

Л.Е. Гедымин, В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, М.Б. Голант, Д.М. Беляев, Л.З. Балакирева, Т.В. Колпикова

РЕПАРАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ В ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА (САРКОИДОЗА)

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

REPATATIVE REACTIONS IN THE LUNGS DURING TREATMENT OF EXPERIMENTAL GRANULOMATOSIS (SARCOIDOSIS)

L.E.Guedymyn, V.V.Erokhin, L.N.Lepkha, M.B.Golant, D.M.Belyaev, L.Z.Balakireva, T.V.Kolpikova

Summary

We carried out an experimental study of lung reparative reactions in 70 guinea pigs infected with granular mycobacteria isolated from respiratory sarcoidosis patients. The animals were treated with MM-wave therapy and leukiniferon for 3-6 months. We observed a natural course of sarcoidosis for 9 months.

Progressive granulomatosis was determined to be characterised by a reduction in the phagocytosing function of alveolar macrophages, prevalence of macrophages' secreting subpopulations, dystrophy and destruction of type 1 and 2 alveolocytosis outside the lesion foci.

MM0-wave therapy and leukiniferon treatment had favourable effect on the sarcoidosis course. After 1.5-month treatment we have observed a considerable resolution of the foci with prevalence of phagocytosing subpopulations of alveolar macrophages.

It was determined that leukiniferon combined with MM-wave therapy had the protective effect on the ultra-structure of type 1 alveolocytosis, increased proliferative and regenerative activity of type 2 alveolocytosis providing full restoration of epithelium by 6 months.

Резюме

В эксперименте на 70 морских свинках, зараженных зернистыми формами микобактерий, выделенных от больных саркоидозом органов дыхания, изучены репаративные реакции в легких. Лечение осуществляли КВЧ-волнами и лейкинфероном на протяжении 3—6 месяцев. Естественное течение саркоидоза наблюдали на протяжении 9 месяцев.

Отмечено, что прогрессирование гранулематоза характеризовалось снижением фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов, преобладанием секретирующих субпопуляций макрофагов, дистрофией и деструкцией альвеолоцитов 1 и 2 типов вне очагов поражения.

КВЧ-терапия и лечение лейкинфероном оказало благоприятное влияние на течение саркоидоза. Через 1,5 месяца терапии наблюдалось значительное рассасывание очагов с преобладанием фагоцитирующих субпопуляций альвеолярных макрофагов.

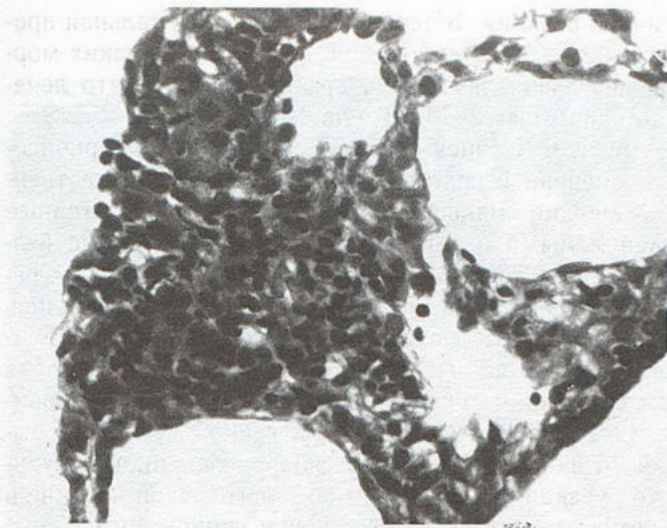
Установлено, что применение лейкинферона в сочетании с КВЧ-терапией через 1,5 и особенно через 3 месяца оказывало протективное действие на ультраструктуру альвеолоцитов 1 типа, повышало пролиферативную и регенерационную активность альвеолоцитов 2 типа, обеспечивая полное восстановление эпителия к 6 месяцам.

Проблема саркоидоза уже многие годы привлекает внимание клиницистов, иммунологов, патологов, микробиологов и т.д. Ими изучаются вопросы этиологии и патогенеза, выявления заболевания, дифференциальной диагностики, лечения [2,4—6, 10—15]. До сих пор не отработаны методы достаточно эффективной терапии саркоидоза органов дыхания (СОД), благодаря которым больной полностью излечивался.

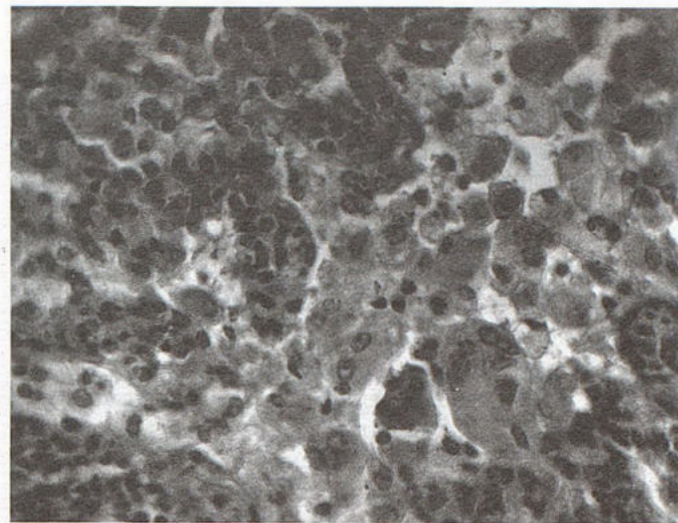
Базисная терапия (традиционная, с включением различных препаратов кортикостероидных гормонов, антиоксидантов, различных иммунокорректоров, ме-

тодов физиотерапии и т.д.) и комбинированное лечение (сочетание вышеупомянутых методов с плазмаферезом), которые широко применяются в клинике, не предотвращают развитие рецидивирующего течения болезни [6—9]. Поэтому поиск новых средств и подходов к терапии саркоидоза является актуальной задачей современной пульмонологии.

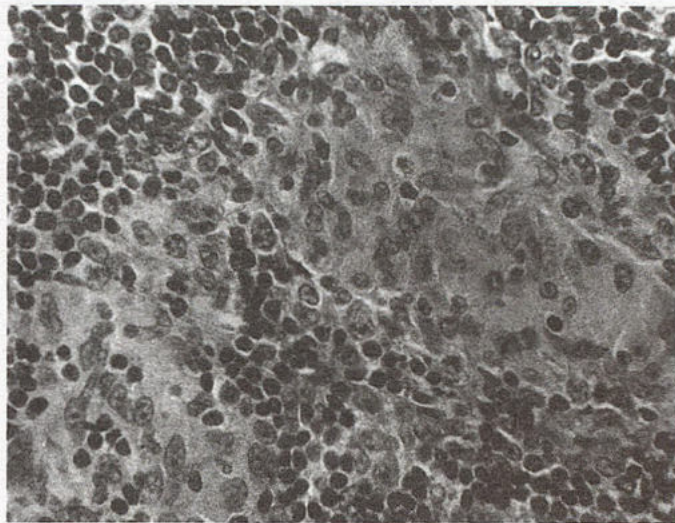
Учитывая вышесказанное, нами была поставлена цель — изучить морфологию репаративных реакций в легких при экспериментальном саркоидозе в условиях различной патогенетической терапии.



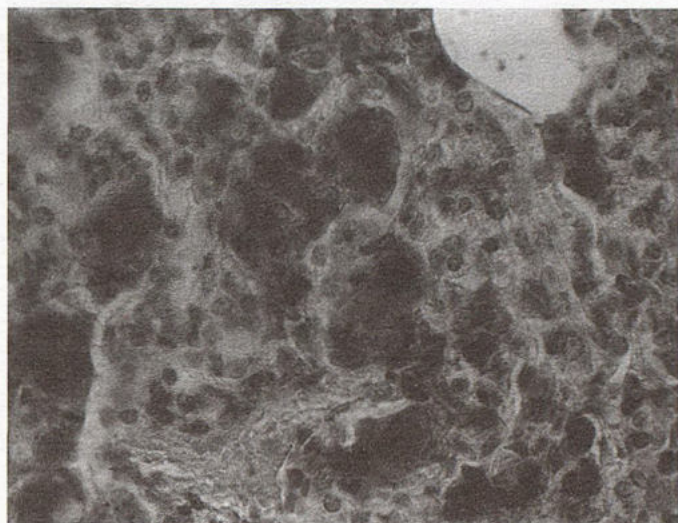
А. Контроль. 3 месяца после заражения. Лимфоцитарно-макрофагальная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.



В. Контроль. 6 месяцев после заражения. Множество крупных макрофагов с бледно-окрашенной цитоплазмой. Реакция Перлса. Ув. 600.



Б. Контроль. 6 месяцев после заражения. Эпителиоидноклеточные гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.



Г. Опытная группа. 1,5 месяца КВЧ-терапии. Крупные симпласты макрофагов, окрашивающиеся в ярко-синий цвет (темные на рисунке) с высокой фагоцитарной активностью. Реакция Перлса. Ув. 600.

Рис. 1 Легкие морских свинок, зараженных ЗФ МБ.

Для этого в настоящей работе в качестве патогенетической терапии были использованы низкоинтенсивные электромагнитные колебания миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия), информационный напиток "Милмед", обладающий способностью ретранслировать КВЧ-воздействие и иммунокорректор лейкинферон (комплекс различных цитокинов).

КВЧ-терапия и лейкинферон в эксперименте изучались нами и ранее на тимэктомированных мышах, однако в предыдущей работе мы не останавливались подробно на репаративных реакциях при СОД, особенно в условиях сочетанного использования этих воздействий [1,3].

Эксперимент поставлен на 70 морских свинок массой тела 250—300 грамм, зараженных подкожно в правую паховую область зернистыми формами микобактерий (ЗФ МБ), полученных из крови, БАС или мокроты больных СОД.

1-ю группу составили 15 морских свинок с естественным течением гранулематоза;

2-ю группу — 20 морских свинок, леченных КВЧ. Группа состояла из двух подгрупп:

1-я подгруппа — 10 морских свинок, которым КВЧ-терапию проводили с помощью аппарата "Явь-1";

2-я подгруппа — 10 морских свинок, получавших информационный напиток "Милмед";

3 группа — 15 морских свинок, леченных лейкинфероном;

4 группа — 15 морских свинок, получавших КВЧ + лейкинферон;

5 группа — 5 морских свинок, леченых аналогично 1-й подгруппе 2 группы.

Лечение в 1—4 группах было начато через 3 месяца, а в 5-й группе — через 6 месяцев после заражения. Лечение КВЧ проводили на область шейных позвонков длиной волны 7,1 мм (экспозиция 20 мин) ежедневно в течение двух недель. Лейкинферон вводили внутримышечно в заднюю лапку по 0,2 мл дважды в неделю в течение 6 месяцев. Живые клетки дрожжей использовались в качестве биологического ретранслятора терапевтического КВЧ-воздействия. Эти клетки составили основу тонирующего напитка "Милмед" с длиной волны 7,1 мм, который в количестве 0,5 мл с помощью зонда ежедневно вводили в желудок. Животных выводили из опыта с помощью эфирного наркоза через 1,5; 3; 6 месяцев от начала лечения, а контроле — через 3; 6 и 9 месяцев после заражения.

Из легких, печени, селезенки, внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) после парафиновой заливки готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином и ставили реакцию Перлса на железо. У всех животных в те же сроки проведено электронно-микроскопическое исследование кусочков легких.

В своем исследовании мы изучали морфологические реакции в легких и сравнивали их с изменениями в печени, селезенке и ВГЛУ морских свинок, у которых ЗФ МБ не ревертировали в микобактерии в 2—3 пассажах.

1-я группа — 15 морских свинок с естественным течением саркоидоза (контроль). Через 3 месяца после заражения у большинства животных в органах еще не было типичных эпителиоидноклеточных гранул. Как и у человека, мы наблюдали различные стадии заболевания. В начале появлялся альвеолит и генерализованный васкулит (последний обнаружен во всех органах). Легочная ткань была изменена преимущественно за счет интерстициального отека, полнокровия сосудистой сети. Альвеолярные перегородки обильно инфильтрировались лимфоцитами. В просвете альвеол в избыточном количестве появились мелкие с темной цитоплазмой макрофаги со сниженной фагоцитарной функцией. У отдельных животных они были крупнее и образовывали скопления в виде единичных гранул (рис. 1, А). Стенки бронхов также были отечными, инфильтрированными многочисленными лимфоцитами. ВГЛУ увеличивались в размерах в 3—4 раза по сравнению с нормой, фолликулы их были крупными, с широкими реактивными центрами, синусы отечными, расширенными, с обилием лимфоцитов в них, пролиферацией ретикулярных клеток. В селезенке отмечена анало-

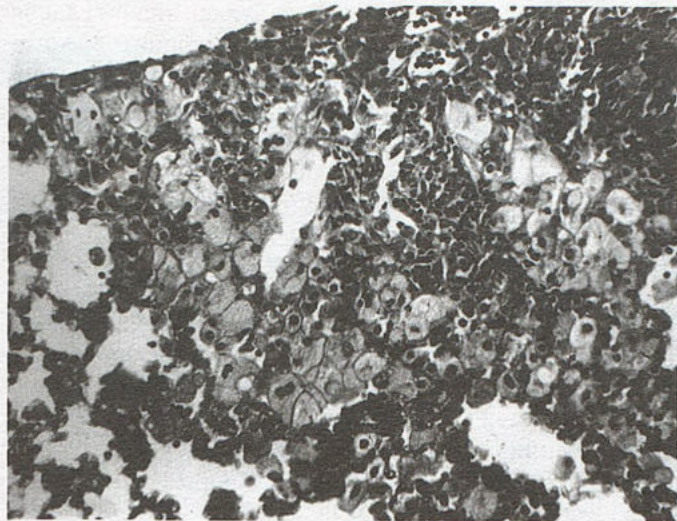
гичная реакция. В печени имелась значительная пролиферация эндотелиоцитов. При наличии таких морфологических реакций в органах было начато лечение животных 2—4-й групп.

Через 6 месяцев естественного течения саркоидоза в печени и селезенке появились преимущественно мелкие макрофагально-эпителиоидноклеточные гранулы, а в легких обнаружены обширные безвоздушные участки с обильной лимфоидно-макрофагальной реакцией, в центре которых определялись моноциты, крупные макрофаги и скопления эпителиоидных клеток (рис. 1, В). Такие же гранулы без четких границ обнаружены в стенках крупных бронхов и ВГЛУ. В окружающей легочной ткани был выражен альвеолит на фоне генерализованной сосудистой реакции. При такой морфологической картине в органах начато лечение морских свинок 5-й группы.

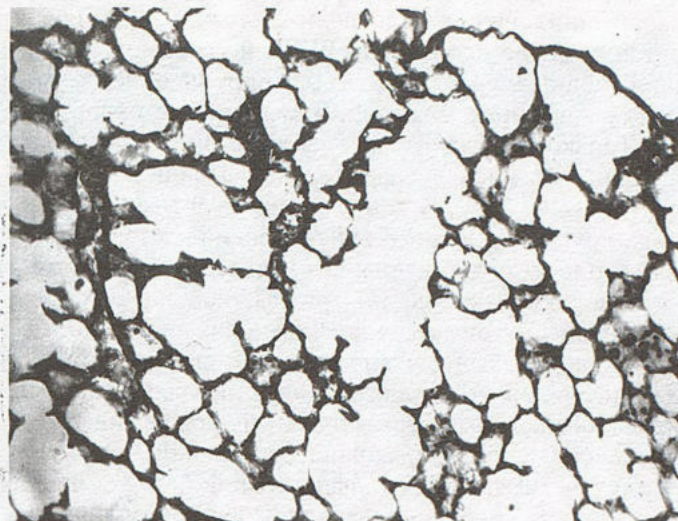
Через 9 месяцев у всех морских свинок контрольной группы эпителиоидно-клеточные очаги в легких, печени, селезенке стали более обширными, имели вид инфильтратов (рис. 1, Б). Лимфоидная реакция в зоне поражения стала более скудной, а очертания очагов более четкими. В очагах появился фиброз, а в центре некоторых из них — небольшие участки фибриноидного некроза. Такая реакция обнаружена преимущественно в печени, в которой имело место нарушение кровообращения вследствие облитерации пораженных сосудов. В этот срок наблюдения обнаруживались крупные эпителиоидноклеточные гранулы и на стенках кровеносных сосудов.

10 морским свинкам (1-я подгруппа 2-й группы) проводили лечение КВЧ, направляя рупор аппарата на шейный отдел позвоночника. 2-я подгруппа — 10 морских свинок получала КВЧ в виде напитка "Милмед". Поскольку морфологические реакции в органах у животных обеих подгрупп оказались почти идентичными, мы при описании результатов лечения объединили их в одну группу.

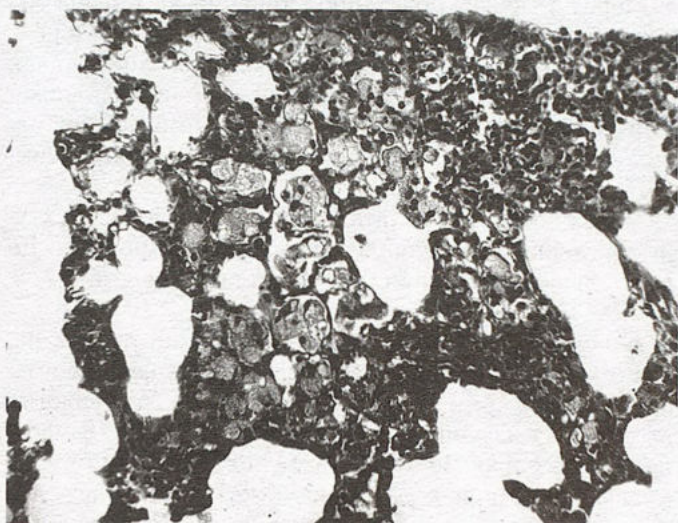
Через 1,5 месяца лечения в легких отмечена значительная лимфоидная и макрофагальная реакция в виде крупных безвоздушных участков с многочисленными крупными альвеолярными макрофагами (рис. 2, А), которые местами объединялись в симпласты с выраженной фагоцитарной функцией (рис. 1, Г). Многие из этих клеток окрашивались в интенсивный синий цвет при постановке реакции Перлса, так как они фагоцитировали неизменные и распадающиеся эритроциты. Инфильтраты в легких, хотя и были крупными, но приобретали рыхлое строение. Группы макрофагов, моноцитов и единичных эпителиоидных клеток чередовались со скоплениями многочисленных лимфоцитов, которые в отличие от контроля не диффузно инфильтрировали ткань, а группировались в виде узелков в участках поражения и по ходу лимфатических путей. Стенки бронхов также более густо инфильтрировались лимфоцитами, просветы их неравномерно расширялись.



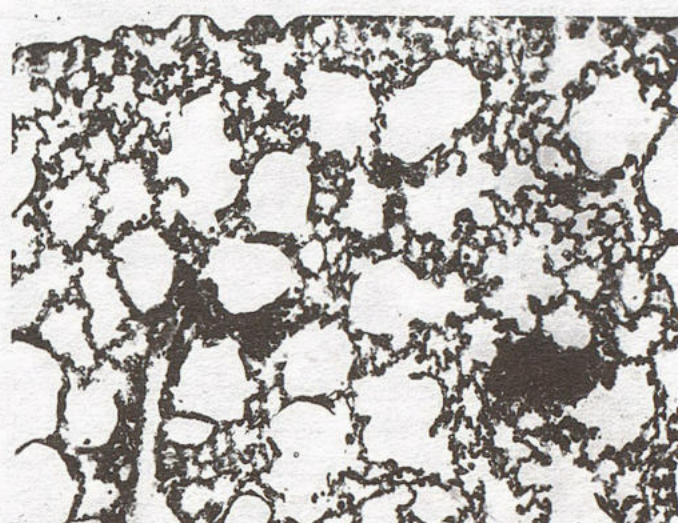
А. 1,5 месяца КВЧ-терапии (3 месяца после заражения). Лимфоидно-макрофагальный инфильтрат с множеством крупных макрофагов, обладающих высокой фагоцитарной активностью. Окраска гематоксилином с эозином. Ув. 280.



В. 6 месяцев КВЧ-терапии (9 месяцев после заражения). Полное рассасывание гранул. Восстановление воздушности ткани. Участки эмфиземы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



Б. 3 месяца КВЧ-терапии (лечение начато через 6 месяцев после заражения). Рассасывающийся лимфоидно-макрофагальный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.



Г. 6 месяцев после лечения лейкинфероном (9 месяцев после заражения). Полное рассасывание гранул. Лимфодули и незначительная инфильтрация лимфоцитами альвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Рис. 2. Легкие леченых морских свинок, зараженных ЗФ МБ.

У морских свинок, которые получали лечение с помощью КВЧ-аппаратов, более выраженной была реакция микроциркуляторного русла (по сравнению с животными, леченными препаратом "Милмед") в виде полнокровия и расширения просветов сосудов, раскрытия дополнительных капилляров.

У животных обеих подгрупп ВГЛУ и селезенка были с крупными фолликулами, в которых четко определялась лимфоидная пролиферация, преимущественно Т-клеток. Синусы были заполнены многочисленными лимфоцитами и моноцитами, эпителиоидных клеток не обнаружено. В печени отмечена значительная пролиферация эндотелиоцитов,

имелся небольшой отек по ходу крупных сосудов, вокруг которых появлялись не гранулемы (как в контроле), а многочисленные лимфоциты.

Через 3 месяца лечения наблюдалась дальнейшая динамика процесса в виде рассасывания очагов поражения (рис. 2, Б). Они заметно уменьшились в размерах и по количеству. Полностью восстановилась воздушность легочной ткани. Стенки сосудов становились менее отечными. Во ВГЛУ, селезенке и печени очажков не обнаруживалось, т.е. в данный срок наблюдения при КВЧ-терапии уже имелось восстановление структуры ткани.

Через 6 месяцев лечения КВЧ (9 месяцев после

заражения) никаких воспалительных изменений в органах мы не наблюдали. ВГЛУ и селезенка уменьшились в размерах, хотя и были крупнее, чем у здоровых животных, в печени изменений не обнаружено. Только участки эмфиземы в легких свидетельствовали о бывшей воспалительной реакции в интерстиции (рис. 2, В). В контроле через 9 месяцев имелись крупные, сливные эпителиоидно-клеточные поля — плотные гранулемы без четкого отграничения.

У морских свинок 3-й группы, получавших лейкинферон внутримышечно, изменения в органах напоминали предыдущую группу за исключением более интенсивной пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов, которые густо инфильтрировали легкие и околососудистые пространства печени. За счет обильной лимфоидной инфильтрации органов-мишеней через 1,5 месяца от начала лечения воздушность легочной ткани была более сниженной, чем у морских свинок, подвергшихся КВЧ-терапии. Лимфатические узлы и селезенка были крупнее, с массивной пролиферацией клеток в тимусзависимых зонах.

Через 3 месяца терапии лейкинфероном гранулематозная реакция в органах не определялась (как и

у животных 2-й группы), но оставалась значительная пролиферация преимущественно лимфоцитов, которые обнаруживались в легких в виде многочисленных узелков по ходу лимфатических сосудов.

Через 6 месяцев терапии лейкинфероном (9 месяцев после заражения) была полностью восстановлена воздушность легочной ткани, и альвеолярные перегородки приобрели нормальный вид, за исключением небольших лимфоидноклеточных скоплений (рис. 2, Г).

4-я группа — морские свинки, леченные КВЧ — напиком "Милмед" в сочетании с лейкинфероном по вышеуказанным схемам. Эта группа оказалась самой результативной в плане терапии. Так, через 1,5 месяца лечения даже мелких гранулем в органах не обнаружено. Лимфоидная инфильтрация была обильной, но преимущественно не диффузной, а очаговой по ходу лимфатических сосудов, но ВГЛУ оставались значительно увеличенными, а селезенка превышала норму в 5—6 раз.

Через 3 месяца сочетанной терапии ни в одном из органов не обнаружено воспалительных реакций и только умеренная эмфизема и очаговая лимфоидная инфильтрация свидетельствовали о бывшем поражении легких. Печень и селезенка также были без патологии, хотя селезенка по размерам все еще превышала норму.

Через 6 месяцев сочетанного лечения все структуры органов восстановили нормальное строение. До нормальных размеров уменьшились селезенка и ВГЛУ.

5 морских свинок (5-я группа) начали лечить через 6 месяцев после заражения, когда в органах имелись уже сформированные гранулемы. Морфология воспаления изучена через 3 месяца лечения (9 месяцев после заражения). В этот срок наблюдения гранулемы в печени и селезенке уже рассосались, а в легком обнаружены уменьшающиеся в размерах лимфоидно-макрофагальные очаги без эпителиоидных клеток, но с множеством крупных фагоцитирующих альвеолярных макрофагов.

Изучая реакцию альвеолярных макрофагов при СОД у морских свинок с помощью электронного микроскопа, мы смогли отметить преобладание в ткани легких различных субпопуляций: при формировании гранулем и прогрессировании болезни, на начальных фазах рассасывания гранулематозного воспаления и при полном восстановлении структуры легкого.

Необходимо отметить, что, как и у человека при саркоидозе, прогрессирование заболевания характеризовалось повышенным количеством моноцитов, переходных форм и альвеолярных макрофагов с преобладанием секретирующих клеток.

Прослежен четкий параллелизм между реакцией рассасывания воспаления и появлением фагоцитирующих субпопуляций макрофагов, количество которых резко возрастало к 1,5—3 месяцам КВЧ-терапии и лечения лейкинфероном. Дальнейшее лечение

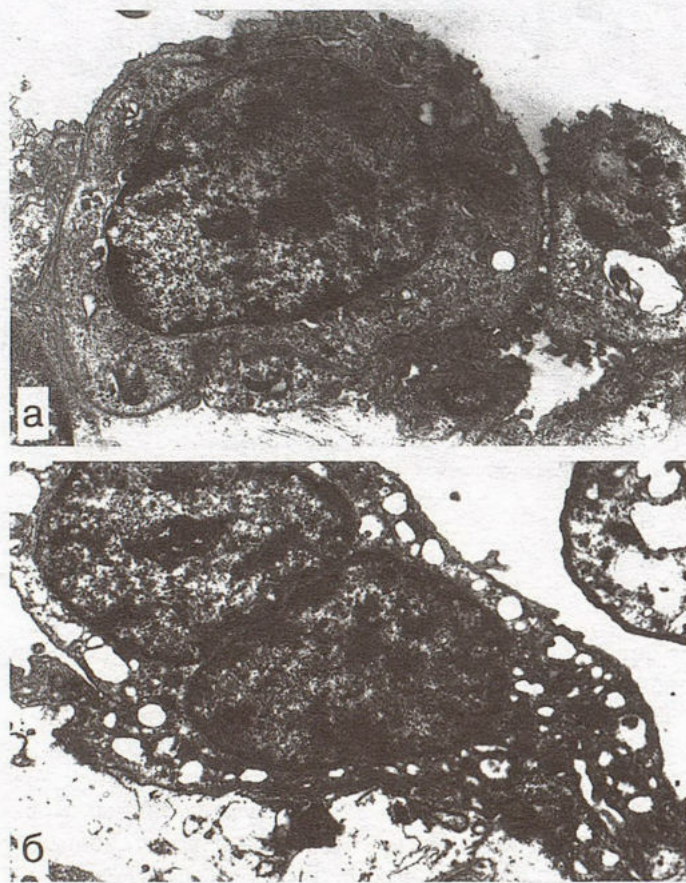


Рис. 3. Ультраструктура альвеолярного эпителия легких морских свинок, зараженных ЗФМБ.

А.— 3 месяца КВЧ-терапии (6 месяцев после заражения). Два рядом расположенных молодых А2. Ув. 15 800. Б.— 1,5 месяца сочетанного лечения КВЧ и лейкинфероном. Гипертрофированный двоядерный А1. Ув. 15 800.

(6 месяцев) обусловило полное рассасывание очагов, при этом наблюдалось заметное уменьшение инфильтрации легких, как лимфоцитами, так и макрофагами. Среди последних по-прежнему преобладали фагоцитирующие клетки.

При электронно-микроскопическом исследовании экспериментального материала обнаружено, что при естественном течении саркоидоза у морских свинок имело место характерное постепенно нарастающее развитие деструктивных изменений альвеолярного эпителия, максимально выраженное на поздних сроках наблюдения. Так, через 3 месяца после заражения в отдельных альвеолоцитах 1-го типа (A1) наблюдалось отчетное просветление цитоплазмы, дезорганизация микропиноцитоза везикул. Через 6 и, особенно, через 9 месяцев такие клетки составляли 55—63%. Появлялись A1 с полностью разрушенной структурой цитоплазмы, сильно выбухающей в просвет альвеолы. Через 9 месяцев в альвеолах определялись отдельные слущенные клетки этого типа.

Деструктивные изменения альвеолоцитов 2-го типа (A2) при естественном течении саркоидоза были выражены в меньшей степени, чем A1. В полной мере они проявлялись только через 6 месяцев. В это время в составе альвеолярного эпителия обнаруживались A2 с вакуолизированной структурой секреторных гранул (осmioфильных пластинчатых телец — ОПТ), расширенными профилями цитоплазматической сети, набухшими митохондриями. Через 9 месяцев такие клетки составляли не менее 22%. В это же время в популяции появилось значительное количество молодых A2, содержащих единичные ОПТ. Они могут располагаться группами, формируя почки роста, что отражает активацию пролиферативной активности A2 — единственного клеточного источника регенерации респираторного эпителия. В отдельных случаях можно было наблюдать клетки переходного типа, непосредственно отражающие процесс трансформации молодых A2 в A1.

Более заметное, чем у морских свинок 4-й группы, влияние патогенетических средств на состояние альвеолярного эпителия и регенерацию его клеточных элементов наблюдали у животных, получавших KBЧ или лейкинферон. В обеих группах уже через 3 месяца воздействия число деструктивно измененных A1 заметно снижалось (32 и 36% соответственно). Появилось множество попарно расположенных молодых A2 (рис. 3, А), что косвенно отражает высокую пролиферативную и регенерационную активность этих клеток по сравнению с контролем.

После 6 месяцев воздействия KBЧ и лейкинфероном наблюдали значительную пролиферацию ультраструктуры альвеолярного эпителия. Лишь отдельные A1 сохраняли признаки внутриклеточного отека. Большинство A2 имели хорошо развитую ультраструктуру, отражающую секреторную активность этих клеток, продуцирующих сурфактант. При этом реге-

нерационная активность альвеолоцитов снижалась, приближаясь к уровню интактного контроля.

Еще более выраженное влияние патогенетической терапии на состояние альвеолярного эпителия наблюдали у морских свинок, получавших одновременно KBЧ и лейкинферон. Уже через 1,5 месяца у этих животных отмечено положительное влияние лечения на ультраструктуру A1. Большинство клеток этого типа имели нормальную структуру цитоплазмы, содержали значительное число микропиноцитозных везикул.

В популяции A2, наряду с крупными клетками с характерной секреторной активностью, имелось значительное количество молодых альвеолоцитов, в том числе формирующих почки роста. В их составе определялись альвеолоциты переходного типа, отражавшие трансформацию A2 в A1. Значительная часть A1 имела признаки гипертрофии; среди таких клеток можно было видеть двуядерные (рис. 3, Б), что не характерно для нормы. Через 3 и, особенно, 6 месяцев лечения наблюдалась нормализация ультраструктуры альвеолярного эпителия.

Таким образом, изучая данные эксперимента, мы пришли к выводу, что более результативным в лечении оказалось сочетание KBЧ и лейкинферона, затем следует монотерапия KBЧ (с помощью аппарата или напитка "Милмед"), а затем уже лейкинферон.

Эксперимент также показал, что более раннее применение использованных нами средств и препаратов (в стадии альвеолита и формирования первых гранул — 3 месяца после заражения) предотвратило в дальнейшем появление в органах типичных саркоидных гранул. В то же время у контрольных животных мы наблюдали множественные гранулемы к 6—9 месяцам после заражения. Если же лечение KBЧ или лейкинфероном начинали позднее — через 6 месяцев после заражения, то темпы репаративных реакций в легких отставали от таковых у животных 2—4 групп. Поэтому через 3 месяца лечения у морских свинок 5-й группы в легких все еще наблюдались крупные очаги, но отражающие смену клеточных реакций.

В результате эксперимента было установлено, что развитие прогрессирующего гранулематоза в контроле было связано с нарушенной фагоцитарной функцией макрофагов, среди альвеолярных макрофагов преобладала субпопуляция секретирующих клеток.

Воздействие же на организм зараженных животных как KBЧ, так и лейкинфероном приводило к изменению клеточных реакций в легких и иммунокомпетентных органах. Лейкинферон — иммунокорректор широкого спектра, содержащий комплекс цитокинов (альфа- и гамма-интерферон, фактор некроза опухоли, фактор миграции нейтрофилов и макрофагов) стимулировал пролиферацию клеток лимфоидного и макрофагального ряда, повышал фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, что мы и

наблюдали на световом и ультраструктурном уровнях.

КВЧ-терапия, гармонизируя обменные процессы в различных органах и системах, оказывала аналогичный лейкинферону эффект, который был более значительным при сочетании этих двух воздействий.

Именно с повышения фагоцитарной активности макрофагов начиналось развитие репаративных реакций — рассасывание эпителиоидноклеточных очагов. Они становились рыхлыми, распадались на небольшие макрофагальные скопления с преобладанием крупных, со светлой цитоплазмой клеток, окруженных многочисленными лимфоцитами. В дальнейшем они рассасывались полностью, оставляя после себя поля эмфиземы.

Если же лечение было начато в догранулематозной стадии, то типичные эпителиоидноклеточные гранулемы не успевали формироваться. Вместо них на первых этапах лечения (1,5 месяца) в легких обнаруживались крупные лимфоидно-макрофагальные поля, которые рассасывались через 3—6 месяцев терапии.

Заражение морских свинок ЗФ МБ вызывало не только развитие генерализованного гранулематоза с поражением легких, селезенки, ВГЛУ, печени, но и повреждало паренхиму и строму этих органов вне участков воспаления. Особенно заметные деструктивные изменения наблюдались в А1 (в меньшей степени А2) альвеолярных перегородок при естественном течении болезни.

Лечение лейкинфероном в сочетании с КВЧ-волнами уже через 1,5 и, в большей степени, через 3 месяца оказывало протективное действие на ультраструктуру А1, заметно превышало пролиферативную и регенерационную активность А2, обеспечивая полное восстановление альвеолярного эпителия к концу эксперимента. Таким образом, репаративные реакции в легких при лечении гранулематоза в условиях нашего эксперимента завершались к 6 месяцам терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Бугрова К.М. и др. Электромагнитные волны миллиметрового диапазона в терапии саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов // Миллиметр. волны в биол. и мед.—1994.—№4.—С.10—16.
2. Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Хоменко А.Г. и др. Морфология экспериментального саркоидоза // Международный союз ассоциации патологоанатомов. Съезд, 1-й: Сб. тез.—М., 1995.—С.34.
3. Гедымин Л.Е., Голант М.Б., Кузнецов В.И. и др. Лейкинферон и ЭМИ-терапия экспериментального гранулематоза легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.—Новосибирск, 1996.—№629.—С.168.
4. Голышевская В.И., Сафонова С.Г., Черноусова Л.Г. и др. Микробиологическая диагностика легочной патологии // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й.—М., 1994.—№646.
5. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Николаева Г.М. Особенности макрофагальной реакции при некоторых гранулематозных заболеваниях легких // Пульмонология.—1992.—№4.—С.39—46.
6. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Николаева Г.М. Диагностическая оценка гетерогенности альвеолярных макрофагов при некоторых гранулематозных заболеваниях легких // Съезд врачей-фтизиатров, 2-й.—Саратов, 1994.—С.298.
7. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П., Рыбакова Н.П. Структура рецидивов саркоидоза по данным диспансерного учета // Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 3-й (12): Сб.—М.: Медицина, 1997.—С.116, рез. №422.
8. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П. Опыт длительного наблюдения за больными саркоидозом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.—М., 1997.—С.155.
9. Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Михеева Л.П. Диспансерное наблюдение за больными саркоидозом // Пробл. туб.—1998.—№3.—С.24—27.
10. Романов В.В., Степанян И.Э., Фомина Н.М. Экстракорпоральная преднизолоновая гематерапия в комплексном лечении саркоидоза // Московское о-во гематоза. Конф., 4-я: Тез.—М., 1996.—С.47.
11. Сафонова С.Г. Совершенствование микробиологической диагностики при саркоидозе // Научно-практическая конф. фтизиатров г.Москвы, 20-я: Тез. докл.—М., 1996.—С.41.
12. Сафонова С.Г. Роль микробиологических методов диагностики саркоидоза // Всероссийское о-во эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Съезд, 7-й: Тез.—М., 1997.—С.323.
13. Степанян И.Э., Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания // Рус. мед. журн.—1998.—№4.—С.221—227.
14. Хоменко А.Г., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. и др. К этиологии и патогенезу саркоидоза // Пульмонология.—1996.—Прил.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.—С.574.
15. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения // Пробл. туб.—1996.—№6.—С.64—68.

Поступила 23.03.99