

На правах рукописи

Геренг
Елена Андреевна

МЕСТНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ БРОНХОВ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

14.00.16 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Томск - 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Суходоло И.В.

Научный консультант: кандидат медицинских наук, доцент Плешко Р.И.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук Хлусов И.А.

доктор биологических наук, профессор Ильинских Н.Н.

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия

Защита состоится “___” _____ 2002 г. на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 в Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан “___” _____ 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Герасимов А.В.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. В последние годы в России отмечается тенденция к росту заболеваемости астмой и утяжеление ее течения [Чучалин А.Г., 2000]. В этой связи совершенствование методов диагностики и профилактики данного заболевания, а также уточнение его патогенеза с позиции клеточной биологии являются важнейшими задачами современной медицины.

В последнее десятилетие, благодаря появлению новых клинических и экспериментальных данных представления о БА существенно изменились. Сформировалось понятие роли эозинофилов (ЭФ) в патогенезе данного заболевания [Анаев Э.Х., 1996, Фассахов Р.С., 1995]. Иницируя позднюю фазу воспаления, ЭФ приводят к развитию бронхиальной гиперреактивности и перестройке оболочек бронхиального дерева [Krogel C., 1994, Ronchi M.C., 1997].

Несмотря на значительное число работ, посвященных роли эозинофильных лейкоцитов в воспалительном процессе при астме, многие аспекты данной проблемы остаются открытыми. У больных БА эозинофильные гранулоциты определяются как в крови, так и в индуцированной мокроте (ИМ), лаважной жидкости, в биопсиях со слизистой оболочки бронхов [Weller P.F., 1996, Moodley J.P., 2000]. Однако же, до настоящего времени неизвестно - одинакова ли при БА степень активации ЭФ, циркулирующих в крови и локализованных в дыхательных путях. В связи с этим актуально изучение и сопоставление функциональной активности ЭФ крови и бронхиальных эозинофилов у больных БА. Для исследования цитологического и гистологического материала у больных БА используется фибробронхоскопия с последующим получением лаважной жидкости, браш-биопсий и щипковых биопсий со слизистой оболочки бронхов. Однако, эти манипуляции очень трудоемки, а в связи с повышенной реактивностью бронхов при БА нередко способны спровоцировать обострение заболевания, поэтому они не получили широкого применения в повседневной клинической практике, тогда как исследование ИМ становится все более популярным [Полосухин В.В., 2001, Risse G.C., 1996, Robinson D.C., 1998].

До сего дня вопрос об изменениях бронхиального эпителия и иммуноэффекторных клеток слизистой оболочки бронхиального дерева у больных БА по сравнению с пациентами с другими обструктивными заболеваниями бронхолегочной системы остается открытым [Efthimiadis A., 1997].

Анализ различных популяций ЭФ и сравнение морфологических и функциональных параметров ЭФ крови и бронхиальных эозинофилов, полученных из ИМ, является весьма актуальным. Сравнение цитологического состава ИМ, лаважной жидкости, браш-биоптатов и биоптатов со слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой различного генеза и хроническим обструктивным бронхитом необходимо для выбора неинвазивного и информативного метода исследования. Не менее важным представляется и выявление корреляционных связей между цитологическими параметрами ИМ, бронхоальвеолярных смывов (БАС), а также браш-биопсий и биопсий со слизистой оболочки бронхов.

Цель исследования

Изучить в сравнительном аспекте значение местных клеточных реакций в механизмах повреждения слизистой оболочки бронхов при различных формах бронхиальной астмы

Задачи

1. Оценить патогенетическое значение различных субпопуляций эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой
2. Сравнить морфологические и функциональные параметры бронхиальных эозинофилов с эозинофилами крови и проанализировать участие их в механизме формирования бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой
3. Изучить особенности цитологического состава индуцированной мокроты и лаважной жидкости у пациентов, страдающих бронхиальной астмой различного генеза
4. Охарактеризовать корреляционные зависимости между количеством клеточных элементов в индуцированной мокроте и жидкости бронхоальвеолярных смывов у больных бронхиальной астмой атопической, неатопической и смешанной формами.
5. Исследовать цитологические показатели браш-биоптатов и дать морфологическую характеристику бронхиальным биопсиям слизистой оболочки бронхов у больных различными формами бронхиальной астмы
6. Провести сравнительную оценку цитологических и гистологических диагностических критериев при бронхиальной астме

Научная новизна

Впервые проведена оценка и сравнение функциональной морфологии различных субпопуляций эозинофильных лейкоцитов в периферической крови и бронхах, установлены корреляционные зависимости между параметрами ЭФ крови и ИМ у больных астмой атопического и смешанного генеза. Подсчет клеточного состава и оценка функциональной морфологии бронхиального эпителия и иммуноэффекторных клеток в ИМ, лаважной жидкости, браш-биоптатах и биоптатах слизистой оболочки бронхов позволил установить взаимосвязи между цитологическими параметрами в данных средах и показал приоритетность использования ИМ и браш-биоптатов слизистой оболочки бронхов у больных астмой и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Практическая значимость

Морфофункциональная оценка и сравнение ЭФ крови и бронхиальных ЭФ является важным доказательством наличия аллергического воспалительного процесса и расширяет наши представления о роли этих эффекторных клеток в патогенезе бронхиальной астмы. Полученные корреляции между цитологическими показателями в лаважной жидкости и ИМ позволяют рекомендовать метод индуцированного мокротоотделения, как основной, неинвазивный тест для оценки характера и активности воспалительного процесса в бронхах у больных БА различного генеза. Цитологические показатели браш-биопсий отражают как глубину воспалительного про-

цесса, так и морфофункциональные изменения в эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов и могут быть альтернативой щипковым биопсиям слизистой оболочки бронхов.

Положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе атопической и смешанной бронхиальной астмы играет важную роль эозинофилия крови с изменением плотностного профиля эозинофилов (увеличение количества эозинофилов низкой плотности и уменьшение содержания нормоплотностных клеток). Эозинофилы нормальной плотности в крови больных бронхиальной астмой обладают высокой функциональной активностью.

2. По морфологическим и функциональным параметрам бронхиальные эозинофилы больных астмой аналогичны эозинофилам крови низкой плотности.

3. Клеточный состав индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой и бронхитом отражает характер воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов.

4. Сравнительный цитологический и гистологический анализ браш-биоптатов и бронхиальных биопсий у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой убеждает в их одинаковой диагностической ценности и высокой информативности исследования браш-биоптатов.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в работе пульмонологического и аллергологического отделения областной клинической больницы и городской больницы №3, регионального “Астма-центра” на базе областной детской больницы. Материалы проведенных исследований включены в лекционный курс по клинической цитологии на кафедре морфологии и общей патологии медико-биологического факультета СГМУ.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференции “Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины” (Томск, 1999), Межрегиональной научной конференции “Актуальные вопросы экспериментальной морфологии” (Томск, 1999), Межрегиональной научной конференции Сибири и Дальнего Востока посвященной 150-летию со дня рождения И.П. Павлова (Томск, 1999), Международном конгрессе молодых ученых и специалистов (Томск, 2000), Конкурсе молодых ученых и специалистов (Томск, 2001), Международной конференции “Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии” (Томск, 2001), Межрегиональном съезде врачей Сибири (Новосибирск, 2001), Российской научной конференции морфологов (Томск, 2002), заседании кафедры морфологии и общей патологии медико-биологического факультета, кафедры гистологии СГМУ.

Публикации

По результатам работы опубликовано 18 печатных работ, из них 5 в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 145 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание объекта и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 142 отечественных и 53 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 35 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 200 больных, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении городской больницы №3 и аллергологическом отделении областной клинической больницы с сентября 1999 по декабрь 2001 года*. Длительность болезни составляла у больных ХОБ и БА от 5 до 7 лет. Формулировка диагноза БА производилась с использованием Международной классификации болезней 10-го пересмотра -атопическая (экзогенная, аллергическая), неатопическая (эндогенная, неаллергическая), смешанная (сочетанная) [Чучалин А.Г., 1999]. Группы обследованных больных и виды эндоскопических процедур представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемого материала

Виды эндоскопических процедур	Бронхиальная астма			Хронический обструктивный бронхит
	Атопическая	Неатопическая	Смешанная	
Индуцированная мокрота	22	5	24	17
Браш-биоптаты	15	10	15	15
Бронхоальвеолярный лаваж	18	6	18	10
Бронхобиопсия	5	5	5	10

У 20 больных с БА (10 атопической и 10 смешанной формой заболевания) изучались ЭФ периферической крови и ИМ. Контрольную группу составили 10 человек без патологии органов дыхания и гельминтозов.

ЭФ выделялись на четырехступенчатом градиенте плотности перколла $1,070\text{г/см}^3$, $1,081\text{г/см}^3$, $1,095\text{г/см}^3$, $1,105\text{г/см}^3$ из венозной крови больных атопической и смешанной БА. Эозинофилами низкой плотности (ЭНиП) считались клетки, оседающие при градиентах $1,070\text{г/см}^3$, $1,081\text{г/см}^3$, эозинофилами нормальной плотности (ЭНоП) были клетки, оседающие на градиентах $1,095\text{г/см}^3$, $1,105\text{г/см}^3$ [Куо Н. Р., 1994].

* Выражаю искреннюю признательность и благодарность зав.каф. терапии педиатрического факультета д.м.н., профессору Волковой Л.И., ассистенту кафедры терапии педиатрического факультета Боярко В.В., к.м.н. Саликаевой Ю.О., к.м.н. Будковой А.А., ассистенту кафедры терапии ФУВ, к.м.н. Кобяковой О.С., а также врачам-эндоскопистам Полторацкому А.Н. и Позднякову Р.А. за помощь в организации взятия материала для исследования.

С целью оценки функциональных характеристик в ЭФ различных плотностей и ИМ определялось содержание внутриклеточных катионных белков. Подсчитывалось количество гранул в 100 ЭФ [Пигаревский В.Е., 1989]. Для морфометрического подсчета ЭФ крови и мокроты эти клетки фотографировались на цифровом фотоаппарате, с помощью программы Adobe Photoshop 5.5 в мазках крови и мокроты в 30 случайно попавших в поле ЭФ подсчитывалась общая площадь клетки, площадь ядра, цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое отношение [Анаев Э.Х., 1998].

ИМ получали после ступенчатых ингаляций 3,4,5% раствором NaCl сеансами по 7 минут, общей продолжительностью 30 минут. ИМ собиралась в стерильную посуду. Цитологический анализ ИМ проводили не позднее 2 часов после получения материала [Авдеев С.Н., 1998].

Бронхофиброскопия осуществлялась в условиях бронхофиброскопического кабинета.

Биоптаты и браш-биоптаты получали со слизистой оболочки главных и среднедолевых бронхов. Фрагменты слизистой оболочки отделяли с помощью специальных бронхоскопических щипцов [Исмаилов Ш.Ш., 2000]. Браш-биопсия осуществлялась при помощи стерильной нейлоновой щеточки. Этой щеточкой делами 3-5 последовательных движений в исследуемой зоне бронхиальной стенки. В результате этой манипуляции получали соскоб со слизистой оболочки бронхов [Risse G.C., 1996].

Процедура бронхоальвеолярного лаважа осуществлялась через тубус бронхоскопа путем дробного введения по 25 мл стерильного изотонического раствора NaCl, подогретого до 37⁰ С (общим объемом 100-120мл), с немедленной аспирацией в специальный силиконизированный контейнер [Полосухин В.В., 1995].

Из ИМ, биопсийного соскоба со слизистой оболочки бронхов и центрифугата лаважной жидкости приготавливались цитологические мазки (3-5 стекол от каждого больного) [Краевский Н.А., 1993]. Цитологические препараты фиксировали смесью Никифорова и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Цитологическое исследование окрашенных препаратов проводилось при увеличении *1500 на светооптическом бинокулярном микроскопе "МБИ-5". При микроскопии цитологических препаратов ИМ, БАС подсчитывалось не менее 300 клеток и определялось процентное содержание каждого типа клеток с последующим пересчетом на абсолютное значение. В мазках браш-биоптатах отдельно подсчитывалось относительное число бронхиальных эпителиоцитов - бронхоцитограмма, и в тяжах пристеночной слизи оценивалось относительное количество клеток неэпителиального происхождения (условно названные "клетками - сопровождения"). Цитограмма ИМ включала следующие типы клеток: альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, ЭФ, лимфоциты, плазмоциты, бронхиальные эпителиоциты с признаками дистрофии (БЭСД), клетки плоского эпителия (ПЭ). В цитограммах БАС дополнительно встречались бронхиальные эпителиоциты обычного строения (БЭОС), БЭСД, бокаловидные клетки (БК), клетки метаплазированного плоского эпителия (МПЭ). В бронхоцитограмме браш-биоптатов помимо вышеперечисленных эпителиальных клеток подсчитывалось относительное количество бронхиальных эпителиоцитов с признаками пролиферации (БЭСП), бронхиальных эпителиоцитов с признаками атрофии (БЭСА), резервных

клеток (РК). Идентификация эпителиальных и неэпителиальных клеток производилась согласно их цитологическому описанию [Абрамов С.В., 1985].

Материал слизистой оболочки бронхов фиксировался в 10-12% нейтральном растворе формалина, обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации, заливался в парафин. Затем изготавливались парафиновые блоки, делались срезы толщиной 5-7мкм. Для осуществления обзорной микроскопии слизистой оболочки бронхов проводилась окраска микропрепаратов гематоксилин-эозином [Меркулов Г.А., 1999]. Для исследования волокнистых структур соединительной ткани срезы окрашивались пикрофуксином по Ван-Гизону [Лилли Р., 1969]. Исследование морфологии тучных клеток и ЭФ производилось с помощью сочетанной окраски гистологических препаратов основным коричневым и прочным зеленым [Голофеевский В.Ю., 1987].

Качественная и количественная оценка слизистой оболочки бронхов производилась на световом микроскопе под увеличением 200, 400, 900

При обзорной световой микроскопии под увеличением 200 оценивались патологические изменения в слизистой оболочке бронхов (воспалительные и склеротические процессы). Подсчет морфометрических параметров производился с использованием графического редактора Adobe PhotoShop 5.5. (объемная плотность (V_V , $\text{мм}^2/\text{мм}^2$) всего покровного эпителия, реснитчатых ($V_{V_{р\check{c}}}$, $\text{мм}^2/\text{мм}^2$), бокаловидных ($V_{V_{б\check{в}}}$, $\text{мм}^2/\text{мм}^2$) и базальных эпителиоцитов ($V_{V_{б\check{э}}}$, $\text{мм}^2/\text{мм}^2$), отношение объемной плотности бокаловидных к реснитчатым ($V_{V_{р\check{c}}}/V_{V_{б\check{в}}}$, $\text{мм}^2/\text{мм}^2$)). При морфометрии оценивался относительный объем желез ($V_{V_{ж\check{ел}}}$, %), соединительной ткани ($V_{V_{ст}}$, %) и линейные параметры (высота эпителиального пласта ($H_э$, мм), толщина базальной мембраны ($H_{бм}$, мм), толщину железистого слоя ($S_{ж\check{ел}}$, мм), учитывалась плотность клеточного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки путем количественного подсчета нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, плазмочитов, в 1 мм^2 . Кроме того, подсчитывалось число межэпителиальных ЭФ и лимфоцитов. ЭФ и тканевые базофилы оценивались по данным сочетанной окраски. В популяциях тучных клеток и ЭФ определяли количество недегранулированных клеток (I тип), дегранулированных (II тип) клеток [Голофеевский В.Ю., 1987].

Математические расчеты проводились с помощью пакета программ "Statistica for Windows 5.0" с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни и коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку эозинофилы являются важными эффекторными клетками и играют ключевую роль в патогенезе как атопической, так и неатопической БА, то нами предпринята попытка анализа их морфологического и функционального состояния у больных БА различного генеза.

1. Морфофункциональная характеристика эозинофилов периферической крови у больных БА

В крови у больных атопической и смешанной формами БА, по сравнению с контролем, отмечено достоверное повышение абсолютного числа ЭФ до $0,69 \pm 0,05 \cdot 10^6/\text{мл}$ – у больных атопической, соответственно до $0,52 \pm 0,12 \cdot 10^6/\text{мл}$ – у больных смешанной БА (контроль $-5,21 \pm 1,45 \cdot 10^6/\text{мл}$). Эти данные согласуются с иссле-

дованиями других авторов, которые утверждали, что ЭФ играют ключевую роль именно при atopической и аспириновой астме, хотя умеренная эозинофилия наблюдалась и при сочетанной форме заболевания [Анаев А.Х., 1998, Фассахов Р.С., 1994].

Плотностное распределение ЭФ у здоровых лиц и у пациентов с БА atopического и смешанного генеза представлено на рис.1.

Морфометрические показатели ЭНоП у пациентов с астмой достоверно отличались от параметров аналогичных клеток здоровых лиц: увеличением площади цитоплазмы клеток и уменьшением площади ядра. ЭНоП у больных БА демонстрировали морфологические признаки высокой функциональной активности (табл.2).

ЭНиП больных БА в отличие от нормоплотностных клеток, характеризовались меньшими размерами ядра и цитоплазмы и были представлены сниженным числом белок-позитивных клеток с одновременным уменьшением в их цитоплазме гранул катионных белков (табл.2).

Изменение плотностного профиля ЭФ может быть связано либо с усилением эозинопоэза и выходом в кровь молодых форм, не содержащих в цитоплазме гранулы катионных белков [Берестецкий А.В., 1996], либо с активацией ЭФ под влиянием медиаторов аллергии с последующей их дегрануляцией [Krogel С., 1994].

Первое утверждение было основано на том, что клетки-предшественники ЭФ (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты) при разделении их на градиенте перколлы имеют более низкую плотность и меньшие размеры, чем зрелые гранулоциты [Берестецкий А.В., 1996]. Данные морфометрического исследования, проведенного нами, несколько противоречат вышесказанному предположению.

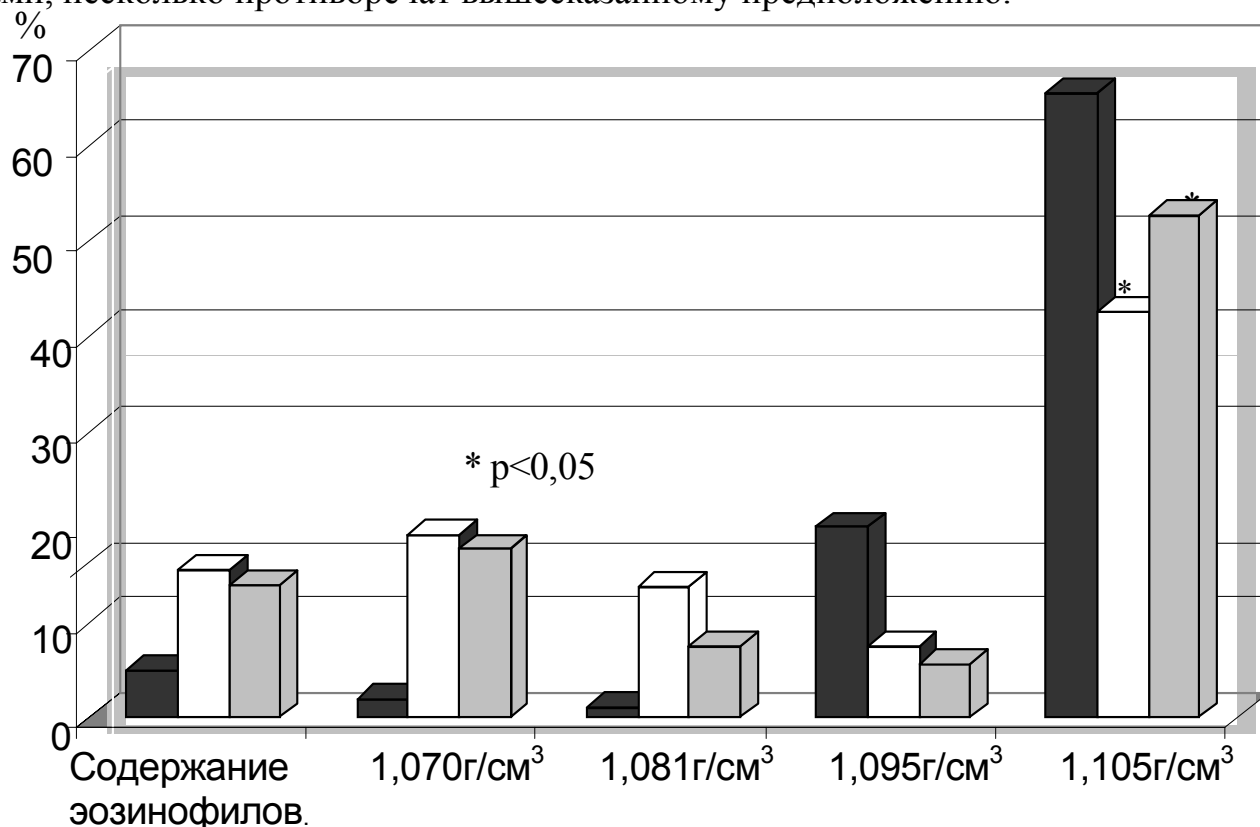


Рис.1. Плотностные характеристики эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой

■ Контроль □ Атопическая бронхиальная астма ■ Смешанная бронхиальная астма

Так, у больных БА в ЭНиП, по сравнению с нормоплотностными субпопуляциями, происходило уменьшение площади клетки преимущественно за счет ядра, в отличие от более молодых незрелых клеток, в которых большая часть цитоплазмы занята ядром. Следовательно, ЭНиП не могут быть отнесены к молодым клеткам-предшественникам

2. Морфофункциональная характеристика бронхиальных эозинофилов у больных бронхиальной астмой

Эозинофилы, поступающие из крови в ткани и биологические жидкости, могут находиться в них в различных функциональных состояниях. Достаточно легко оценить бронхиальные ЭФ, полученные из мокроты у больных БА. Поэтому нами была предпринята попытка выделения ЭФ из ИМ на градиенте плотности перколла.

Таблица 2

Морфофункциональная характеристика эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой

Показатели	Контроль n=10		Атопическая бронхиальная астма n=10		Смешанная бронхиальная астма n=10	
	1,07	1,105	1,070	1,105	1,070	1,105
Градиент перколла, г/см ³	1,07	1,105	1,070	1,105	1,070	1,105
Площадь цитоплазмы, пиксели	0	2356±97	2356±97	4395±376*	1893± 295*	4395±376
Площадь ядра, пиксели	0	4986±402	4986±402	2345±103*	846±84*	2345±103
Ядерно цитоплазматическое отношение, пиксели	0	2,11±0,13	2,11±0,1	0,56±0,28*	0,45±0,4*	0,56±0,28
Число белок-положительных клеток,%	0	57,7±2,7	43,7±3,4*	84,0±2,9*	43,5±2,8*	84,8±3,2
Среднее количество гранул в клетке	0	5,5±0,4	2,9±0,3*	11,6±0,8*	3,0±0,6*	11,4±1,7

n– число больных;

*-достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении показателей нормоплотностных эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой с таковыми в контроле;

◆-достоверность различий ($p<0,01$) при сравнении параметров низкоплотностных и нормоплотностных клеток крови у больных бронхиальной астмой;

Однако, это не удалось и нами оценивалось функциональное состояние всей фракции ЭФ ИМ и проводилось сравнение ее с ЭНиП и ЭНоП крови.

Оказалось, что у больных БА, как атопического, так и смешанного генеза, ЭФ ИМ по своим морфологическим и функциональным характеристикам приближались к низкоплотным клеткам крови (например у больных атопической астмой в бронхиальных ЭФ площадь цитоплазмы и среднее количество гранул катионных белков составляли 1608 ± 100 пикселей, $2,75 \pm 0,34$; а в ЭНиП крови соответственно 1893 ± 295 пикселей, $2,9 \pm 0,3$).

Бронхиальные ЭФ (ЭФ ИМ) отличались от нормоплотных клеток как меньшими размерами цитоплазмы и площади их ядра, так и функциональными параметрами (например, у больных смешанной БА площадь цитоплазмы и число катионных белков в ЭФ ИМ равнялись 2435 ± 98 пикселей, $5,09 \pm 0,53$; в ЭНоП крови - 3785 ± 238 пикселей, $11,4 \pm 0,7$). Все вышесказанное может быть связано не только с принадлежностью бронхиальных ЭФ к фракции низкоплотных клеток крови, но и свидетельствует о попадании в ИМ эозинофильных лейкоцитов, дегранулирующих в бронхиальной стенке. Данное предположение находит подтверждение в исследованиях Busse W. W и др.[2000], которые выявили повышение содержания основного протеина в бронхиальном секрете с одновременным увеличением доли ЭНиП.

3. Морфофункциональная характеристика бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой различного генеза.

В литературе существуют лишь единичные сведения о сравнении показателей ИМ и лаважной жидкости, а также биоптатов и браш-биоптатов у пульмонологических больных вообще и у больных БА в частности. Поэтому следующей задачей нашего исследования явилось сравнение, а в дальнейшем и выявление корреляций между показателями ИМ и БАС, а также между браш-биоптатами и бронхиальными биопсия. В этой связи нами было проведено изучение цитологического состава ИМ, лаважной жидкости, браш-биоптатов, а также плотности клеточного инфильтрата в биопсиях со слизистой оболочки бронхов у больных ХОБ и БА различного генеза.

У больных ХОБ и неатопической БА цитологическая картина лаважной жидкости, ИМ, браш-биоптатов и гистологическая картина ББ имела сходные параметры. В обеих группах больных было значительно увеличено, по сравнению с двумя другими формами БА, количество сегментоядерных нейтрофилов как в цитологическом материале (табл. 3, 4), так и в собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочки (табл. 5).

Это свидетельствует о наличии в бронхах воспалительного процесса, выраженность которого зависит от функциональной активности этих клеток (способности высвободить миелопероксидазу и липокаин) и степени защитных свойств слизистой оболочки [Полосухин В.В., 2001]. Вероятно, провоцирование неспецифического воспалительного процесса в стенке бронхов у больных хроническим бронхитом развивалось под влиянием бактериальной и вирусной микрофлоры. Последнее подтверждалось наличием в цитологических препаратах большого количества микрофлоры, преимущественно, кокковой природы, обрывов мицелия и бластоспор грибов. Эти данные согласуются с исследованиями Горшковой Е.С. и соав-

тор.[1998], которые определяли у больных в лаважной жидкости наличие грибов р. *Penicillium* и *Aspergillus*, а также их сочетание.

Затяжной характер воспаления, вероятно, усугубляется дефицитом в клеточном звене местной защиты слизистой оболочки бронхов, что нашло свое отражение в снижении количества макрофагов по сравнению со здоровыми донорами как в ИМ (у больных ХОБ до $0,30 \pm 0,02 * 10^6$ /мл), так и в БАС (до $0,70 \pm 0,03 * 10^6$ /мл). Так, согласно данным Полосухина В.В.[2001] у больных хроническими обструктивными болезнями легких количество макрофагов в ИМ и БАС снижено (контрольная группа: общее число макрофагов – $1,8 \pm 0,12 * 10^6$ /мл), а среди этих клеток встречаются преимущественно функционально активные популяции с ультраструктурными признаками усиленного белкового синтеза и высоким уровнем метаболических процессов.

Таким образом, присутствие микрофлоры, постоянное курение, дефицит в клеточном звене местной защиты способствует активации, поддержанию и прогрессированию воспаления в бронхах.

Лаважная жидкость и браш-биоптаты у больных неатопической БА, по сравнению с атопической и смешанной формами заболевания, содержали высокое количество метаплазированных плоскоэпителиальных клеток (соответственно $0,32 \pm 0,06 * 10^6$ /мл, $5,6 \pm 1,82\%$).

Появление таких клеток свидетельствует о нарушении процесса пролиферации и дифференцировки резервных клеток в слизистой оболочке бронхов. Непомнящих Г.И. и Непомнящих Л.М.[1998] установили, что повышение пролиферативной активности ведет к плоскоклеточной метаплазии.

По данным Коваленко В.Л. и соавтор [1999]. метаплазия, атрофия, склерозирование слизистой бронхов являются финальными стадиями в цикле возможных превращений бронхиального эпителия при хроническом персистирующем воспалении.

Анализ цитогрaмм больных БА показал, что в ИМ, лаважной жидкости, браш-биоптатах и биоптатах слизистой оболочки бронхов имеются однонаправленные изменения, соответствующие хроническому аллергическому воспалению в бронхах (табл.3, 4, 5).

В то же время, максимальное сходство цитогрaмм наблюдалось у больных атопической и смешанной БА, что отражает, видимо, доминирующую роль атопии у пациентов, страдающих смешанной формой заболевания. Среди всех исследуемых групп больных цитогрaммы и гистологические препараты атопиков и больных смешанной БА отличались высоким содержанием ЭФ (табл. 3, 4, 5).

Результаты нашей работы, выявившие в обеих группах больных эозинофилию ИМ (в среднем $19,7 \pm 1,14\%$), несколько противоречили данным, полученным Fujimoto С ($39,4 \pm 8,1\%$), поскольку он обследовал больных с тяжелой степенью болезни, наша же группа больных состояла исключительно, из лиц со среднетяжелым течением заболевания.

Цитологическая картина, наблюдаемая в БАС у больных атопической БА, включала небольшое количество ЭФ (в среднем 7%), что согласуется с данными Гробовой М.С. и соавтор.[1998], находившими в лаваже $5,9\%$ эозинофильных лейкоцитов.

Таблица 3

Цитологическая характеристика индуцированной мокроты и бронхо-альвеолярных смывов у больных бронхиальной астмой различного генеза и хроническим обструктивным бронхитом. (*10⁶/мл)

Представители клеточных популяций	Хронический обструктивный бронхит n=10	Инфекционно-Зависимая бронхиальная астма n=6	Атопическая бронхиальная астма n=18	Смешанная бронхиальная астма n=18
Макрофаги	0,30±0,02	0,32±0,06	0,37±0,04	0,51±0,05 ^{*○}
	0,70±0,03	0,52±0,02	0,78±0,05 ^{*♦}	0,6±0,04 ^{*●}
Нейтрофилы	1,90±0,11	1,16±0,32 [*]	0,34±0,03 ^{*♦}	0,54±0,06 ^{*○}
	1,37±0,04	0,89±0,03 [*]	0,11±0,01 ^{*♦}	0,1±0,02 ^{*○}
Эозинофилы	0,06±0,02	0,08±0,03	0,28±0,04 ^{*♦}	0,19±0,02 ^{*●○}
	0,02±0,00	0,07±0,00 [*]	0,21±0,03 ^{*♦}	0,1±0,04 [*]
Лимфоциты				
	0,22±0,03	0,20±0,02	0,29±0,02	0,28±0,02
Бронхиальный эпителий обычного строения	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
	0,22±0,04	0,12 ±0,01 [*]	0,27±0,02 ^{*♦}	0,3±0,02 ^{*○}
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии	0,00±0,00	0,00±0,00	0,01±0,00	0,02±0,00 ^{*●○}
	0,56±0,03	0,31±0,00 [*]	0,36±0,05	0,4±0,02 [○]
Метаплазированные плоско-эпителиальные клетки	0,07±0,01	0,04±0,02	0,09±0,01	0,13±0,02
	0,19±0,02	0,32±0,06	0,12±0,02 ^{*♦}	0,2±0,02 [●]
Бокаловидные клетки	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
	0,00±0,00	0,00±0,00 [*]	5,44±0,60 ^{*♦}	1,32±0,44 [*]

n – число больных;

в числителе – абсолютное число клеток в индуцированной мокроте; в знаменателе – абсолютное содержание клеток в лаважной жидкости

*- достоверность различий при сравнении показателей у больных хроническим обструктивным бронхитом с бронхиальной астмой различного генеза;

♦ - достоверность различий при сравнении параметров у больных неатопической и атопической бронхиальной астмой;

●- достоверность различий при сравнении показателей у больных неатопической и смешанной бронхиальной астмой;

○ - достоверность различий при сравнении параметров у больных atopической и смешанной бронхиальной астмой;

В собственной пластинке слизистой оболочки бронхов у больных atopической и смешанной БА плотность ЭФ и тучных клеток в 1 мм^2 ($95,6 \pm 17,9$ - у больных с atopией ($63,9 \pm 26,6$ в 1 мм^2 - у пациентов со смешанной формой заболевания), а также степень их дегрануляции была выше, чем у больных ХОБ ($12,5 \pm 11,8$ в 1 мм^2). Чучалин А.Г. и соавтор. [2000], действительно, указывают на участие тучных клеток в ранней фазе аллергических реакций, а эозинофильным гранулоцитам принадлежит поздняя фаза Ig E- опосредованного иммунного процесса. Тучные клетки выделяют ЭХФ-А, ТАФ, которые обладают мощным хемотаксическим действием по отношению к ЭФ. В свою очередь, ЭФ усиливают действие таких медиаторов, как гистамин и ПГФ_{2α}. [Фассахов Р.С., 1994]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что ТК и ЭФ потенцируют действие друг друга и, по-видимому, участвуют в формировании приступа удушья у больных БА.

Лаважная жидкость и ИМ больных atopической и сочетанной формами БА, по сравнению с неатопической формой заболевания содержала высокое число альвеолярных макрофагов (табл.3), а браш-биоптаты – повышенное число лимфоцитов (табл.4), причем, это сочеталось с увеличением количества межэпителиальных клеток в биоптатах (табл.5). Эти результаты находят подтверждение во многих исследованиях, согласно которым у больных atopической БА в БАС повышается общее число CD₄⁺ и CD₈⁺ лимфоцитов. CD₄⁺ клеткам (Т_HII типа) отводится ведущая роль в продукции ИЛ-4, который координирует и реализует гуморальные иммунные ответы при atopической астме [Черняев А.Л., 1998, Чучалин А.Г., 1996, Moodley J.P., 2000].

В отличие от цитограмм больных ХОБ, в лаважной жидкости у больных БА определялось более высокое число неизмененного бронхиального эпителия (табл 3, 4).

В гистологических препаратах у больных atopической БА эксфолиация бронхиального эпителия сочеталась с уменьшением высоты эпителиального пласта и утолщением базальной мембраны (за счет склероза и отложения иммунных комплексов).

Десквамация эпителия в просвет бронхов в комплексе с инфильтрацией слизистой оболочки ЭФ является классическим признаком БА [Чучалин А.Г., 1996].

Важную роль в деструкции и десквамации бронхиального эпителия играют высокоосновные протеины, высвобождающиеся из гранул ЭФ. Известно, что большой основной протеин и эозинофильный катионный белок вызывают десквамацию эпителия воздухоносных путей, причем у больных БА концентрация их в лаважной жидкости в десять раз превышает те, которые *in vitro* вызывают повреждение бронхиального эпителия [Куо Н. Р., 1994].

Важно отметить, что реснитчатый эпителий, помимо своей основной дренажной функции, способен вырабатывать группу медиаторов (нр.эндогенный релаксирующий фактор, ПГЕ₂), которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры, а также эндотелин – I, являющийся самым сильным бронхоконстриктором [Risse G.C., 1996]. Во время приступа БА происходит раздражение, деструкция, десквамация

эпителия, что ингибирует действие релаксирующих и потенцирует эффект констрикторных факторов, тем самым запускается развитие бронхоспазма.

Таблица 4

Сравнительная характеристика бронхиальных браш-биоптатов у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой различного генеза. (%)

Показатели	Хронический обструктивный бронхит n=15	Инфекционно-зависимая бронхиальная астма n=10	Атопическая бронхиальная астма n=15	Смешанная бронхиальная астма n=15
Макрофаги	20,24±2,05	22,4±3,05	31,2±3,72*•	44,26±2,70*•°
Нейтрофилы	68,8±2,65	62,0±3,84	26,33±2,59*•	28,40±2,53*•
Эозинофилы	2,03±0,51	3,10±0,65	27,13±1,95*•	11,46±0,90*•°
Лимфоциты	7,80±1,02	11,1±2,20*	14,13±1,79*	14,50±1,88*
Бронхиальный эпителий обычного строения	32,78±3,15	33,90±2,15	17,37±2,34*•	35,44±1,94°
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии	20,94±2,88	42,12±3,89*	56,72±2,73*•	38,52±2,09*°
Бронхиальный эпителий с признаками пролиферации	9,06±1,04	7,58±2,01	18,51±1,06*•	7,46±1,04°
Бронхиальный эпителий с признаками атрофии	16,20±0,74	5,44±1,09*	2,67±1,21*	7,28±0,94*
Резервные клетки	3,46±0,51	3,23±0,81	3,38±0,70	3,32±0,64
Плоскоэпителиальные клетки	15,33±1,53	5,6±1,82*	0,64±1,51*•	2,17±0,67*•°
Бокаловидные клетки	1,67±0,32	1,64±0,72	4,62±0,98*•	5,85±1,01*•

n – число больных;

*- достоверность различий при сравнении хронического обструктивного бронхита с бронхиальной астмой различного генеза;

◆ - достоверность различий при сравнении неатопической и atopической бронхиальной астмы;

● - достоверность различий при сравнении неатопической и смешанной бронхиальной астмы;

○ - достоверность различий при сравнении atopической и смешанной бронхиальной астмы

Таблица 5

Морфометрические показатели клеточного состава инфильтрата стенки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой различного генеза (в 1 мм² слизистой оболочки бронхов)

Показатели	Хронический обструктивный бронхит n=10	Бронхиальная астма		
		Неатопическая n=5	Атопическая n=6	Смешанная n=6
Клеточная плотность инфильтрата	298,2±98,6	305,7±45,9	394,4±33,6*◆	325,7±75*●○
Лимфоциты	70,8±41,0	68,3±32,9	66,9±24,4*	51,5±28,2*●○
Макрофаги	88,4±34,0	70,7±20,8*	77,7±34,5*◆	82,2±27,6○
Нейтрофилы	75,2±48,1	79,1±21,6	53,3±21,3*◆	57,1±6,34*●
Плазмоциты	21,02±14,0	12,7±8,01*	11,04±11,0*	13,7±6,67*
Эозинофилы	12,5±11,8	36,2±6,71*	95,6±17,9*	63,9±26,6*●○
Тучные клетки	30,2±10,7	38,6±18,2	79,6±15,9*◆	57,3±16,9*●○
Межэпителиальные лимфоциты	8,45±4,00	14,6±3,61*	27,8±6,4*◆	17,5±5,87*○
Межэпителиальные эозинофилы	0,00±0,00	2,1±2,1	21,3±10,2◆	13,9±9,59*○

n – число больных;

*- достоверность различий при сравнении хронического обструктивного бронхита с бронхиальной астмой различного генеза;

◆ - достоверность различий при сравнении неатопической и atopической бронхиальной астмы;

● - достоверность различий при сравнении неатопической и смешанной бронхиальной астмы;

○ - достоверность различий при сравнении atopической и смешанной бронхиальной астмы;

При БА происходит увеличение числа бокаловидных эпителиоцитов как в цитологических препаратах (например у больных с atopической БА содержание

этих клеток в лаважной жидкости составляет - $0,13 \pm 0,01 * 10^6$ /мл, в браш-биоптатах - $4,62 \pm 0,98\%$), так и в биопсиях со слизистой оболочки бронхов (соотношение бокаловидных к реснитчатым 1:2 – при атопии, 1:1,67 – при смешанной астме, норма 1:4). В бокалоцитах меняется качество и состав секрета. Считается, что в норме бронхиальная слизь представляет собой вязкоэластический гель, то есть вещество со свойствами жидкого и твердого тела. Дискриния приводит к тому, что на значительном протяжении слизистой оболочки отсутствует жидкая фаза слизи. Этот факт и определяет наличие у больных густого вязкого секрета, который способен закупоривать мелкие бронхи и провоцировать приступы удушья.

Таким образом, деэпителизация в комплексе с активацией клеток иммунного воспаления (ЭФ, лимфоцитов, плазмоцитов), а также гиперплазией и гиперсекрецией бокаловидных эпителиоцитов формирует бронхиальную гиперреактивность. Последняя является важным патогенетическим признаком БА.

4. Корреляционные зависимости между клеточным составом индуцированной мокроты и лаважной жидкости, браш-биоптатов и бронхиальных биопсий.

Для того, чтобы определить значимость анализа ИМ по сравнению с БАС, а браш-биоптатов в сравнении с биопсиями со слизистой оболочки бронхов нами была проведена оценка корреляционных зависимостей отдельно в ИМ и в лаважной жидкости, в браш-биоптатах и в щипковых биоптатах.

Корреляционный анализ цитограмм больных ХОБ выявил отрицательные взаимосвязи в содержании макрофагов ИМ и БАЛ ($r = -0,86$, $p < 0,01$). На это указывает увеличение количества данных клеток в лаважной жидкости по сравнению с мокротой, что может быть связано с преимущественной локализацией альвеолярные макрофаги. Согласно литературным данным, максимальное количество макрофагов в дыхательной системе находятся в легочной ткани. В ИМ попадают фагоциты преимущественно из верхних отделов бронхиального дерева и зева, а в лаважную жидкость - из дистальных отделов бронхов и альвеол. Следовательно, в БАС попадает значительное число макрофагов из легочной паренхимы, которые не встречаются в бронхиальной слизи верхних отделов дыхательных путей и, видимо, не могут поступить в ИМ. [Черняев А.Г., 1998].

Для больных неатопической БА характерна обратная зависимость между содержанием нейтрофилов ИМ и лаважной жидкости ($r = -0,79$, $p < 0,01$), для пациентов с атопической и смешанной астмой между количеством ЭФ в мокроте и лаважной жидкости ($r = -0,86$, $p < 0,01$ – для больных с атопической, $r = -0,61$, $p < 0,01$ - для больных со смешанной формой астмы). Это свидетельство и того, что количество нейтрофильных лейкоцитов у больных неатопической, а число ЭФ - у пациентов с атопической и смешанной БА выше в ИМ по сравнению с лаважной жидкостью. Данное отличие в цитологическом составе можно объяснить двумя механизмами: во-первых, сама процедура индуцирования (вдыхание гипертонического раствора) способствует увеличению проницаемости сосудов и следовательно усиливает миграцию нейтрофильных лейкоцитов и ЭФ в мокроту [Авдеев В.С., 2000]; во-вторых, при процедуре индуцирования слизистой секрет собирается одновременно из проксимальных и дистальных отделов бронхиального дерева, а также с глотки и зева, в

отличие от жидкости лаважа, которая характеризует клеточный состав определенного участка слизистой оболочки.

В то же время, у больных смешанной БА количество лимфоцитов ИМ коррелируют с аналогичными клетками в БАС ($r=0,54$, $p<0,05$), что является свидетельством присутствия эффекторных клеток аллергического воспаления в различных отделах бронхиального дерева.

Корреляционный анализ количественных показателей в браш-биоптатах и бронхиальных биоптатах выявил некоторые взаимосвязи между одноименными клеточными популяциями. У больных ХОБ и неатопической БА корреляции касались клеток неспецифического воспаления – нейтрофилов ($r=0,56$, $p<0,05$ – для больных ХОБ; $r=0,51$, $p<0,05$ – для больных с неатопической БА). У больных атопической БА положительные корреляционные взаимодействия характерны для основных иммуоэффекторных клеток – ЭФ ($r=0,70$, $p<0,01$), и плазмочитов ($r=0,69$, $p<0,05$), что отражает участие их в аллергических реакциях немедленного типа .

ВЫВОДЫ

1. В механизме развития атопической и смешанной бронхиальной астмы играет роль эозинофилия крови с повышением количества низкоплотных фракций эозинофилов и увеличением функциональной активности нормоплотные субпопуляций.

2. Морфологические и функциональные параметры бронхиальных эозинофилов у больных, страдающих атопической и смешанной бронхиальной астмой, соответствовали эозинофилам крови низкой плотности, что свидетельствует о дегрануляции эозинофильных лейкоцитов в слизистой оболочке бронхов прежде чем они попадут в индуцированную мокроту.

3. Цитограммы индуцированной мокроты больных неатопической бронхиальной астмой характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом, а у пациентов с атопической астмой - эозинофилией. Отличительными признаками лаважной жидкости больных с неатопической астмой явилось повышенное число сегментоядерных нейтрофилов и метаплазированных плоскоэпителиальных клеток, а для пациентов, страдающих атопической формой заболевания – эозинофилов и бокаловидных эпителиоцитов.

4. Состав лаважной жидкости и индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой позволяет судить о направленности местного воспалительного процесса в бронхиальной стенке, что отражается в корреляционных зависимостях клеточных показателей в данных биологических жидкостях, полученных разными способами.

5. Браш-биоптаты и биоптаты слизистой оболочки бронхов позволяют установить характер воспалительной реакции в слизистой оболочке бронхов, которая приводит у больных неатопической бронхиальной астмой к метапластическим процессам в бронхиальном эпителии и базальноклеточной гиперплазии в сочетании с увеличенным количеством нейтрофилов в строме и пристеночной слизи, а при атопической и смешанной астме к деструктивным изменениям в покровном эпителии бронхов и бокаловидноклеточной гиперплазии с эозино-

фильной и тучноклеточной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки.

6. Корреляционный анализ различных клеточных популяций в биоптатах и пристеночной слизи бронхов продемонстрировал однотипность обнаруженных изменений и преимущество использования браш-биоптатов для оценки воспалительных и морфологических изменений в бронхиальном эпителии слизистой оболочки бронхов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хроническим обструктивным бронхитом //Пульмонология.- 1998.- №2.- С.59-63.- соавт.: Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Плешко Р.И., Полторацкий А.Н.

2. Морфологическая характеристика бронхоальвеолярных смывов и эозинофилов крови при атопической бронхиальной астме //Межрегиональная научно-практическая конференция /Сборник статей.- Томск-Стрежевой, 1999.- С.78-80.- соавт.: Саликаева Ю.О., Полторацкий А.Н.

3. Морфофункциональная характеристика бронхоальвеолярного лаважа и эозинофилов крови при бронхиальной астме //Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины /Сборник статей молодых ученых и студентов.- Томск, 1999.- С.177-178.- соавт.: Саликаева Ю.О.

4. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных атопической бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом //Актуальные вопросы экспериментальной морфологии /Сборник статей.- Томск, 1999.- 134-136.- соавт.: Плешко Р.И., Суходоло И.В., Волкова Л.И., Боярко В.В.

5. Морфофункциональный статус эозинофилов у больных атопической бронхиальной астмой //Межрегиональная научная конференция Сибири и Дальнего Востока /Сборник статей.- Томск, 1999.- С. 175-176.- соавт.: Плешко Р.И., Суходоло И.В., Волкова Л.И., Саликаева Ю.О.

6. Эффективность эреспала при обострении хронического бронхита //VII Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. Материалы.- М.,2000.- С.128-129.- соавт.: Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Польша Н.Г

7. Влияние противовоспалительной терапии на динамику эозинофилов в индуцированной мокроте у больных бронхиальной астмой // VII Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. Материалы.- М., 2000.- С.135-136.- соавт.: Камалтынова Е.М., Огородова Л.М.

8. Функциональная активность эозинофильных лейкоцитов крови у больных атопической бронхиальной астмой в стадии обострения //Международная конференция “Науки о человеке” /Сборник статей молодых ученых и специалистов.- Томск, 2000.- С. 131-132.- соавт.: Саликаева Ю.О.

9. Цитологическая характеристика индуцированной мокроты у детей с атопической бронхиальной астмой // Международная конференция “Науки о человеке” /Сборник статей молодых ученых и специалистов.- Томск, 2000.- С. 126-127.- соавт.: Сальников А.В.

10. Цитологическая характеристика индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом //IX национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы.- С-Петербург, 2000. С.27.- соавт.: Боярко В.В., Волкова Л.И.

11. Эффективность фликсотиды у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.- №3.- 2000.- С.73-77.- соавт.: Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Плешко Р.И., Полторацкий А.Н., Богомяков В.С., Шахова С.С.

12. Сравнительная характеристика клеточного состава индуцированной мокроты и бронхоальвеолярного лаважа у больных atopической бронхиальной астмой //Вестник СГМУ.- №1.- 2000.- С.59-62.- соавт.: Суходоло И.В., Плешко Р.И., Сергеев О.С., Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Боярко В.В., Будкова А.А.

13. Морфофункциональная характеристика эозинофилов у больных atopической бронхиальной астмой //Бюл. эксперим. биологии и медицины. Приложение 1.- 2001.- С.107-109.- соавт.: Плешко Р.И., Суходоло И.В., Саликаева Ю.О., Волкова Л.И.

14. Клинико-генетический анализ изменчивости уровня ИЛ-5 у больных бронхиальной астмой //Бюл. эксперим. биологии и медицины. Приложение 1.- 2001.- С.66-68.- соавт.: Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б., Петровский Ф.И., Дубаков А.В., Кулманаква И.М., Пугачева О.В.

15. Динамика маркеров эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой на фоне базисной противовоспалительной терапии // VIII Национальный конгресс “Человек и лекарство”. Материалы.- 2001.- С.145.- соавт.: Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Евдокимова Т.А., Сальников А.В.

16. “Global asthma control”: возможно ли достижение целей терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой) //Аллергология.- 2001.- №1.- С.15-20.- соавт.: Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Сальников А.В., Абазова Ф.И., Дубаков А.В.

17. Сравнительная морфофункциональная характеристика эозинофилов крови и индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой //Актуальные проблемы медицинской биологии.- Томск, 2002.-С. 50-52.- соавт.: Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровская Ю.А.

18. Сравнительная морфологическая характеристика бронхиальных биопсий у больных хроническими заболеваниями легких //Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. Выпуск 2.- Томск, 2002.- С. 223-224.- соавт.: Суходоло И.В., Плешко Р.И., Кобякова О.С., Чернявская Г.М., Поздняков Р.А.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

БАС – бронхоальвеолярные смывы

ИМ – индуцированная мокрота

ХОБ – хронический обструктивный бронхит

ЭНиП – эозинофилы низкой плотности

ЭНоП – эозинофилы нормальной плотности

ЭФ - эозинофил