

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.248-07:616.233-018.73-076.5

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ СТЕНКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Пleshko, Л. М. Огородова, П. А. Селиванова, А. Н. Дзюман

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск

Целью исследования явился поиск тканевых и клеточных маркеров ремоделирования слизистой оболочки бронхов у больных с различными формами бронхиальной астмы (БА). С помощью современных морфометрических методов установлено, что легкая и среднетяжелая БА сопровождалась развитием Th2-иммунного ответа с усилением продукции интерлейкина-4, выраженной дегрануляцией эозинофильных гранулоцитов, что приводит к десквамации эпителия и бокаловидно-клеточной гиперплазии. При тяжелой БА фенотипа «хроническая астма с фиксированной обструкцией» в слизистой оболочке бронхов развивается неатопический тип воспаления, что выражается в повышении концентрации интерлейкина-8 и нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки бронхов, приводящее к развитию выраженного субэпителиального фиброза, утолщению базальной мембраны и атрофии эпителия. Специфические структурные изменения слизистой оболочки бронхов у больных БА лежат в основе развития функциональных нарушений, приводящих к тяжелому бронхообструктивному синдрому.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхобиоптаты, ремоделирование

CYTOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF REMODELING OF THE BRONCHIAL WALL IN DIFFERENT TYPES OF BRONCHIAL ASTHMA

E.A. Gereng, I.V. Sukhodolo, R.I. Pleshko, L.M. Ogorodova, P.A. Selivanova, A.N. Dzyuman

State educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University» Russian Ministry of Health and Social Development, Tomsk

The objective of the present work was to search for the tissue and cellular markers of remodeling of bronchial mucosa in the patients with different clinical forms of bronchial asthma (BA). The use of up-to-date morphometric techniques has demonstrated that mild and moderately severe forms of bronchial asthma are accompanied by the development of Th2-immune response associated with increased production of interleukin-4 and marked degranulation of eosinophilic granulocytes resulting in desquamation of epithelium and goblet cell hyperplasia. The severe BA phenotype of “chronic asthma with fixed obstruction” is associated with the development of non-atopic inflammation in the bronchial mucous membrane that manifests itself as the increased concentration of interleukin-8 in bronchial mucosa and its neutrophilic infiltration leading to the development of pronounced subepithelial fibrosis, thickening of the basal membrane, and atrophy of epithelium. Specific structural changes in bronchial mucosa of the patients presenting with BA underlie functional disturbances that cause severe bronchial obstructive syndrome.

Key words: bronchial asthma, bronchial biopsies, remodeling

Несмотря на прогресс в профилактике, диагностике и терапии бронхиальной астмы (БА), структурные и функциональные изменения слизистой оболочки бронхов, сопровождающие утяжеление течения заболевания, изучены недостаточно.

Это обстоятельство является существенным препятствием для разработки таргетной, патогенетически направленной индивидуализированной терапии БА.

Материал и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование бронхобиоптатов и бронхиальных смывов (БС) среднедолевого бронха правого легкого у больных с легкой ($n = 8$), среднетяжелой ($n = 10$) и тяжелой терапевтически резистентной гормонально-зависимой БА фенотипа «хроническая астма с фиксированной обструкцией» ($n = 8$). Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности болезни. Диагноз и степень тяжести болезни верифицировали в соответствии с критериями глобальной стратегии по профилактике и лечению БА (GINA,

2006). Больные с легкой БА в качестве поддерживающей противовоспалительной терапии получали ингаляционные глюкокортикостероиды в низких и средних дозах, со среднетяжелой БА — базисную терапию флутиказона пропionatoм/сальметеролом или будесонидом/формотеролом, с тяжелой БА — ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах и системные кортикостероиды (средняя доза $25,5 \pm 2,3$ мг/сут) в течение 6 мес и более. Указанное лечение больные получали в течение 2 мес до включения в исследование. Уровень контроля при проведении бронхоскопии составил 100%, из них при легкой и среднетяжелой формах БА хороший контроль достигнут у 82%, при тяжелой БА — у 70% больных. Проведение любых процедур, связанных с исследованием, предварялось письменным информированным согласием больного.

Биоптаты слизистой оболочки бронхов фиксировали, проводили по спиртам, заливали в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Эозинофилы (ЭФ) и тучные клетки (ТК) иденти-

Морфометрические показатели клеточного инфильтрата и степени дегрануляции ТК и ЭФ в слизистой оболочке бронхов (на 1 мм²) у больных с различными формами БА (M ± m)

Показатель	Легкая БА (n = 8)	Среднетяжелая БА (n = 10)	Тяжелая гормонально-зависимая БА фенотипа «хроническая астма с фиксированной обструкцией» (n = 8)
Плотность инфильтрата	171,93 ± 15,49	164,35 ± 35,86	242,46 ± 31,84*
Лимфоциты	66,11 ± 16,41	49,93 ± 19,66	67,88 ± 13,57*
Плазмоциты	22,3 ± 4,51	19,64 ± 5,66	13,78 ± 5,56
Макрофаги	70,25 ± 12,1	61,08 ± 21,13	54,44 ± 17,18
Нейтрофилы	18,61 ± 8,89	33,42 ± 16,67*	106,62 ± 18,65*,•
ЭФ	78,88 ± 26,50	92,35 ± 42,33	55,35 ± 17,78*,•
В том числе:			
I тип	45,86 ± 13,59	49,93 ± 2,72	39,69 ± 2,82
II тип	22,01 ± 10,53	14,08 ± 8,25	10,37 ± 4,05*,•
III тип	11,00 ± 5,76	26,09 ± 6,37*	5,36 ± 1,94*,•
ТК	158,64 ± 34,32	164,62 ± 46,73	170,87 ± 51,47
В том числе:			
I тип	73,24 ± 18,78	88,58 ± 23,59	105,97 ± 27,37*,•
II тип	56,62 ± 20,14	50,28 ± 20,01	43,53 ± 20,21
III тип	28,72 ± 9,68	25,94 ± 12,86	20,89 ± 9,46
СЦК ЭФ	1,56 ± 0,48	1,70 ± 0,77	1,38 ± 0,24
СЦК ТК	1,72 ± 0,32	1,62 ± 0,12	1,49 ± 0,10

Примечание. * — достоверность различий ($p < 0,01$) при сравнении показателей у больных с легкой и среднетяжелой БА; • — у больных с легкой и тяжелой БА; *• — у больных со среднетяжелой и тяжелой БА.

фицировали с помощью сочетанной окраски основным коричневым и прочным зеленым [1, 2].

Морфометрическое исследование осуществляли с использованием компьютерной программы ImageJ 3.16. С помощью метода точечного счета Автандилова с использованием плагина «Grid» в бронхобиоптатах оценивали объемную плотность эпителиального пласта и различных типов эпителиоцитов (в мм³/мм³), относительный объем соединительной ткани и желез (в %), высоту эпителия и толщину базальной мембраны (в мкм). С помощью плагина «Cell» количественно оценивали плотность воспалительного инфильтрата (на 1 мм²), в составе которого подсчитывали отдельные клеточные формы: лимфоциты, гистиомакрофагальные элементы, нейтрофильные лейкоциты. В популяции лаброцитов и ЭФ определяли количество клеточных элементов с высокой (I), умеренной (II) и низкой (III) степенью дегрануляции, подсчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) [1].

БС получали во время фибробронхоскопического исследования путем дробного введения 30—40 мл изотонического раствора натрия хлорида. В надосадочной жидкости определяли содержание интерлейкинов (ИЛ) 4, 8 методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). С помощью специфических моноклональных антител в клеточном осадке лаважной жидкости оценивали ко-

личество лимфоцитов Th2- и Th1-типа с последующим подсчетом их соотношения [2]. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Данные анализировали с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследование бронхобиоптатов больных БА выявило общие для всех случаев патологические изменения: венозное полнокровие, набухание и разволокнение коллагеновых волокон собственной пластинки слизистой оболочки, полиморфно-клеточную инфильтрацию под базальной мембраной в сочетании с эксфолиацией поверхностного эпителия (рис. 1, см. вклейку). Отличительными признаками бронхобиоптатов при легкой БА явились выраженная инфильтрация ЭФ и ТК собственной пластинки слизистой оболочки и участки эксфолиации поверхностного эпителия (рис. 2, см. вклейку), при среднетяжелой — бокаловидно-клеточная гиперплазия эпителия и субэпителиальный отек (рис. 3, см. вклейку), при тяжелой гормонально-зависимой — атрофия эпителиального пласта, утолщение базальной мембраны (рис. 4, см. вклейку).

Объемная плотность поверхностного эпителия при легкой БА была максимальной и составляла $0,63 \pm 0,17$ мм³/мм³ (соответственно при среднетяжелой БА $0,30 \pm 0,10$ мм³/мм³, при тяжелой $0,20 \pm 0,04$ мм³/мм³). Это сочеталось с более высокими значениями высоты эпителиального пласта ($68,17 \pm 11,06$ мкм при легкой БА, $52,86 \pm 12,06$ мкм при среднетяжелой БА, $32,64 \pm 15,03$ мкм при тяжелой БА). Более тяжелая БА отличалась меньшей объемной плотностью бокаловидных эпителиоцитов и меньшим относительным объемом желез на фоне увеличения объема соединительной ткани. Так, при легкой БА доля соединительной ткани составляла $22,69 \pm 6,30\%$, при среднетяжелой — $44,82 \pm 15,88\%$, при тяжелой — $60,9 \pm 5,88\%$. При тяжелой форме болезни в отличие от легкой и среднетяжелой наблюдалось достоверное ($p = 0,004$) утолщение базальной мембраны ($2,01 \pm 0,52$, $9,74 \pm 0,43$ и $15,43 \pm 6,99$ мкм при легкой, средней и тяжелой БА соответственно).

Анализ плотности клеточного инфильтрата в слизистой оболочке бронхов показал, что тяжелая гормонально-зависимая форма БА не сопровождалась значимым увеличением общего числа клеточных элементов в 1 мм² ткани, тогда как качественный состав инфильтрата у больных с разной степенью тяжести БА был различным. При легкой и среднетяжелой БА в 1 мм² собственной пластинки слизистой оболочки бронхов отмечалась более высокая плотность лимфоцитов, плазмоцитов, ЭФ (см. таблицу). Тяжелая форма БА сопровождалась до-

стоверно ($p = 0,008$) бóльшим числом сегментоядерных нейтрофилов ($106,62 \pm 18,65$ в 1 мм^2 среза).

У больных с тяжелой БА по сравнению с больными с легкой и среднетяжелой БА установлено достоверно ($p = 0,005$) более низкое общее число ЭФ в биоптатах слизистой оболочки бронхов с высокой степенью дегрануляции. Более высокое содержание ТК в 1 мм^2 среза отличало больных тяжелой БА от больных легкой и среднетяжелой БА на фоне статистически значимого ($p = 0,008$) увеличения общего числа низкогранулированных лаброцитов (см. таблицу).

Иммунологический анализ БС показал, что у больных с легкой и среднетяжелой БА наблюдалось статистически значимое ($p = 0,001$) увеличение соотношения Th2- и Th1-лимфоцитов (при легкой БА $6,8 \pm 2,9$, при среднетяжелой — $16,5 \pm 3,21$, при тяжелой — $1,8 \pm 0,4$) с одновременным повышением концентрации ИЛ-4 в лаважной жидкости, что свидетельствует о более глубоком смещении иммунного ответа и реализации его по Th2-пути. Тяжелая БА достоверно ($p = 0,007$) не отличалась от среднетяжелой и легкой по количеству ИЛ-4 в БС (при легкой БА $164,43 \pm 23,43$ пг/мл, при среднетяжелой — $125,04 \pm 32,92$ пг/мл, при тяжелой — $94,58 \pm 13,19$ пг/мл). В то же время у этих больных наблюдалось статистически значимое ($p = 0,009$) более высокое количество ИЛ-8 в промывных водах бронхов (при легкой БА — $158,63 \pm 33,26$ пг/мл, при среднетяжелой — $187,76 \pm 13,66$ пг/мл, при тяжелой — $353,89 \pm 18,37$ пг/мл).

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление в бронхиальной стенке, сопровождающееся отеком слизистой оболочки, гиперсекрецией слизи и спазмом в ответ на воздействие различных триггеров [3—5]. Мы обнаружили у больных БА такие морфологические нарушения слизистой оболочки, как бокаловидно-клеточная гиперплазия, субэпителиальный отек, полиморфно-клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. У больных с легкой и среднетяжелой БА это сочеталось с увеличением общего числа лимфоцитов, плазматиков, ЭФ в собственной пластинке слизистой оболочки. Известно, что такие сочетанные клеточные реакции слизистой оболочки бронхов ассоциированы с формированием Th2-зависимого иммунного ответа с последующей выработкой каскада цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.). Наше исследование продемонстрировало более высокую концентрацию ИЛ-4 в БС с повышением хелперного коэффициента у больных с легкой и среднетяжелой БА и одновременной активацией Т-лимфоцитов в сторону Th2-популяции. В свою очередь трансформация иммунного ответа по Th2-пути активизирует ТК, ЭФ, что сопровождается развитием эозинофильного паттерна воспаления [6—8].

Эозинофильное воспаление в слизистой оболочке бронхов связано с усиленной миграцией ЭФ, а также

с увеличением продолжительности их жизни. У обследованных нами больных это отражалось в увеличении общего числа ЭФ с высокой и умеренной (I, II) степенью дегрануляции. Известно, что содержание гранул ЭФ представлено агрессивными белками (эозинофильный катионный белок, главный белок с основными свойствами), которые в совокупности с кислородными радикалами обладают мощной цитотоксической активностью по отношению к бронхиальному эпителию [7—9]. Именно с этим мы связываем констатированное нами увеличение общего числа низкогранулированных ЭФ и эксфолиацию эпителиального пласта в бронхобиоптатах больных с легкой и среднетяжелой БА. В свою очередь поврежденный эпителий вырабатывает большое количество цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, которые стимулируют функциональную активность воспалительных клеток и участвуют в структурной и функциональной перестройке бронхиального дерева [4, 6, 7].

Тяжелая гормонально-зависимая форма БА фенотипа «хроническая астма с фиксированной обструкцией» реализуется посредством нейтрофильного воспаления. В нашем исследовании эта концепция подтверждалась параллельным увеличением в слизистой оболочке бронхов и лаважной жидкости общего числа нейтрофилов и ИЛ-8. Известно, что нейтрофильные гранулоциты способны высвобождать активные формы кислорода, стимулируя оксидативный стресс, а также ростовые факторы и металлопротеиназы, которые играют ключевую роль в превращении фибробластов в миофибробласты и гладкие миоциты [8, 10, 12]. Это нашло подтверждение в увеличении относительного объема соединительной ткани и утолщении базальной мембраны у больных с тяжелой БА. Возникающее при этом ремоделирование бронхов связано не только с увеличением синтетической активности фибробластов и миофибробластов собственной пластинки слизистой оболочки бронхов, но и с изменением продукции ими некоторых типов белков. Установлено, что при тяжелой БА в слизистой оболочке бронхов происходит депонирование как матричных белков, так и трансцеллюлярных компонентов основного вещества соединительной ткани (фибронектина, тенасцина) [4, 10, 11]. В связи с этим уплотнение и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки, развивающиеся у пациентов с тяжелой БА, становятся важным патогенетическим звеном в развитии бронхообструктивного синдрома.

Таким образом, тяжесть БА определяется типом воспаления, развивающегося в стенке бронха: легкая и среднетяжелая БА сопровождается преимущественно эозинофильным, тяжелая гормонально-зависимая форма фенотипа «хроническая астма с фиксированной обструкцией» — нейтрофильным типом воспаления в слизистой оболочке бронхов с выраженными явлениями ремоделирования. Это может служить важной предпосылкой для разработки вариантов эффективной патогенетической терапии.

Сведения об авторах:

Геренг Елена Андреевна — канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. каф. морфологии и общей патологии медико-биол. фак-та; e-mail: e-gereng@mail.ru

Суходоло Ирина Владимировна — д-р мед. наук, проф., зав. каф. морфологии и общей патологии медико-биол. фак-та.

Плешко Раиса Ивановна — д-р мед. наук, проф. каф. морфологии и общей патологии медико-биол. фак-та.

Огородова Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, проректор по науч. работе, зав. каф. педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та.

Селиванова Полина Александровна — канд. мед. наук, ассистент каф. госпит. терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины.

Дзюман Анна Николаевна — канд. мед. наук, доц. каф. морфологии и общей патологии медико-биол. фак-та.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990.
2. Лилли Р. Патологистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир; 1969.
3. Непомнящих Г. И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.; 2005.
4. Коваленко В. Л., Кононов А. В., Казачков Е. Л., Полосухин В. В. Хронический бронхит. Патогенез, диагностика, клиничко-анатомическая характеристика. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1998.
5. Tiddens H., Silverman M., Bush A. The role of inflammation in airway disease: remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (2): 7—10.
6. Непомнящих Г. И., Непомнящих Л. М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких. Пульмонология 1997; 2: 7—16.
7. Непомнящих Г. И., Айдагулова С. В., Трубникова Н. В. и др. Структурная модификация бронхиального эпителия при бронхиальной астме. Бюл. экспер. биол. 2009; 4: 462—467.
8. Gibson P. R. Mechanism of eosinophilic, noneosinophilic asthma. Thorax 2007; 63: 211—218.
9. Conesa P., Tassinari H., Rivera A. et al. Hypodense eosinophils: characterization of surface molecule expression. Allergy Asthma Proc. 2002; 23: 117—124.
10. Rinia A. B., Ebbens F. A., Fokkens W. J., Kostamo K. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. Allergy 2007; 62: 348—358.
11. Wenzel S. E. Asthma: defining of persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804—813.
12. Wicks J., Haitchi H. M., Holgate S. T. et al. Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGFβs in asthmatic (myo) fibroblasts. Thorax 2006; 61: 313—319.

Поступила 18.05.10

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-008.444-06:616.12-008.331.1+616-056.257]-07

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ОЖИРЕНИЕ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

А. П. Иванов¹, И. А. Эльгардт¹, В. В. Ростороцкая²

¹Тверской клинический кардиологический диспансер; ²Медицинский центр при Спецстрое РФ, Москва

С целью изучения особенностей, связанных с наличием артериальной гипертензии (АГ), обструктивного апноэ сна (ОАС) и увеличенного индекса массы тела (ИМТ) проведено обследование 196 пациентов, из которых у 65 эпизоды ОАС отсутствовали. У всех больных проводили суточное мониторирование ЭКГ и дыхания, а также велоэргометрию. Показано, что наличие только ОАС при отсутствии АГ уже было связано со снижением уровня пороговой нагрузки (в 1,17 раза) по сравнению с показателем в контроле, а присоединение АГ и увеличения ИМТ еще больше снизило этот показатель (в 1,22 и 1,35 раза), а также повысило уровень двойного произведения. Одновременно с этим имелись изменения и в восстановительном периоде после прекращения велоэргометрии с недостаточным снижением частоты сердечных сокращений к концу 1-й минуты отдыха. Сделан вывод о влиянии ОАС и АГ на переносимость физических нагрузок, особенно при повышении ИМТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, апноэ сна, переносимость нагрузок, ожирение

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME, ARTERIAL HYPERTENSION, AND OBESITY: CLINICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS

A.P. Ivanov, I.A. El'gardt, V.V. Rostorotskaya

Tver Clinical Cardiologic Dispensary; Medical Center of the Russian Special Building Company, Moscow

A total of 196 patients with increased body mass index (BMI) were included in the study designed to elucidate specific features of arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). 65 of them did not experience OSAS episodes. All the patients were examined using 24-hour ECG and respiration monitoring combined with veloergometry (VEM). It was shown that OSAS alone in the absence of AH was associated with a 1.17-fold decrease of the physical load threshold compared with the respective control values. In the patients suffering AH and having high BMI, this parameter further decreased (by 1.22 and 1.35 times, respectively). In addition, they experienced changes in the period of recovery from veloergometry when their heart rate decreased but insignificantly by the end of the first minute after the termination of exercises. It is concluded that OSAS and AH influence tolerability of physical exercises especially in the patients with elevated BMI.

Key words: arterial hypertension, sleep apnea syndrome, exercise tolerance, obesity

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Наряду с этим маркерами неблагоприятных исходов считаются артериальная гипертензия (АГ) и избыточная масса тела [2]. При этом часто все указанные состояния сосуществуют, что, несомненно, отражается на функциональных возможностях больных. Вместе с тем вопросы, касающиеся конкретного вклада каждого из указанных состояний в снижение резервов сердечно-сосудистой системы, продолжают дискутироваться.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей клиничко-функционального состояния больных в зависимости от наличия у них АГ, в сочетании с ОАС и увеличением индекса массы тела (ИМТ) и их способности выполнять физические нагрузки.

Материал и методы

По данным суточного мониторирования ЭКГ и дыхания в исследовании включено 196 больных (87 мужчин — 44,4%) среднего возраста (47 ± 12 лет). У 65 из 196 включенных в исследование пациентов эпизо-

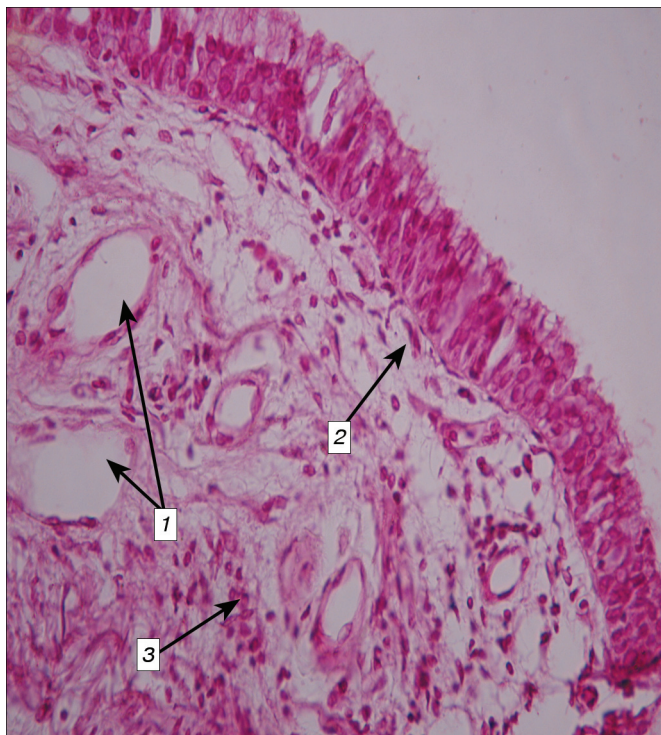


Рис. 1. Слизистая оболочка бронхов больного со среднетяжелой БА. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.
1 — венозное полнокровие; 2 — субэпителиальный отек и отек собственной пластинки слизистой оболочки; 3 — полиморфно-клеточная инфильтрация.

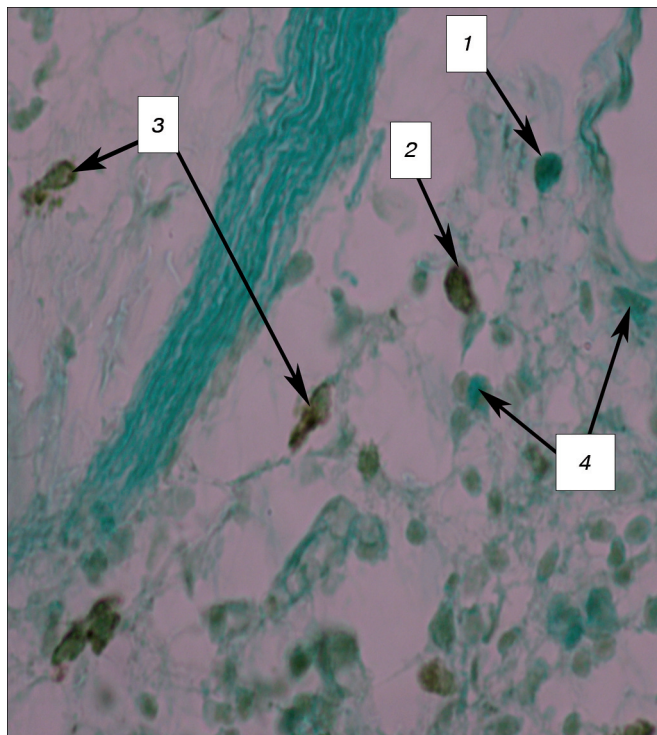


Рис. 2. Слизистая оболочка бронхов больного с легкой БА. Окраска основным коричневым и прочным зеленым. $\times 900$.
1 — высокогранулированный эозинофил; 2 — ТК III типа (высокогранулированная); 3 — ТК II типа (умеренно гранулированные); 4 — низкогранулированные ЭФ.

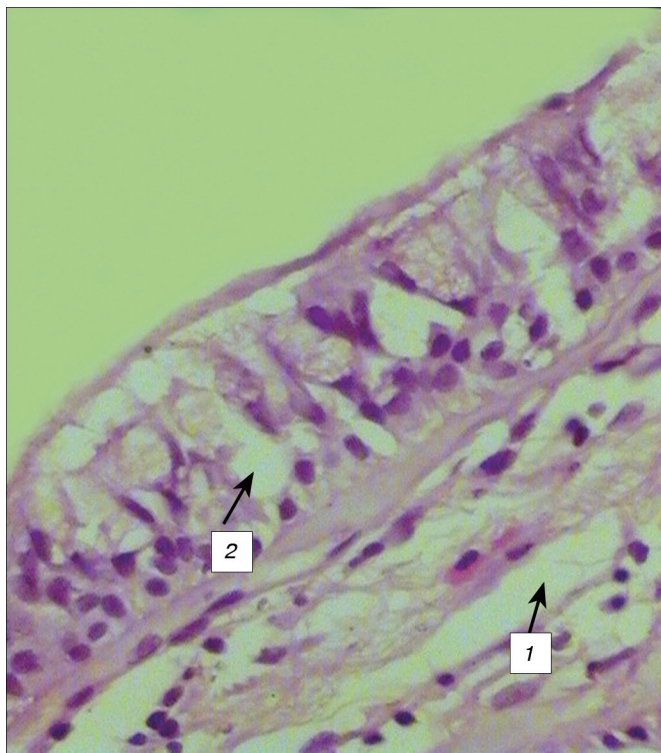


Рис. 3. Слизистая оболочка бронхов больного со среднетяжелой БА. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.
1 — отек собственной пластинки; 2 — бокаловидно-клеточная гиперплазия.

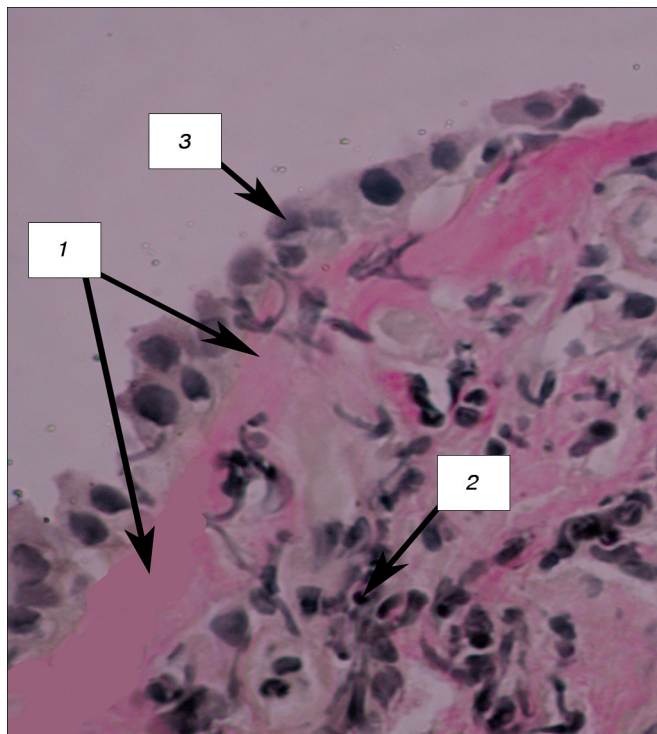


Рис. 4. Слизистая оболочка бронхов больного с тяжелой БА. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. $\times 600$.
1 — утолщение и разволокнение базальной мембраны; 2 — полиморфно-клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; 3 — атрофия эпителиального пласта.