

УДК 616.248+543.872+615.015

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В.Г.Аматуни, К.Л.Малаян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци
кафедра внутренних болезней N 3/
375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: бронхиальная астма, кальциевый гомеостаз, паратгормон, кальцитонин, перекисное окисление липидов

Кальций — один из важнейших элементов, участвовавших в зарождении и эволюции живой материи, стал ключевым медиатором клеточных функций. Кальцийзависимыми являются такие процессы, имеющие прямое отношение к патогенезу бронхиальной астмы (БА), как синтез в клетке цАМФ из АТФ, активизация кальмодулина, окислительное фосфорилирование, высвобождение биологически активных веществ из тучной клетки, сокращение гладкомышечных волокон, секреция и отек слизистой оболочки бронхов [4, 14-16]. Исследованиями А.Г.Чучалина и соавт. [9] было показано, что обострение БА сопровождается усилением транспорта Ca^{2+} внутрь лимфоцитов и увеличением его концентрации в цитоплазме. Установлено также [9, 10], что у больных БА значительно снижена секреция кальцитонина (КТ) в ответ на кальциевую нагрузку. О недостаточной метаболической активности КТ у них говорят также более пологая кривая резорбции кальция после нагрузки внутривенным введением хлористого кальция [3], пониженная кальцитониновая активность плазмы крови у детей, больных БА [7], высокий титр антител к КТ в крови больных БА [5].

Важная роль в проницаемости клеточных мембран по отношению к Ca^{2+} , активности ряда сарколеммальных ферментов, включая Na , K , Ca -АТФазы, принадлежит системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА), имеющим важное значение в биологических процессах и генезе многих заболеваний. Общим для системы ПОЛ — АОА является взаимосвязанное их участие в стресс-реакциях в фазе адаптации и дизадаптации [6]. В этой связи весьма актуальным представляется изучение кальциевого гомеостаза и кальцийрегулирующей системы у больных БА во взаимосвязи с ПОЛ при разных клинико-патофизиологических состояниях и вариантах течения заболевания с перспективой поиска новых возможностей медикаментозного корригирования соответствующих нарушений.

Определялись содержание в сыворотке крови ионизированного кальция (Ca^{2+}) ионоселективным методом на автомат-анализаторе фирмы "КОПЕ" (Финляндия), общего кальция ($\text{Ca}_{\text{общ}}$) — фотометрическим методом на автомат-анализаторе фирмы "Labsystems" (Финляндия), а также расчетные величины: $\% \text{Ca}^{2+}$ от $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и кальций связанный ($\text{Ca}_{\text{связ}}$) по разности между $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и Ca^{2+} , гормонов — КТ и паратгормона (ПТГ) — радиоиммунологическим методом. Интенсивность ПОЛ оценивалась по уровню гидроперекисей (ГП) в плазме крови методом В. Б. Гаврилова и М. И. Мешкорудной. Исследования проводились у больных atopической БА-I (АБА-I) — 24 чел., инфекционно зависимой БА легкого течения (ИЗБА-I) — 23 чел., среднетяжелого (ИЗБА-II) — 41 чел. и тяжелого течения (ИЗБА-III) — 28 чел. в межприступном периоде, приступе (15 чел.), астматическом состоянии (8 чел.), а также после курса лечения. Исследовались также больные предастмой — хроническим астматическим бронхитом (ХАБ) — 27 чел. до и после курса лечения и группа здоровых лиц (контрольная) — 15 человек.

Результаты и обсуждение

Анализ материала показал, что уровень Ca^{2+} и $\text{Ca}_{\text{общ}}$ в группе больных АБА-I достоверно выше, чем в контрольной группе, на 19.6 и 16.3%, в группе ИЗБА-I — на 23 и 9.4%, ИЗБА-II — на 16.3 и 10.3% и у больных ХАБ — на 20.7 и 13.2%. Приведенные данные подтверждаются при сопоставлении содержания фракций Са по средним данным в группах ИЗБА-I+II с наличием признаков атопии (другие аллергические заболевания, положительные кожные тесты на неинфекционные аллергены, аллергическая наследственность, связь приступов с экзоаллергенами) и без них. Как оказалось, содержание Ca^{2+} в группе ИЗБА с признаками атопии составляет 1.14 ± 0.03 , что на 14% больше, чем в группе без признаков атопии, а $\text{Ca}_{\text{связ}}$ (1.31 ± 0.02) и $\text{Ca}_{\text{общ}}$ (2.45 ± 0.01) выше на 8.2 и 8.4% ($p < 0.005$). При этом $\% \text{Ca}^{2+}$ от $\text{Ca}_{\text{общ}}$ во всех вышеуказанных группах не отличался от контроля (48.9; 48.7; 46.9; 46.8%).

По мере утяжеления ИЗБА в фазе обострения заболевания происходит повышение уровня Ca^{2+} и снижение $\text{Ca}_{\text{связ}}$, что наглядно видно по изменениям $\% \text{Ca}^{2+}$ от $\text{Ca}_{\text{общ}}$, который закономерно увеличивается от ИЗБА-I к ИЗБА-III (45.6; 48.6; 52.1%). Очевидно, что увеличение Ca^{2+} при ИЗБА-III происходит в связи с переходом Са из связанного состояния в свободное. В астматическом приступе больных ИЗБА-II+III (таблица) уровень Ca^{2+} , $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и $\text{Ca}_{\text{связ}}$ по сравнению с межприступным периодом уменьшается ($p < 0.05$). В астматическом состоянии наблюдается еще большее снижение содержания Ca^{2+} в крови по сравнению с межприступным периодом ($p < 0.05$) при увеличении $\text{Ca}_{\text{связ}}$.

Изучение ПОЛ по содержанию в крови ГП показало, что с увеличением уровня Ca^{2+} и уменьшением $\text{Ca}_{\text{связ}}$ отмечается закономерное увеличение в крови ГП от 4.1 ± 1.0 до 8.4 ± 0.3 , а в астматическом приступе и состоянии наибольшая активация ПОЛ (ГП — 9.2 ± 0.3 ; 10.4 ± 0.4) сопровождается падением уровня Ca^{2+} . Проведенный корреляционный анализ между содержанием Ca^{2+} и ГП в крови в астматическом приступе показал наличие высокой обратной корреляционной связи ($r = -0.89$, $p < 0.001$).

Содержание КТ и ПТГ в плазме крови больных БА находится в определенной связи с происходящими изменениями кальция. При АБА-I наблюдается

снижение КТ на 47% от контроля и повышение уровня ПТГ на 26.2%, что вполне объясняет высокое содержание Ca^{2+} , $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и $\text{Ca}_{\text{св}}$ в крови.

Таблица

Изменения фракций Са, содержания ГП, КТ и ПТГ в сыворотке крови больных ИЗБА II+III в межприступном периоде, приступе и астматическом состоянии

Группы исслед.	Ca^{2+} ммоль/л	$\text{Ca}_{\text{общ}}$ ммоль/л	$\text{Ca}_{\text{св}}$ ммоль/л	% Ca^{2+} от $\text{Ca}_{\text{общ}}$	ГП нм/мг	КТ пг/мл	ПТГ пг/мл	КТ/ПТГ
Межприст. период n=69	1.23±0.2	2.29±0.04	1.15±0.02	50.0±2.3	6.9±0.4	12.45±7.1	45.81±3.5	0.27±0.07
Приступ n=15	1.05±0.04	2.10±0.01	1.05±0.02	51.3±2.7	9.2±0.3		77.20±4.8	-
% откл. от межпр. пер.	-7.1	-8.3	-8.7	+2.6	+33.3	-Е	+68.5	
% откл. от контроля	-1.9	-4.6	-7.9	+4.9	+28.3		+128.0	
Астм. сост. n=10	1.02±0.01	2.27±0.04	1.27±0.03	46.1±2.9	10.4±0.4		84.7± 5.9	-
%откл. от межпр. пер.	-9.8	-0.9	+10.4	-7.8	+50.7	-Е	+84.9	
%откл. от контроля	-4.7	+3.1	+11.4	-5.8	+333.3		+150.0	
Контроль	1.07±0.04	2.20±0.03	1.14±0.02	48.9±4.7	2.4±0.1	35.40±16.3	33.85±3.0	1.00±0.2

По мере утяжеления ИЗБА содержание КТ постепенно уменьшается, становясь ниже контроля на 14.2; 57.1; 76.3, а ПТГ увеличивается, отличаясь от контроля на 22; 10; 72.3%. При ХАБ уровень ПТГ несколько ниже нормы (на 9.2%),

как и в группе ИЗБА-I. Расчет коэффициента КТ/ПТГ показал, что этот интегральный показатель достаточно точно отражает тяжесть ИЗБА, а также определенно характеризует патогенетические особенности АБА, ИЗБА и ХАБ. При АБ-I он на 56% меньше контроля, при ИЗБА-I и ХАБ на 5 и 27% больше контроля. Следовательно, в группе АБА-I при сравнении с группами ИЗБА-I и ХАБ отмечается выраженное доминирование содержания ПТГ над КТ, которое сопровождается значительным увеличением в крови Ca^{2+} , $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и $\text{Ca}_{\text{св}}$. В группах же ИЗБА-I и ХАБ отмечается скорее некоторое преобладание КТ над ПТГ без существенного изменения содержания Са в крови. По мере утяжеления заболевания от ИЗБА-I до ИЗБА-III коэффициент постепенно уменьшается от 1.05 до 0.45 и 0.21, отличаясь от контроля на +5%, -55% и -79%. Следовательно, по мере утяжеления заболевания имеет место все большее доминирование ПТГ над КТ, однако оно сопровождается менее заметными изменениями содержания Са в крови.

С целью изучения значения в происходящих изменениях приема кортикостероидных препаратов мы в группе больных ИЗБА-II выделили 2 подгруппы: 1 — свободную от приема кортикостероидов, 2 — больных, получающих кортикостероидную терапию, и гормонозависимых. Как оказалось, содержание КТ у больных 2-й подгруппы на 45.2% меньше, а уровень ПТГ на 42.3% больше, чем в 1-й подгруппе. Приведенные результаты подтверждают известные данные [12, 18] о том, что прием глюкокортикоидных гормонов (ГК) стимулирует секрецию ПТГ и снижает функциональную активность С-клеток щитовидной железы. Помимо этого, ГК нарушают витамин Д-зависимый процесс всасывания Са в кишечнике [9, 12, 18], оказывают угнетающее действие на остеобласты, обладающие специфическими рецепторами к ГК [17], на белковую матрицу костной ткани [2], приводящее к деминерализации кости и остеопорозу.

Поскольку увеличение Ca^{2+} в группе ИЗБА-III происходит в связи с выходом его из связанного с белками сыворотки состояния, наиболее естественно объяснение этому факту искать в развивающемся с усугублением нарушения функции внешнего дыхания газовом, затем и метаболическом ацидозе, который затрудняет связывание Ca^{2+} с белками крови [19]. Достоверно более высокий уровень кальциемии у атопических больных без существенного нарушения ФВД связан с значительными изменениями в кальцийрегулирующей системе (гиперпаратиреоз при гипокальцитонинемии), ведущими, как известно, к повышенной мобилизации Ca^{2+} из костной ткани, прямому и опосредованному (через активацию витамина D_3) воздействию на абсорбцию Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбцию в почечных канальцах.

В приступе и, в особенности, в астматическом состоянии происходит резкое увеличение уровня ПТГ по сравнению с контролем: на 128% в приступе и на 150.2% в астматическом состоянии (таблица). При этом КТ не определяется вовсе (-Е), даже самым чувствительным фотометрическим методом. Несмотря на это, как было изложено выше, содержание Ca^{2+} в сыворотке крови уменьшается (на 8.7 и 11.4%). Это несоответствие изменений содержания Са и кальцийрегулирующих гормонов в крови при состоянии резчайшего психоэмоционального и метаболического стресса и дистресса рассматривается нами в совокупности с чрезвычайным усилением перекисного окисления мембранных липидов, оказывающим повреждающее действие на липидный бислой мембран, мембраносвязанные ферменты — К, Na и Са-АТФазы, нарушая состояние мембранных рецепторов, ионных каналов, что приводит к снижению Са-связывающей способно-

сти мембран, увеличению потока Ca^{2+} внутрь клетки и повышению цитоплазматического Ca^{2+} [6, 8]. В свою очередь, избыток Ca^{2+} в саркоплазме активирует процессы, составляющие липидную триаду [6].

Клинические и экспериментальные исследования последних лет показали также, что дегрануляция тучных клеток и спазм гладкой мускулатуры бронхов являются следствием избытка в них свободного цитоплазматического Ca^{2+} , обуславливающего одновременно увеличение бронхоконстрикторных соединений в крови и повышение реактивности бронхов к ним [3, 4, 10].

О наличии прямой связи дегрануляции тучных клеток у больных БА с усиленным ПОЛ говорят наши экспериментальные исследования с внутривенным введением животным 0.1 мл пероксидированной линоленовой кислоты [1]. Для изучения обусловленности этого феномена кальциевыми механизмами нами на 50 белых крысах был проведен аналогичный эксперимент с определением степени дегрануляции тучных клеток брыжейки, содержания в них гистамина и Ca^{2+} флюорометрическим методом с помощью хлортетрациклинового зонда, а также уровня ГП в сыворотке крови через 1ч, 24 ч, на 3- и 7-е сутки после внутривенного введения 0.1 мл пероксидированной линоленовой кислоты (перекисное число - 380). В течение всего времени эксперимента имела место выраженная дегрануляция тучных клеток с понижением в них содержания гистамина (Г) и кумуляцией Са-хлортетрациклинового комплекса (ХТК), максимальная через сутки после начала эксперимента (снижение Г на 60.9%, увеличение ХТГ на 78.7%). Содержание ГП в крови оказалось максимальным в те же сроки, что говорит о взаимосвязанности усиления ПОЛ, дегрануляции тучной клетки и накопления в них Ca^{2+} ($r = -0.84$, $p < 0.001$).

Таким образом, усиленный поток Ca^{2+} внутрь клетки при тяжелой форме БА в фазе обострения, в астматическом приступе и астматическом состоянии может быть обусловлен резко усиливающимся ПОЛ клеточных мембран. Возможно, что именно эти мембраноклеточные механизмы главным образом ответственны и за снижение содержания Ca^{2+} в крови. Иные возможные механизмы, объясняющие это явление (усиленное выведение Са из организма с мочой, нарушенное его всасывание в кишечнике и увеличенное связывание с белками сыворотки крови), исключаются в условиях значительного увеличения секреции ПТГ, уменьшения КТ, углубления ацидоза с накоплением в крови CO_2 .

В фазе полной или неполной ремиссии после проведенного курса лечения уровень Ca^{2+} в крови снижается только в группах больных с повышенным их содержанием: при АБА-I - на 10.2%, при ИЗБА-II, III - на 8.2 и 8.7%; при этом только у больных АБА его уровень остался достоверно повышенным (на 7.4%). Содержание $\text{Ca}_{\text{общ}}$ у больных АБА, повышенное в межприступном периоде (на 16.3%), увеличивается еще больше (22.2% от контроля). При ИЗБА-III с исходно-нормальным уровнем $\text{Ca}_{\text{общ}}$ произошло такое же достоверное его увеличение (+11.3% от контроля) за счет $\text{Ca}_{\text{связ}}$.

Уровень ПОЛ по содержанию в крови ГП после курса лечения во всех группах больных достоверно понижается на 18.3 - 32.8%, оставаясь тем не менее выше контрольных величин. После курса лечения изменяется и соотношение кальцийрегулирующих гормонов. Содержание КТ заметно повышается в группах АБА-I (на 30%), ИЗБА-II, III (на 38.9; 38.5%), когда исходные величины были резко снижены (на 47; 43.9 и 76.3%). Тем не менее, несмотря на столь заметное увеличение КТ в этих группах, к концу лечения содержание гормона оставалось сниженным (на 30.9; 14.7 и 67.2%). В остальных группах (ИЗБА-I, ХАБ) содер-

жание уровня КТ после лечения почти не изменилось. В группах больных с наибольшим повышением КТ отмечено столь же выраженное снижение ПТГ: на 16.5% (АБА-I), 26.1% (ИЗБА-II) и 20.8% (ИЗБА-III), а при снижении КТ — повышение ПТГ. В результате содержание ПТГ к концу лечения оказалось значительно выше контроля (на 36.9%) только в группе больных ИЗБА-III. Тенденция к нормализации содержания гормонов в крови в результате лечения, таким образом, приводит к неполному их восстановлению, при котором их уровни продолжают оставаться в большинстве случаев ниже (КТ) или выше (ПТГ) контроля в зависимости от исходного их уровня.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что для АБА в межприступном периоде фазы обострения характерны наиболее высокий уровень Ca^{2+} , $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и $\text{Ca}_{\text{связ}}$, значительное доминирование содержания ПТГ над КТ и относительно невыраженное усиление ПОЛ. В ремиссии после курса лечения у этих больных наблюдается наибольшее снижение Ca^{2+} , уровень которого остается тем не менее выше, чем в контроле и в других группах. Следовательно, у больных АБА наблюдается неполная нормализация уровня как Ca^{2+} , $\text{Ca}_{\text{общ}}$, $\text{Ca}_{\text{связ}}$, так и КТ и ПТГ. Содержание фракций Са в крови у больных ИЗБА-I и ХАБ почти не отличается от контроля, а в кальцийрегулирующей системе наблюдается небольшое преобладание ПТГ над КТ при невыраженном усилении ПОЛ. По мере утяжеления заболевания (ИЗБА-II, III) наблюдается все большее увеличение уровня Ca^{2+} в крови и снижение $\text{Ca}_{\text{связ}}$ и $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и соответственное увеличение $\% \text{Ca}^{2+}$ от $\text{Ca}_{\text{общ}}$ при параллельном нарастании ПОЛ, содержания в крови ПТГ и снижении КТ. В ремиссии после курса лечения при ИЗБА-II, III происходит нормализация уровня Ca^{2+} и $\% \text{Ca}^{2+}$ от $\text{Ca}_{\text{общ}}$ за счет увеличения $\text{Ca}_{\text{связ}}$. Отмечается тенденция также к восстановлению содержания в крови КТ и ПТГ, что, однако, не приводит к полному восстановлению равновесия в кальцийрегулирующей системе. В астматическом приступе и астматическом состоянии наблюдается снижение уровня Ca^{2+} в крови при резкой активации ПОЛ, еще большем увеличении в крови ПТГ и почти полном исчезновении КТ.

Взаимосвязанность изменений в крови фракций Са, кальцийрегулирующих гормонов и ГП, неполное их восстановление после курса лечения, существенные отличия происходящих изменений у больных атопической и инфекционно-зависимой БА и наличие прямой зависимости их от тяжести клинико-патфизиологических проявлений заболевания указывают на важную роль в патогенезе БА взаимосвязанных нарушений в системе кальциевого гомеостаза, кальцийрегулирующих гормонов и ПОЛ.

Приведенные данные свидетельствуют в пользу необходимости коррекции кальциевого гомеостаза путем введения больным — в особенности при астматическом состоянии и тяжелом течении БА в фазе обострения — кальцитрина (тиреокальцитонина) как средства заместительной терапии, ограничивающего выведение Ca^{2+} из депо (костной ткани) и усиливающей Са-связывающую способность клеточных мембран. С новых позиций следует рассматривать также целесообразность профилактического приема кальцийблокирующих препаратов (нифедипин, изооптин, сензит), ограничивающих поступление Ca^{2+} в клетку и использование в лечении БА препаратов антиоксидантного действия — α -токоферола, эссенциале, тиосульфата натрия и др.

Поступила 15.06.95

Վ.Գ.Ամատունի, Կ.Լ.Մալայան

Կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ատոմիկ քրոնիսիալ ասթմայի (ԱԲԱ) միջնուպայական շրջանի սրացման փուլերին բնորոշ են Ca^{2+} , $Ca_{կապ}$ և $Ca_{ընդ}$ առավելագույն բարձր մակարդակներ, պարատհորմոնի (ՊՏՀ) նկատելի գերակշռություն կալցիտոնին (ԿՏ) պարունակության նկատմամբ և լիպիդների գերօքսիդացման հարաբերականորեն քիչ արտահայտված ուժեղացում: Հիվանդության ծանրացմանը զուգընթաց նկատվում է արյան մեջ Ca^{2+} մակարդակի ավելացում, $Ca_{կապ}$ և $Ca_{ընդ}$ քանակի իջեցում, Ca^{2+} % համապատասխան ավելացում $Ca_{ընդ}$ նկատմամբ, լիպիդների գերօքսիդացման, ՊՏՀ զուգահեռ ավելացման և ԿՏ քանակի իջեցման դեպքում: Բուժումից հետո ռեմիսիայի շրջանում ԱԲԱ հիվանդների մոտ տեղի է ունենում Ca^{2+} , $Ca_{կապ}$, $Ca_{ընդ}$, ԿՏ և ՊՏՀ մակարդակի կանոնավորում, ԻԿԲԱ II, III դեպքում Ca^{2+} և Ca^{2+} % քանակի քայքայում $Ca_{ընդ}$ -ից, ի հաշիվ $Ca_{կապ}$ մակարդակի ավելացման, ԿՏ և ՊՏՀ պարունակության վերականգնման հակում արյան մեջ: Ասթմատիկ նոսրացում և վիճակի դեպքում նկատվում է Ca^{2+} քանակի իջեցում արյան մեջ լիպիդների գերօքսիդացման կտրուկ ակտիվացման պայմաններում, ՊՏՀ առավել ավելացում ԿՏ լիպի անհետացման դեպքում:

HORMONAL REGULATION OF CALCIC HOMEOSTASIS AND LIPID PEROXIDE OXIDATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.G.Amatouni, K.L.Malayan

The investigations carried out have demonstrated that for atopic bronchial asthma (ABA) in the stage of relapse between fits the highest level of Ca^{2+} , Ca_{bnd} and Ca_{tot} , significant prevalence of parathormon (PTH) over calcitonin (CT) and relatively weakly expressed increase of lipid peroxide oxidation (LPO) is peculiar. When the course of the disease becomes graver the level of Ca^{2+} in the blood increases with parallel decrease of Ca_{bnd} and Ca_{tot} , with corresponding increase of $\%Ca^{2+}$ to Ca_{tot} increase of LPO, PTH and decrease of CT. In remission after the treatment in patients with ABA normalisation of the levels of Ca^{2+} and $\%Ca^{2+}$ to Ca_{tot} , CT and PTH in infection-dependent bronchial asthma II, III – decrease of Ca^{2+} and $\%Ca^{2+}$ to Ca_{tot} at the expense of increase of Ca_{bnd} with a tendency to recovery of the content of CT and PTH take place.

In asthmatic fits decrease of Ca^{2+} level in the blood is observed at acute activation of LPO and further increase of PTH at complete disappearance of CT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аматауни В.Г., Егоян А.К., Нариманов М.З., Зильфян А.В. Тер. арх., 1983, 3, с. 34.
2. Бабарыкин Д.А. Тер. арх., 1984, 3, с. 137.
3. Гервасиев Д.Н. Дис. канд. мед. н. М., 1986.
4. Гуцин И.С., Горячкина Л.А., Фролова М.К. Тер. арх., 1984, 12, с. 110.
5. Куликова Л.Н. и соавт. Бюлл. Экспер. биол. и мед., 1987, 8, с. 224.
6. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
7. Миронова Э.В., Мишина Н.Ф. Реактивность и аллергия в клинике внутренних болезней. Ставрополь, 1981.
8. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.

9. Чучалин А.Г. Тер. арх., 1987, 1, с. 121.
10. Чучалин А.Г., Шнукович Б.И., Мавраев Д.Э. Тер. арх., 1984, 3, с. 142.
11. Чучалин А.Г., Борова М.И. Клин. мед., 1989, 8, с. 56.
12. Au W.Y.W. Science., 1976. 193, p. 267.
13. Borle A.B. Clin. Orthop., 1967. 52, p. 267.
14. Ishizaka T. An. Allergy. 1982, 48, p. 313.
15. Holgate S.T., Lewis R.A., Austen K.F. In: Progress in Immunology. New York, 1980, 4, p. 847.
16. Middleton E.Y. J. Allergy, 1985, 76, p. 847.
17. Saarni H. Biochem. Pharmacol., 1977, 26, p. 1961.
18. Williams G.A., Peterson W.C., Bowser E.N. et al. Endocrinology, 1974, 96, p. 707.
19. Zaloga G.P., Chernov B. JAMA, 1986, 256, p. 1924.

