

- Vol. 85.— P. 318—324.
10. *Konig G., Behr J.* // Atemwegs Lungehkr.— 1989.— Bd. 15, N 11.— S. 605—609.
  11. *Le Roy E. C., Black C. M., Fleischmajer R. et al.* // J. Rheum.— 1988.— Vol. 15.— P. 202—205.
  12. *Miller K. C., Smith E. A., Kinsella M. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1990.— Vol. 141.— P. 301—306.
  13. *Park B. H.* // Lancet.— 1968.— Vol. 2.— P. 532—534.
  14. *Pistelli R., Maini C. Z., Fuso Z. et al.* // Respiration.— 1987.— Vol. 51.— P. 296—306.
  15. *Rossi G. A., Bitterman P. B., Rennard S. J. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 612—617.
  16. *Sibille Y., Reynold H. Y.* // Ibid.— 1990.— Vol. 141.— P. 471—501.
  17. *Silver R. M., Matcalf J. F., Stanley J. H. et al.* // Arthr. Rheum.— 1984.— Vol. 127.— P. 1254—1262.
  18. *Wallaert B., Hatron P. Y., Grosbois J. M. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1986.— Vol. 133.— P. 574—580.
  19. *Wallaert B., Bart F., Aerts C. et al.* // Thorax.— 1988.— Vol. 43.— P. 24—30.

Поступила 02.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-07:616.233-008.8-07

*Л. К. Романова, Е. Ю. Москалева, С. И. Овчаренко, Т. Б. Младковская,  
Г. П. Ильин*

## ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лаборатория пульмонологии НИИ морфологии человека РАМН; лаборатория иммунологии Всероссийского научного центра молекулярной диагностики и лечения, г. Москва

## IMMUNOREGULATORY AND CYTOTOXIC PROPERTIES OF BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE DURING ASTHMA EXACERBATIONS.

*L. K. Romanova, E. Yu. Moskaleva, S. I. Ovcharenko, T. B. Mladkovskaya, G. P. Iljin.*

### Summary

Cytotoxic activity of cell free fraction (CFF) of the broncho-alveolar lavage (BAL) according to its ability to lyse the cells from the monocytoid human blast cell line J96 was assessed 8 asthmatics and 4 normals. Immunoregulatory properties of CFF were assessed according to its influence on spontaneous and konkanavaline A induced proliferation of peripheral human blood lymphocytes, cultivated in the presence of <sup>3</sup>H-thymidine. As a rule during «normal» stage CFF has no cytotoxic and mitogenic activity, and very slightly inhibits mitogenic response of lymphocytes stimulated by konkavaline in vitro. During the state of bronchial asthma CF of BAL presents high cytotoxic activity, which is not followed by appearance or rise in level of tumor necrotizing factor  $\alpha$ . Immunoregulatory properties of BAL CFF are changing during asthma exacerbations: There appear some factors capable of inhibiting the spontaneous proliferation of peripheral human blood lymphocytes and strengthen their response to mitogens in comparison with the «normal» BAL CFF.

### Резюме

У 8 больных бронхиальной астмой и 4 лиц без легочной патологии определяли цитотоксическую активность бесклеточной фракции (БФ) бронхоальвеолярных смывов (БАС) по её способности лизировать клетки моноцитоидной линии опухолевых клеток человека J 96. Иммунорегуляторные свойства БФ оценивали по её влиянию на спонтанную и индуцированную конканавалином А пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека, культивируемых в присутствии <sup>3</sup>H-тимидина. В «норме» БФ смыва, как правило, не обладает цитотоксической и митогенной активностью, а также незначительно ингибирует индуцируемый конканавалином митогенный ответ лимфоцитов in vitro. При бронхиальной астме БФ БАС обладает высокой цитотоксической активностью, которая не сопровождается появлением или повышением концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Иммунорегуляторные свойства БФ БАС во время обострения бронхиальной астмы изменяются: в ней появляются факторы, способные подавлять спонтанную пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека и усиливать их ответ на митогены по сравнению с БФ БАС в «норме».

На эпителиальной поверхности респираторного отдела легких расположен жидкий слой (lung lining fluid [3, 16]), содержащий продукты секреции бронхолярного и альвеолярного эпителия,

а также цитокины, продуцируемые клетками внутренней среды легких (альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами и др.). Одним из компо-

нентов жидкого покрытия альвеол является межфазный и резервный сурфактант, богатый фосфолипидами и обладающий иммунорегуляторными свойствами [12, 16, 17]. Исследование жидкой бесклеточной фракции (БФ) субсегментарных бронхоальвеолярных смывов (БАС) позволяет выявить особенности биологических свойств и состава жидкой внутриальвеолярной среды при различных легочных заболеваниях, в том числе и при бронхиальной астме (БА).

Установлено, что при БА во внутренней среде легких возрастает содержание медиаторов иммунного ответа и появляются новые интермедиаты, в частности простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, фактор активации тромбоцитов (ФАТ, 1,0-алкил-2-ацетил-глицеро-3-фосфорилхолин), высвобождаемые активированными альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами [6, 7]. Последнему соединению, согласно современным данным, принадлежит ведущая роль в развитии бронхоспазма при БА и повреждении клеток воздухоносных путей [5]. Поскольку БА, по нашим представлениям, является заболеванием, при котором хронический десквамативный бронхит сочетается с бронхиолитом и альвеолитом преимущественно эозинофильного характера [4], в БАС при этом заболевании возрастает содержание эозинофильных катионных белков, обладающих цитотоксическим действием [13]. Поэтому можно было предположить, что для БА характерно изменение не только иммуномодулирующих, но и цитотоксических свойств БФ БАС, отражающих особенности состояния гуморального звена внутренней среды легких при этом заболевании.

В задачу настоящего исследования входило изучение митогенной и цитотоксической активности БФ БАС и ее иммуномодулирующего действия по влиянию на интенсивность индуцируемой канавалином А (КонА) пролиферации мононуклеарных лейкоцитов (главным образом, лимфоцитов) периферической крови человека *in vitro* в норме и в условиях обострения БА.

Биологические свойства БФ БАС исследованы у 8 больных БА в возрасте 22—55 лет (средний возраст 29 лет; 5 мужчин и 3 женщины), 6 человек из них курили. У 2 больных биологические свойства БАС изучали в 2—4 повторных исследованиях. Длительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 20 лет. У одной больной диагноз БА был установлен впервые. Все больные страдали негормонозависимой БА иммунного генеза инфекционно-зависимой формы среднетяжелого (7) и тяжелого (1) течения в фазе обострения разной степени выраженности.

Группой сравнения служили 4 пациента, у которых по данным тщательного физикального, лабораторного и инструментального обследования легочной патологии выявлено не было (далее — «норма»). В эту группу вошли 3 мужчины и 1 женщина в возрасте 20—41 года (средний возраст

27 лет). Из них 3 человека курили. От двух пациентов биологические свойства БАС изучали в двух повторных исследованиях.

У всех пациентов, помимо общепринятого клинико-лабораторно-инструментального обследования, проводили субсегментарный бронхоальвеолярный лаваж по методике В. А. Герасина и др. [1]. Бронхофиброскоп вводили трансназально до уровня выбранного субсегментарного бронха и порциями инстиллировали стерильный подогретый до 37 °С изотонический раствор хлорида натрия. Первую порцию (20 мл) использовали для промывания бронхов. Вслед за ней дробно по 50 мл вводили еще 150 мл раствора и порциями тщательно аспирировали жидкость, вытекающую из просвета бронха. Полученный БАС собирали в стерильные ловушки, фильтровали через четыре слоя стерильной марли в охлажденные стеклянные силиконизированные флаконы, которые помещали в сосуд со льдом и транспортировали в лабораторию пульмонологии НИИ морфологии человека РАМН. БАС всегда получали в утренние часы (до 11 часов). С момента проведения лаважа до получения его бесклеточной фракции проходило не более 60 мин. БАС центрифугировали при 300 g 10 мин, после чего образцы БФ помещали в холодильник и хранили до исследования в течение нескольких месяцев при —20 °С. Предварительно полученные препараты БФ БАС были зашифрованы и их источник не был известен до окончания исследования.

Перед получением БФ в камере Горяева подсчитывали общее число клеток (альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов) в 1 мл БАС, а также их жизнеспособность после окраски 0,1 % трипановым синим. Из клеточной взвеси нецентрифугированного БАС готовили препараты по оригинальной методике, позволяющей получить на предметном стекле монослой неповрежденных клеток. На препаратах, окрашенных по Май—Грюнвальду—Гимзе, после просмотра 1000 различных клеток при увеличении  $\times 1000$  (иммерсия) определяли их относительное содержание, что нашло отражение в эндопульмональных цитограммах.

Содержание белка в БФ БАС определяли по методу М. Bradford [9], а ее цитотоксическую активность изучали, используя в качестве мишени прикрепляющиеся к подложке моноцитоподобные клетки человека линии J96, которые культивировали в питательной среде RPMI 1640 с добавлением 5 % сыворотки крупного рогатого скота и 5 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при содержании CO<sub>2</sub> 5 %. Монослой клеток J96 снимали с помощью стерильного раствора Версена, суспендировали в свежей культуральной среде с 10 % ФБС в концентрации  $0,1 \cdot 10^5$  кл/мл и по 200 мкл ( $20 \cdot 10^3$  кл) переносили в 96-луночные плоскодонные платы. После прикрепления и распластывания клеток (через 24 часа) полученные клеточные монослои исполь-

зовали для количественного определения цитотоксической активности БФ БАС. Для этого среду удаляли, а к клеткам добавляли 150 мкл свежей среды и 50 мкл БФ БАС, таким образом разводили средой в 4 раза. К контрольным клеточным монослоям добавляли по 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. Контрольные и опытные пробы клеток инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С в течение 24 часов. Все исследования проводили в 4 повторах. Затем сразу удаляли, клетки дважды промывали фосфатно-солевым раствором (рН 7,4), фиксировали 10 % раствором формалина в метаноле, подсушивали на воздухе и окрашивали раствором кристаллвиолета. Через 10 мин краситель удаляли, платы промывали проточной водой до полного удаления свободного красителя. Краситель, связанный с клетками, экстрагировали 20 мин метанолом. Интенсивность окраски измеряли на мультискане при фильтре 619 нм. Она прямо пропорциональна количеству живых клеток в лунке, т. к. погибшие под действием цитотоксических факторов клетки открепляются от подложки, лизируются в процессе инкубации и удаляются в процессе промывания. Цитотоксическую активность рассчитывали по формуле  $(D_k - D_0 / D_k) \times 100 \%$ , где  $D_k$  — оптическая плотность контрольных проб, инкубированных только с добавлением физиологического раствора,  $D_0$  — оптическая плотность проб, инкубированных с добавлением БФ БАС или иных исследуемых препаратов. Этот показатель отражает процент погибших клеток. В специальных исследованиях было обнаружено, что клетки линии J96 устойчивы к действию рекомбинантного фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Поэтому его содержание в образцах БФ БАС определяли с помощью иммуноферментного анализа. Минимально идентифицируемое количество ФНО $\alpha$  при этом составило 10 пг/мл.

Иммуномодулирующие свойства БФ БАС оценивали по ее влиянию на спонтанную и стимулируемую Кона *in vitro* пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека (ЛПК).

Выделение мононуклеарных лейкоцитов осуществляли из венозной крови здоровых доноров с помощью центрифугирования через градиент раствора фиколл-пак [10]. Полученные препараты содержали 80—90 % лимфоцитов, 10—20 % моноцитов и очень незначительную примесь гранулоцитов. Эта клеточная фракция далее именуется как ЛПК. После отмывания средой Хенкса клетки суспендировали в среде RPMI 1640 с 10 % ФБС и инкубировали в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °С.

Для исследования митогенной активности БФ БАС 150 мкл суспензии, содержащей ЛПК в концентрации  $1,5 \cdot 10^6$  кл/мл, вносили в лунки 96-луночной платы, в которую предварительно добавляли по 50 мкл препаратов БФ БАС или изотонического раствора хлорида натрия. Каждый образец исследовали в четырех параллельных определениях. Через 70 ч инкубации при 37 °С

в CO<sub>2</sub>-инкубаторе к микрокультурам ЛПК добавляли <sup>3</sup>Н-тимидин и через 2 часа клетки собирали на фильтры, промывали 5 % трихлоруксусной кислотой и затем водой с помощью автоматического устройства для сбора клеток. Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике «Rackbeta» (фирма ЛКВ). Митогенную активность БФ БАС рассчитывали по отношению включения <sup>3</sup>Н-тимидина в ДНК клеток в присутствии БАС к его включению в ДНК клеток контрольных проб.

Для исследования влияния БФ БАС на индукцию пролиферации ЛПК под действием Кона этот митоген добавляли к суспензии ЛПК в концентрации 5 мкг/мл, и по 150 мкл суспензии ЛПК вносили в 96-луночные платы, в которые предварительно были добавлены образцы БФ БАС или изотонического раствора хлорида натрия по 50 мкл в лунку в четырех повторах. Определение интенсивности включения <sup>3</sup>Н-тимидина в ДНК клеток и радиометрию проводили как описано выше. Индекс модификации митогенного ответа ЛПК на Кона рассчитывали по отношению включения <sup>3</sup>Н-тимидина в ДНК опытных и контрольных проб. Все исследования проводили в четырех повторах. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Характеристика биологической активности БФ БАС пациентов без признаков легочной патологии (далее — «норма») и больных в период обострения бронхиальной астмы представлена в табл. 1, а цитологический состав БАС, из которых получали БФ, — в табл. 2.

Концентрация белка в БФ БАС в «норме» колеблется от 3 до 250 мкг/мл, составляя в среднем 90,4 мкг/мл и существенно не повышается при обострении БА (см. табл. 1), что, по-видимому, свидетельствует об отсутствии значительного по-

Таблица 1

Биологическая активность бесклеточной фракции БАС «в норме» и при обострении бронхиальной астмы

Показатель	Группа сравнения («норма»)	Бронхиальная астма
Число обследованных	4	8
Концентрация белка, мкг/мл	90,4 ± 37,3	93,5 ± 15,5
Митогенная активность	1,2 ± 0,1	0,6 ± 0,2*
Модификация митогенного ответа	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1*
Цитотоксическая активность	1,5 ± 1,4	14,6 ± 1,3*
ФНО $\alpha$ , пг/мл	<10	<10

Примечание. Звездочка —  $p < 0,05$ . Величина митогенной активности представлена отношением включения <sup>3</sup>Н-тимидина в ДНК ЛПК, инкубированных в присутствии изотонического раствора хлорида натрия. Величина модификации митогенного ответа представлена отношением включения <sup>3</sup>Н-тимидина в ДНК ЛПК, стимулированных Кона в присутствии БФ БАС, к его включению в ДНК ЛПК, стимулированных Кона в присутствии изотонического раствора хлорида натрия. Величина цитотоксической активности соответствует проценту погибших в процессе 24-часовой инкубации с разведенной питательной средой (1:4) БФ БАС клеток линии J96.

Таблица 2

Клеточный состав БАС больных при обострении бронхиальной астмы и в группе сравнения

Исследуемый показатель	Группа сравнения («норма»)	Бронхиальная астма
Число случаев	4	8
Абсолютное число клеток в 1 мл БАС · 10 <sup>4</sup>	31,3 ± 10,1	24,3 ± 7,1
в том числе:		
альвеолярные макрофаги + моноциты (АМ+Мон)	28,5 ± 9,3	20,8 ± 6,5
лимфоциты (Л)	2,1 ± 0,5	0,6 ± 0,2
нейтрофилы (Н)	0,6 ± 0,4	1,9 ± 0,9
эозинофилы (Э)	0,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2*
Эндотельмоная цитограмма, %		
АМ+Мон	90,3 ± 2,0	83,3 ± 2,8
Л	7,9 ± 2,0	3,7 ± 1,1
Н	1,3 ± 0,6	7,3 ± 2,2*
Э	0,5 ± 0,2	5,8 ± 1,3*
Соотношение клеток		
АМ+Мон:Л	11,4	22,5
АМ+Мон:Э	180,6	14,4
АМ+Мон:Н	69,5	11,4
АМ+Мон:Э+Н	50,2	6,4

Примечание. Звездочка —  $p < 0,05$ .

вышения проницаемости воздушно-кровяного барьера в легких обследованных больных.

Из представленных данных следует, что БФ БАС человека почти не обладает митогенной активностью, лишь незначительно ингибирует индуцируемый КонА митогенный ответ ЛПК *in vitro* и, как правило, не проявляет цитотоксических свойств (цитотоксичность БФ БАС обнаружена лишь у одного из 5 обследованных пациентов без признаков легочной патологии). ФНО $\alpha$  в пределах чувствительности метода (10 пг/мл БФ БАС) не обнаружен. Можно думать, что иммуномодулирующее действие БФ БАС определяется фосфолипидами альвеолярного сурфактанта, т. к. показано, что фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, составляющие во фракции фосфолипидов альвеолярного сурфактанта 66,0; 4,0; 2,0; 5,0 и 4,9 % соответственно, подавляют в дозозависимой степени пролиферацию ЛПК человека, индуцируемую митогенами и аллоантигенами *in vitro* [12, 16]. Холестерин, фосфатидилэтанолламин и сфингомиелин, входящие в состав сурфактанта в количестве 8,0; 5,0 и 1,0 % соответственно, напротив, оказывают стимулирующее действие на пролиферацию ЛПК, культивируемых в бессывороточной среде [12, 16]. Фосфолипидный профиль альвеолярного сурфактанта, а следовательно, и его иммуномодулирующие свойства могут изменяться при легочных заболеваниях и стероидной терапии [12]. При БА, в частности, обнаружено снижение поверхностно-активных свойств БАС [2] и изменение фосфолипидного

профиля альвеолярного сурфактанта [15], что позволяет думать о появлении при этом заболевании новых иммунорегуляторных свойств жидкой внутриальвеолярной среды.

Действительно, при обострении бронхиальной астмы БФ БАС обладала способностью угнетать спонтанную пролиферацию ЛПК — индекс стимуляции снижался с 1,2 в присутствии БФ БАС лиц из группы «норма» до 0,6 при добавлении БФ БАС, полученной от больных в момент обострения БА (см. табл. 1). В то же время в отличие от «нормы» БФ БАС больных БА не только не угнетала индукцию пролиферации ЛПК под действием КонА, но даже незначительно ее усиливала. Показатель модификации митогенного ответа ЛПК при БА оказался увеличенным по сравнению с «нормой» на 57 % (см. табл. 1). Изменение иммуномодулирующей активности БФ БАС при БА аналогично изменению подобной активности альвеолярных макрофагов, которые преобладают среди клеток БАС, составляя 84,4 % от их общего числа (см. табл. 2). Так, показано, что альвеолярные макрофаги, полученные из БАС здоровых людей, позволяют индуцируемую КонА (или фитогемагглютинином) пролиферацию ЛПК [8], и эта ингибиторная активность альвеолярных макрофагов значительно снижается при бронхиальной астме [14].

В БФ БАС в период обострения БА обнаружена высокая цитотоксическая активность. Возможно, что именно с появлением цитотоксических факторов в БФ БАС связано отмеченное выше угнетение спонтанной пролиферации ЛПК под действием БФ БАС больных БА. Следует особо под-

Таблица 3

Индивидуальные показатели цитотоксической активности бесклеточной фракции БАС и абсолютного числа эозинофилов и нейтрофилов в БАС в «норме» и при бронхиальной астме

Группа наблюдения	Цитотоксическая активность, усл. ед.	Число клеток в 1 мл БАС · 10 <sup>4</sup>		
		Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы + нейтрофилы
«Норма»				
Ч — ва	0	0,1	0,2	0,3
Т — ий	5,3	0	0,1	0,1
Д — ов	0	0,4	1,8	2,2
Б — в	0	0,2	0,1	0,3
Бронхиальная астма				
С — в	20,9	0,6	0,3	0,9
П — а	18,8	1,2	0,3	1,5
И — о	16,8	0,5	1,5	2,0
К — н	14,4	0,6	2,4	3,0
Сол — в	14,0	0,9	0,3	1,2
М — а	12,0	2,0	2,0	4,0
У — в	10,1	0	7,7	7,7
Ж — в	8,9	1,8	0,3	2,1

черкнуть, что повышение цитотоксической активности БФ БАС при БА не было связано с ФНО $\alpha$ .

Наши представления об источниках, функции, о точках приложения и результатах действия цитотоксических факторов во внутренней среде легких *in vivo* при различной легочной патологии и, в частности, при бронхиальной астме, крайне ограничены. Биологическая активность бесклеточной фракции БАС может определяться продуктами секреции эпителиальных клеток воздухоносных путей, начиная с субсегментарного бронха, альвеолоцитов либо клеток, находящихся в легких в «свободном» состоянии и потому легко извлекаемых в процессе получения БАС. Состав и соотношение этих клеток существенно изменяется при БА (см. табл. 2). Действительно, в БАС больных в период обострения БА происходит снижение абсолютного содержания альвеолярных макрофагов с моноцитами, а также лимфоцитов при достоверном увеличении числа нейтрофилов и эозинофилов. Относительное число эозинофилов в БАС при БА возрастает в 11,6, а нейтрофилов — в 5,6 раза по сравнению с «нормой» (см. табл. 2). Мы попытались сопоставить число эозинофилов и нейтрофилов в 1 мл БАС с цитотоксическими свойствами БФ БАС (табл. 3). Однако в каждом отдельном случае не удалось выявить прямой положительной зависимости между степенью цитотоксичности БФ БАС и абсолютным числом эозинофилов в смыве. Более того, у одного больного (У — в) при наличии цитотоксической активности в БФ эозинофилы в БАС обнаружены не были. Вместе с тем у этого больного отмечено в БАС сравнительно высокое относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов (10,9%), что могло послужить одной из предпосылок появления цитотоксической активности в БФ БАС. Сравнивая между тем показатели содержания нейтрофилов в 1 мл БАС в «норме» и при бронхиальной астме в каждом отдельном случае мы также не смогли установить корреляции между уровнем нейтрофилоза БАС и его цитотоксической активностью.

Не исключено поэтому, что степень цитотоксичности БФ БАС при БА определяется не только числом и функциональным состоянием эозинофилов и нейтрофилов при их активации, но, главным образом, суммой цитотоксических факторов (катионных эозинофильных белков, лимфотоксинов, комплемента, перекисей и других метаболитов), продуцируемых различными клетками внутренней среды легких, активированных действием антигенов, провоцирующих приступ БА.

1. Бесклеточная фракция БАС, полученная у лиц, не имеющих признаков легочной патологии, как правило, не обладает цитотоксической и митогенной активностью, а также незначительно ингибирует индуцируемую Кона пролиферацию лимфоцитов периферической крови *in vitro*.

2. При бронхиальной астме бесклеточная фракция БАС обладает высокой цитотоксической активностью, которая не сопровождается повышением в ней концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ).

3. Иммуномодуляторные свойства бесклеточной фракции БАС во время обострения бронхиальной астмы изменяются: в ней появляются факторы, способные подавлять спонтанную пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека и усиливать их митогенный ответ на Кона по сравнению с БФ БАС в «норме».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А., Журавлев А. В., Паламарчук Г. Ф., Новикова Л. Н. // Тер. арх.— 1985.— № 3.— С. 99—103.
2. Миррахимов М. М., Бримкулов Н. Н., Лямцев В. Т., Белов Г. В. // Там же.— 1987.— № 3.— С. 31—36.
3. Романова Л. К., Жаворонков А. А., Лемперт Б. А. и др. // Физиология человека.— 1977.— Т. 3, № 6.— С. 1006—1022.
4. Романова Л. К., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б. и др. // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С. 20—27.
5. Татарский А. Р., Алиева К. М. // Там же.— 1991.— № 2.— С. 48—54.
6. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
7. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
8. Aubas P., Cosso B., Godard Ph. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol. 130.— P. 875—878.
9. Bradford M. // Anal. Biochem.— 1976.— Vol. 72, N 1.— P. 248—254.
10. Boyum A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl. 97.— P. 31—50.
11. Hisamatsu Ken-ichi, Tetsuya Ganbo, Tsutomu Nakazawa et al. // Lipids.— 1991.— Vol. 26, N 12.— P. 1287—1291.
12. Huges D. A., Haslam P. L. // Eur. Respir. J.— 1990.— Vol. 3.— P. 1128—1139.
13. Mendes A. C., de Araujo T. A., Capela T., Freitas e Costa M. // International Conference on Bronchoalveolar Lavage, 3-rd: Abstracts.— Vienna, 1991.— P. 21S.
14. Mchel F. B., Godard Ph., Bousquet J. // Int. Arch. Allergy.— 1989.— Vol. 88.— P. 101—107.
15. Sahu S., Lynn W. S. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1977.— Vol. 115, N 2.— P. 233—239.
16. Wilsher M. L., Huges D. A., Haslam P. L. // Thorax.— 1988.— Vol. 43.— P. 354—359.
17. Wilsher M. L., Parker D. J., Haslam P. L. // Ibid.— 1990.— Vol. 45.— P. 3—8.