения АФК макрофагами важное значение имеет структура асбеста.

Генерация метаболитов кислорода фагоцитами легких зависит от концентрации асбеста и времени его воздействия. Образованию АФК способствуют увеличение отношения волокна/клетки и продолжительности экспозиции *in vitro* [12,18,20]. Ром с соавт. исследовали продукцию кислородных радикалов 18 больных асбестозом. Пациенты были некурящие, либо воздерживались от курения на протяжении всех пяти лет, в течение которых проводилось исследование [36]. Было обнаружено, что у половины из обследованных больных альвеолярные макрофаги (АМ) спонтанно выделяли повышенные, в сравнении с нормой, количества супероксида и перекиси водорода. Продолжительные экспозиции асбеста могут также способствовать увеличению образования АФК фагоцитирующими клетками в ответ на повторное воздействие на них другим активатором [12,16]. При хронической экспозиции асбестом овец на протяжении 18 месяцев с интервалом в две недели не выявлено увеличения спонтанного образования супероксида фагоцитами легких [12]. Однако значительно увеличивалась генерация этими клетками супероксида в ответ на стимуляцию форболовыми эфирами.

Конкретные молекулярные механизмы активации асбестом генерации кислородных метаболитов фагоцитами остаются невыясненными. Одна из гипотез состоит в том, что АМ и полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЛ) при контакте с длинными волокнами асбеста не в состоянии осуществить полноценный фагоцитоз этих частиц, в результате чего переходят в состояние "фрустрации", сопровождаемое неспецифическим высвобождением кислородных метаболитов из фагоцитов во внешнюю среду [8]. Эта гипотеза ориентирована на объяснение генерации АФК под действием длинных волокон асбеста, однако она оказывается несостоятельной, если принять во внимание тот факт, что короткие волокна (75% < 1,0 мкм), которые могут быть подвергнуты полному фагоцитозу, тоже индуцируют генерацию перекиси водорода наравне с длинными волокнами [18].

Механизмы, посредством которых асбест способен индуцировать выделение АФК фагоцитами, могут быть связаны с непосредственной активацией ферментных систем, генерирующих кислородные метаболиты — НАДФН-оксидазы или системы фосфолипазы С с последующей вторичной активацией НАДФН-оксидазы. Показано, что хризотил-асбест индуцирует быстрое дозозависимое образование супероксида АМ (пик достигался менее, чем через 1 мин). Активирующее действие на генерацию супероксида АМ отмечалось при нецитотоксических дозах асбеста и частично подавлялось ингибиторами протеинкиназы С (например, стауроспорином, сфингозинном или флуфенамином) либо G-связывающими белками. В пользу того, что хризотил активирует систему фосфолипазы С в АМ свидетельствует более высокий по сравнению с контрольными клетками оборот фосфоинозитола и уровень включения ^{32}P -диацилглицерола, а также интенсивная мобилизация внутриклеточного кальция [37].

Исследована роль инозитол-содержащих фосфолипидов в развитии вызываемых асбестом повреждений трахеобронхиальных эпителиальных клеток. После 10-минутной экспозиции с крокидолитом в клетках обнаружили увеличение меченных трипсином инозитомоно-, три- и тетрафосфатов, что свидетельствовало об увеличении оборота инозит-содержащих фосфолипидов. То есть стимуляция асбестом клеточной пролиферации способствует также активации фосфолипазы С, диацилглицерола и протеинкиназы С [35]. В модельных экспериментах показано, что иммуноглобулин G (IgG) увеличивает индуцируемое хризотилом образование супероксида АМ [39]. Данный эффект обладал специфичностью и проявлялся только при использовании асбеста, обработанного IgG. Хотя конкретный механизм стимулирующего действия IgG не выявлен, авторы полагают, что асбест, покрытый IgG, связывается со специфическими рецепторами на АМ, что приводит к связыванию Fc-рецепторов с последующим запуском образования супероксидного радикала, как это уже было показано в случае иммунных комплексов [39].

Обнаружено, что длинные и короткие волокна крокидолита не проявляли заметных различий в токсическом действии на макро-

фаги *in vitro* и повреждению клеток предшествовало высвобождение одинаковых количеств перекиси водорода [18]. Однако короткие волокна обладали наибольшей цитотоксичностью в том случае, когда создавались условия, препятствующие их поглощению клетками [18]. Эти исследования свидетельствуют о том, что цитотоксичность асбеста в отношении макрофагов тесно связана с продукцией метаболитов кислорода.

При действии асбеста макрофаги высвобождают широкий спектр биологически активных веществ, которые могут вносить вклад в развитие воспаления и фиброза. Показано, что волокна хризотила активируют образование комплиментзависимого хемоаттрактанта макрофагов, выявлена "стимуляция" пролиферации легочных фибробластов *in vitro* под действием макрофагов, выделенных у крыс, обработанных асбестом [28,43]. Garcia с соавт. обнаружили, что АМ, полученные от больных, подвергавшихся воздействию асбеста, высвобождают повышенное количество лейкотриена B_4 [16].

Ряд не прямых исследований подтверждает гипотезу о том, что при повреждении эпителия легких, вызванного асбестом, имеет важное значение продукция АФК. Асбест интернализуется с эпителием альвеол вскоре после экспозиции *in vivo* и приводит, по морфологическим признакам, к его повреждению, а также стимулирует пролиферацию альвеолярных клеток II типа [11]. На эксплантате эпителия трахеи показано, что длинные волокна хризотил-асбеста (> 10 мкм) более цитотоксичны, чем короткие (< 2 мкм) хризотила или крокидолита. Цитотоксичность снижается антиоксидантами — супероксиддисмутазой (СОД), маннитолом и диметилтиомочевинной [30]. Кроме того, при экспозиции эпителиальных клеток трахеи в течение нескольких дней с минимально токсической дозой асбеста увеличивается общая эндогенная СОД-активность (медь-, цинк- и марганец-содержащие формы) [30].

Активированные асбестом ПМЛ, выделяя H_2O_2 , оказывают токсическое действие на культуру клеток легочного эпителия человека [23]. Это подтверждается тем, что каталаза, но не СОД, или ловушки гипохлорной кислоты (L-аланин, таурин, азид) снижают токсичность, и H_2O_2 сам по себе вызывает такое же повреждение эпителия, как при совместном действии асбеста и ПМЛ [23].

Эти данные являются прямым доказательством связи асбестопосредованной цитотоксичности с продукцией H_2O_2 . Однако не исключается влияние других оксидантов, так как выявлено, что хелатор железа — десферал на 23% снижает повреждение эпителия.

Mossman и др. выявили ключевую роль внеклеточного H_2O_2 в асбестопосредованном повреждении легких *in vivo* на модели асбестоза у крыс [31]. Отмечено, что каталаза снижает фиброз легких, вызванный ингаляционным асбестом. Контюгированная с полиэтиленгликолем каталаза (но не СОД) снижает индуцированное асбестом увеличение лактатдегидрогеназы в БАЛ, общее число воспалительных клеток, степень и тяжесть фибротического поражения и содержание гидроксипролина в легких. В различных модельных системах с асбестом показано, что H_2O_2 является главным внеклеточным окислителем, приводящим к повреждению ДНК [23].

Изучение действия различных волокон на эндотелиальные клетки выявило, что асбесты обладают значительной цитотоксичностью по отношению к эндотелию [15]. Повреждение клеток связывают с захватом асбеста и усилением метаболизма арахидоновой кислоты, о чем свидетельствует девятикратное повышение выброса устойчивого метаболита простагличина α -6-кетопростагличина $\text{F}_1(6\text{-K-PGF})$. Обработка асбеста десфералом или каталазой снижала его цитотоксичность по отношению к этим клеткам, а также высвобождение ими 6-K-PGF. Эти данные свидетельствуют о вовлечении АФК в повреждение эндотелиальных клеток при действии асбеста.

Обнаружено, что крокидолит (10—15 мкг/мл) снижает жизнеспособность фибробластов крыс в культуре клеток приблизительно на 50% от контроля [41]. Хелаторы (десферал и тайрон) частично предотвращали цитотоксическое действие, что свидетельствует о роли железа. Кроме того, ксантин-ксантинооксидазная система генерации супероксида одинаково стимулировала синтез коллагена до сублетальных доз асбеста [41]. Таким образом, асбест изменяет функции фибробластов, а АФК опосредуют его повреждающие эффекты.

Таким образом, экспозиция фагоцитирующих клеток легких с асбестом приводит или к увеличению спонтанного высвобождения оксидантов, или примирует клетки к более высокому выходу АФК после действия вторичного стимула. АФК вовлекаются в асбестопосредованное повреждение не только фагоцитов, но и других легочных клеток: альвеолярного эпителия, эндотелия, фибробластов.

Одним из важных последствий токсического действия кислородных радикалов является перекисное окисление липидов (ПОЛ) биологических мембран, инициирующее изменения в структурной целостности, ферментативной активности, рецепторной функции и ионном транспорте [1,19]. Известно, что в активации ПОЛ могут

принимать участие инициаторы нелипидной природы: ионы железа, АФК, органические радикалы.

После однократной интратрахеальной инстилляцией суспензии 20 мкг крокидолита выявлена индукция ПОЛ в гомогенатах и лизосомальных мембранах легких крыс [22]. Крокидолит также индуцировал ПОЛ, вызывая дозо- и времязависимое увеличение продуктов липидной перекисидации [17]. Fontecave и соавт. [14] выявлена индукция ПОЛ крокидолитом и хризотил-асбестом в микросомах печени крыс в присутствии НАДФН. Опосредованное асбестами ПОЛ в этой системе не ингибировалось антиоксидантами или десфералом и синергично увеличивалось при добавлении НАДФН. Авторы объясняют эти результаты эффективным переносом электронов от НАДФН к волокнам асбеста через НАДФН цитохром P-450 редуктазу. Волокна хризотил-асбеста вызывают ПОЛ в альвеолярных макрофагах крыс [25]. Быстрота процесса перекисидации (1—3 мин) позволяет авторам предполагать, что это вызвано ранним фагоцитозом.

Turver и Brown [42] изучали влияние крокидолита на образование малонового диальдегида (МДА) и разрывы ДНК в СЗН—10Т—1/2 клетках. Нативный и молотый асбест сходным образом увеличивал образование МДА и количество разрывов ДНК. Ингибирование десфералом в этой системе ПОЛ и повреждения ДНК свидетельствуют о важной роли железа в обоих процессах.

Исходя из данных по ингибированию реакции каталазой, СОД и токоферолом, несомненно, что радикалы вовлекаются в индуцированное асбестом ПОЛ [17]. Но принципиальная роль асбеста все же заключается в поставке ионов железа и катализе образования радикалов из гидроперекисей липидов или H_2O_2 , поскольку хелаторы железа и антиоксиданты оказывают защитное действие [24].

Таким образом, одним из механизмов развития повреждения мембран под воздействием асбеста является ПОЛ, индуцируемое минералом. На связь между ПОЛ и повреждением клеток асбестом указывают результаты исследований с использованием десферала в качестве ингибитора ПОЛ биомембран [17,42,45]. Но, с другой стороны, Goodglick и Kane обнаружили разобщение цитотоксического действия асбеста и индуцированного им ПОЛ [17]. Так, крокидолит (100—1000 мкг/мл) проявлял выраженную цитотоксичность по отношению к макрофагам и стимулировал ПОЛ. Обе активности асбеста ингибировались СОД, что указывает на их связь с метаболитами кислорода. Однако было также показано, что цитотоксичность не напрямую связана с ПОЛ, так как 3-аминобензамид уменьшал гибель клеток, не влияя при этом на перекисидацию липидов. Кроме того, витамин Е (25 мкМ) полностью ингибировал ПОЛ, индуцируемое крокидолитом, но не предотвращал его цитотоксического действия [17].

Асбест приводит также к повреждению ДНК, являющегося маркером повреждений, опосредованных образованием НО. Волокна асбеста индуцируют образование в ДНК 8-гидроксидезоксигуанозина как в присутствии, так и отсутствии H_2O_2 [27]. В присутствии H_2O_2 основной вид модификации ДНК уменьшался под действием хелатора железа, что свидетельствует об участии в процессе генерируемых НО. Асбест вызывает разрывы ДНК при внесении его в культуру клеток, и десферал оказывает протективное действие [29,42].

Вышеуказанное свидетельствует о том, что одним из механизмов цитотоксического и канцерогенного действия асбеста является химическое повреждение ДНК генерируемыми им гидроксильными радикалами.

Таким образом, при воздействии асбеста продуцируемые клетками легких оксиданты индуцируют ПОЛ, высвобождают широкий спектр биологически активных веществ, повреждают ДНК собственно клетки, что приводит к развитию фиброза или злокачественных новообразований в легких. Исходя из этого, для предотвращения повреждающего действия асбеста перспективны меры, направленные на снижение образования АФК в легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // Итоги науки и техники. Биофизика.— М., 1991.— Т.29.— С.1—251.
2. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. // Успехи соврем. биол.— 1993.— Т.113, № 1.— С.71—81.
3. Коган Ф.М. // Гиг. труда.— 1981.— № 2.— С.5—10.
4. Коркина Л.Г., Величковский Б.Т. // Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине.— Рига, 1988.— С.153—163.
5. Пол У. // Иммунология: Пер. с англ.— М., 1989.— Т.3.— С.209—211.
6. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов.— М.: Медицина, 1984.— С.74—90.

7. Archakov A.J., Bachmanova G.I. // Cytochrome P-450 and Active Oxygen.— London: Taylor Francis, 1990.— P.82—102.
8. Archer V.E. // Med Hypotheses.— 1979.— Vol.5.— P.1257—1260.
9. Babior B.M. // J. Clin. Invest.— 1984.— Vol.73, № 3.— P.599—668.
10. Bellavite P. // Free Radical. Biol. Med.— 1988.— Vol.4.— P.225—261.
11. Brody A.R., Overby C.H. // Am. J. Pathol.— 1989.— Vol.134.— P.133—140.
12. Cantin A., Dubois F., Begin R. // J. Leukoc. Biol.— 1988.— Vol.43.— P.299—303.
13. Churg A. // Mol. Pathol.— 1993.— Vol.6, № 5.— P.509—511.
14. Fontecave M., Mansuy D., Jaouen M. et al. // Biochem. J.— 1987.— Vol.241.— P.561—565.
15. Garcia J.G.N., Dodson R.F., Callahan K.S. // Lab. Invest.— 1989.— Vol.61.— P.53—61.
16. Garcia J.G.N., Griffith D.E., Cohen A.B. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139.— P.1494—1501.
17. Goodglick L.A., Pietras L.A., Kane A.B. // Ibid.— P.1265—1273.
18. Goodglick L.A., Kane A.B. // Cancer Res.— 1990.— Vol.50.— P.5153—5163.
19. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. // Free Radicals in Biology and Medicine.— Oxford: Clarendon Press, 1989.— P.58—394.
20. Hansen K., Mossman B.T. // Cancer Res.— 1987.— Vol.47.— P.1681—1686.
21. Heidel J.R., Taylor S.M., Laegre W.W., Silflow R.M., Liggitt H.D., Leid R.V. // J. Leukoc. Biol.— 1989.— Vol.41, № 1.— P.41—50.
22. Jajte J., Lao I., Wisniewska-Knypl J.M. // Br. J. Ind. Med.— 1987.— Vol.44.— P.180—186.
23. Kamp D.W., Dunne M., Weitzman S.A. et al. // J. Lab. Clin. Med.— 1989.— Vol.114.— P.604—612.
24. Kamp D.W., Graceffa Ph., Pryor W.A., Weitzman S.A. // Free Radical. Biol. Med.— 1992.— Vol.12, № 4.— P.293—315.
25. Kandaswami C., Morin G., Sirois P. // Toxicol. In Vitro.— 1988.— Vol.2.— P.117—120.
26. Kobzik L., Godleski J., Brain J. // J. Leukoc. Biol.— 1990.— Vol.47, № 4.— P.285—303.
27. Leanderson P., Soderkvist P., Tagesson C. et al. // Br. J. Ind. Med.— 1988.— Vol.45.— P.309—311.
28. Lemaire J. // Am. J. Pathol.— 1986.— Vol.122.— P.205—211.
29. Libbus B.L., Illenye S.A., Craighead J.E. // Cancer Res.— 1989.— Vol.49.— P.5713—5718.
30. Mossman B.T., Marsh J.P., Shatos M.A. // Lab. Invest.— 1986.— Vol.54.— P.204—212.
31. Mossman B.T., Marsh J.P., Sesko A. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.1266—1271.
32. Mossman B.T., Bignon J., Corn M., Seaton A., Gee J.B.L. // Science.— 1990.— Vol.247.— P.294—301.
33. Mossman B.T. // Br. J. Ind. Med.— 1993.— Vol.50, № 8.— P.673—676.
34. Murray R. // Memorandum AIM № 4/84.— London, 1989.— P.1—12.
35. Perderiset M., Marsh J.P., Mossman B.T. // Carcinogenesis.— 1991.— Vol.12, № 8.— P.1499—1502.
36. Rom W.N., Bitterman P.B., Pennard S.I. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.1429—1434.
37. Roney P.L., Holian A. // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 1989.— Vol.100, № 1.— P.132—144.
38. Rossi F., Bianca V.D., Grzeskowiak M., Bazzoni F. // J. Immunol.— 1989.— Vol.142, № 5.— P.1652—1660.
39. Scheule R.K., Holian A. // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1990.— Vol.2.— P.441—448.
40. Selikoff I.J. // Toxicol. Ind. Health.— 1991.— Vol.7, № 5—6.— P.117—127.
41. Shatos M.A., Doherty J.M., Marsh J.P. et al. // Environ. Res.— 1987.— Vol.44.— P.103—116.
42. Turver C.J., Brown R.C. // Brit. J. Cancer.— 1987.— Vol.56.— P.133—136.
43. Warheit D.B., George G., Hill L.H., et al. // Lab. Invest.— 1985.— Vol.52.— P.505—514.
44. Weiss S.J. // N. Engl. J. Med.— 1989.— Vol.320.— P.365—373.
45. Weitzman S.A., Weitberg A.B. // Biochem. J.— 1985.— Vol.225.— P.259—262.