

В.Г.Новоженев, Н.К.Горлина, Н.М.Коломоец, И.Г.Козлов, З.П.Оринска

ИММУНОРЕГУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФУНКЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ

Военно-медицинский факультет при ЦИУВ,
отдел иммунологии Российского медицинского университета, ГКБ № 29, г.Москва

IMMUNOCONTROL ACTION OF LYMPHOCYTES ONTO FIBROBLAST FUNCTION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA

V.G.Novogenov, N.K.Gorlina, N.M.Kolomoetz, I.G.Kozlov, Z.P.Orinska

Summary

The lymphocytal regulation action onto fibroblasts in cell cultures was studied in 32 patients with pneumonia: 15 with typical course, 9 with prolonged course and the complete clinical healing, 8 with focal pneumofibrosis. The dependence between direction, manifestation of regulation stimuli of lymphocytes, and clinical course of the disease was found. It was concluded that regulatory and effectory function impairments in lymphocytes may cause the sharp count increase of active fibroblasts in the inflammation focus. It may cause inadequate collagen production and exhaustive collagen structure vegetation with pneumofibrosis and pneumosclerosis formation. It was also concluded that the fibrogenic process can be managed by correction of lymphocyte function.

Резюме

У 32 больных пневмонией (15 пациентов с типичным течением, 9 — с затяжным течением и полным клиничко-рентгенологическим разрешением, 8 больных — с исходом заболевания в очаговый пневмофиброз) изучено регуляторное действие лимфоцитов на функции фибробластов в клеточных культурах. Установлена зависимость между направленностью и выраженностью регуляторных стимулов лимфоцитов и клиническим вариантом течения заболевания. Авторы заключают, что выраженное нарушение регуляторных и эффекторных функций лимфоцитов у больных пневмонией может приводить к резкому увеличению в очаге воспаления числа активированных фибробластов, несбалансированному синтезу коллагена и чрезмерному разрастанию коллагенсодержащих структур с формированием пневмофиброза и пневмосклероза. Сделан вывод о возможности управления ходом фиброгенеза через коррекцию функций лимфоцитов.

К настоящему времени работами иммунологов и других исследователей доказана способность лимфоцитов влиять на деятельность неиммунных клеток. Так, взаимодействие Thy-1,2^+ лимфоцитов со стволовыми кроветворными клетками стимулирует их пролиферацию, колониеобразование и дифференциацию [3]. Лимфоидные клетки участвуют в регуляции процессов нормального роста организма, регенерации органов. Успехи в изучении механизмов управления лимфоцитами, функциями нелимфоидных клеток освещены в обзоре [2]. Следует, однако, подчеркнуть, что проблем в этой области больше, чем достижений.

Активированные фибробласты способны также к процессингу и представлению антигенов Т-лимфоцитов [10]. Секретируя интерлейкин-1, фибробласты активируют Т-лимфоциты. Воздействие на В-лимфоциты осуществляется через интерферон-2 [11]. Можно с уверенностью говорить о том, что активированные фибробласты принимают участие в формировании иммунного ответа.

Основной продукт фибробластов — коллаген, является регулятором клеточной пролиферации, а образующиеся коллагеновые структуры — мощным морфогенетическим и дифференцирующим агентом [4,12].

Особое внимание исследователей привлекает изучение факторов, регулирующих альтернативные функции фибробластов. Описан целый ряд лимфокинов/моноккинов, влияющих на синтез коллагена и других матричных белков, секретируемых фибробластами. Повышенная выработка лимфокинов и цитокинов, вызывая нарушения пролиферации и синтетической функции фибробластов, способствует либо пролонгированию альтернативных процессов, длительному незаживлению очагов поражения, либо патологическому фиброзу и склерозу тканей. То есть от характера взаимодействия между лимфоцитами и фибробластами во многом зависит характер и течение фибропластических процессов [5]. Вероятно, через регуляцию функций лимфоцитов можно влиять на функцию фибробластов. Отсюда изучение механизмов регуляции лимфоцитами деятельности клеток соеди-

нительной ткани представляет большой интерес не только с общепатологической точки зрения, но и чисто с практических позиций, в частности практической пульмонологии.

С целью изучения регуляторного действия лимфоцитов больных пневмонией с различным клиническим течением и исходами заболевания нами обследовано 32 больных. Больные (мужчины в возрасте 20—40 лет) подвергались тщательному клиническому и лабораторно-инструментальному обследованию. По течению и исходам заболевания были выделены три группы больных. Пациенты с типичным течением и полным выздоровлением в течение 3—4 недель составили 1-ю группу (15 человек), во 2-ю группу (9 человек) были включены лица с затяжным течением пневмонии и полным клинико-рентгенологическим разрешением воспалительного процесса и в 3-ю вошли 8 больных с исходом пневмонии в пневмофиброз. Клиническая симптоматика пневмонии у всех наблюдаемых больных характеризовалась большим разнообразием проявлений. Острое начало отмечалось у 20 (62,5%) больных, с ознобом — у 10 (31,3%). При поступлении чаще всего предъявлялись жалобы на кашель (95,2%), лихорадку (95,8%), слабость (77,3%), повышенную потливость (81,4%), головные боли (65,4%). Выделяемая мокрота была слизистой, примерно у 1/3 больных — слизисто-гнойной. При объективном обследовании у 27 (84,3%) больных определялось притупление перкуторного звука над зоной поражения, влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы выслушивались у 26 (81,3%) больных. Клинические проявления обструкции отмечались у 14 (43,7%) больных.

При исследовании пульса тахикардия определялась у всех больных. Размеры относительной сердечной тупости находились в пределах физиологических границ. При аускультации сердца наиболее часто выслушивалось приглушение I тона над верхушкой сердца. Уровень АД колебался в пределах 140/80—100/70 мм рт.ст.

Рентгенологически наиболее часто воспалительный процесс обнаруживался в правом легком. В 28,3% случаев воспалительные инфильтративные изменения определялись в левом легком и в 8,5% — регистрировалась двусторонняя локализация процесса. По распространенности инфильтрация легочной ткани в пределах одного сегмента выявлялась в 65,6%, двух — в 31,2% и трех сегментов — в 3,2%.

В процессе лечения на 11—15-й день заболевания у 17 (53,1%) больных из 32 сохранялись различной степени выраженности рентгенологические признаки воспалительного процесса. Полное разрешение легочного воспаления на 20—25-е сутки пребывания в стационаре констатировано у 15 (46,8%) больных. Затяжное течение заболевания диагностировано у 9 (28,2%) и исход в локальный пневмофиброз — у 8 (25%) больных.

Анализ клинических проявлений, данных объективного и лабораторно-инструментального обследования в остром периоде заболевания при самом тщательном подходе не дал возможности выделить критерии прогноза течения и исходов пневмонии, что соответствует литературным данным [6,9]. В связи с этим распределение

больных по группам проводилось на 15—20-е сутки заболевания.

Средняя продолжительность лечения составила: больных пневмонией типичного течения — $22,3 \pm 0,7$ сут.; пневмонией затяжного течения с полным разрешением — $37,4 \pm 1,1$ сут. и пневмонией с исходом в пневмофиброз — $41,2 \pm 1,5$ сут. Диагноз пневмофиброза устанавливался на основании детального рентгенологического обследования больных.

Выделение лимфоцитов производили по методу *Voут* (1968). Забор крови у больных осуществляли в стандартных условиях. Активирующее и супрессирующее действие лимфоцитов у здоровых людей (контрольная группа — 29 человек) и больных пневмонией на пролиферацию, миграцию и дифференциацию фибробластов тест-систем изучали по методу *Н.К.Горлиной и соавт.* [8]. При этом в тест-системе с низким исходным уровнем пролиферации фибробластов определяли активирующий (тест-система 1), а в тест-системе с высоким уровнем пролиферации — супрессирующий эффект лимфоцитов (тест-система 2). Положительные значения индексов указывают на тормозящее, а отрицательные — на активирующее влияние на функции фибробластов.

Результаты определения показателей регулярного действия лимфоцитов больных пневмонией типичного течения на функции фибробластов представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, у больных пневмонией типичного течения в остром периоде индексы активации (тест-система 1) и супрессии (тест-система 2) находились в пределах показателей здоровых людей. Стимулирующее миграцию фибробластов действие усиливалось при сохранении дифференцировочного на уровне здоровых людей. В периоде реконвалесценции (20—25-е сутки) активирующая и супрессорная активность лимфоцитов снижалась по сравнению с острым периодом, в большей степени уменьшался индекс супрессии. Значительно уменьшалась миграция фибробластов с усилением их дифференцировки.

Таким образом, у больных 1-й группы в 1—5-е сутки заболевания при сохраненных индексах активации пролиферации и дифференциации фибробластов был

Таблица 1

Изменение иммунорегулирующих функций лимфоцитов больных пневмонией типичного течения

Сроки обследования больных	Показатели иммунорегуляции			
	Пролиферация фибробластов		Миграция фибробластов	Дифференциация фибробластов
	Тест-система 1	Тест-система 2		
1—5-е сутки	-26,4±8,9	+24,0±9,7**	-46,6±21,1	+15,7±4,5
20—30-е сутки	-10,9±6,3*	+4,7±6,3*	-16,1±7,6	+30,5±8,0
Здоровые лица	-30,8±6,5	+22,9±3,5	-0,4±11,1	+15,1±4,7

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми, ** — $p < 0,05$ по сравнению с периодом ремиссии.

Таблица 2

Характер иммунорегулирующего действия лимфоцитов больных пневмонией затяжного течения с полным разрешением

Сроки обследования больных	Показатели иммунорегуляции			
	Пролиферация фибробластов		Миграция фибробластов	Дифференциация фибробластов
	Тест-система 1	Тест-система 2		
1—5-е сутки	-16,9±8,5	+25,8±8,8	-17,5±9,8	+26,3±5,5
20—30-е сутки	-8,4±3,2*	+9,7±8,1	-48,6±23,1*	+15,9±4,1
Здоровые лица	-30,8±6,5	+22,9±3,5	-0,4±11,1	+15,1±4,7

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми.

существенно увеличен уровень миграции. В периоде реконвалесценции в тест-системе 1 снижался индекс стимуляции, увеличивалось активирующее дифференциацию действие.

Можно полагать, что подобный характер изменений иммунорегуляторных функций лимфоцитов больных пневмонией типичного течения находится в пределах оптимального ответа на поражение легочной ткани воспалительным процессом, обеспечивая полное восстановление морфофункциональных структур легкого.

У больных пневмонией затяжного течения с полным разрешением воспалительного процесса (2-я группа) в остром периоде заболевания индекс активации пролиферации фибробластов (табл.2), был ниже, чем у здоровых людей, но в пределах показателей больных 1-й группы. Индекс супрессии пролиферации находился на уровне показателей здоровых доноров и больных пневмонией типичного течения. Стимулирующее миграцию фибробластов действие было выражено незначительно, дифференцировочный стимул сохранялся на уровне здоровых людей.

На 25—30-й день заболевания индекс активации пролиферации фибробластов в тест-системе 1 изменялся на супрессирующий, а в тест-системе 2 индекс супрессии резко уменьшался. Определялись высокие показатели индекса миграции и дифференцировки фибробластов.

Как видно, у больных пневмонией затяжного течения в остром периоде заболевания способность лимфоцитов к активации пролиферации и дифференцировки фибробластов определялась на уровне здоровых людей и больных 1-й группы. Повышалась способность к стимуляции миграции фибробластов. К 25—30-м суткам болезни на фоне формирования затяжного течения пневмонии усиливался супрессирующий пролиферацию эффект лимфоцитов. Увеличивалась также способность к стимулированию миграции и дифференцировки клеток тест-систем. Это указывает на развитие у больных 2-й группы таких изменений регуляторных функций лимфоцитов, которые уже не являются адекватными и не способствуют восстановлению морфофункциональной структуры легочной ткани в зоне поражения.

У больных пневмонией с исходом в очаговый пневмофиброз в остром периоде заболевания индексы активации пролиферации в тест-системе 1, дифференцировки определялись на уровне средних показателей здоровых людей. Обращал на себя внимание низкий индекс супрессии в тест-системе 2, а также резко повышенный индекс миграции (табл.3). Определение уровня регуляторного действия лимфоцитов на 25—30-е сутки заболевания выявило изменения, отличающиеся от таковых у больных первых двух групп. Весьма значительно усилилось активирующее и не изменилось супрессирующее действие лимфоцитов на пролиферацию клеток тест-систем, сохранился высокий индекс активации миграции. Уровень дифференцировки значительно не отличался от показателей первых двух групп больных.

Как видно из анализа представленных данных, у больных пневмонией с исходом в очаговый пневмофиброз имеются значительные нарушения регуляторных функций лимфоцитов в отношении фибробластов. Можно полагать, что высокий уровень стимуляции пролиферации как в острой фазе, так и на 25—30-е сутки, с сохранением к этому времени активирующего влияния на миграцию и дифференцировку фибробластов, является важным фактором развития пневмофиброза в этой группе больных.

В качестве примеров, иллюстрирующих взаимосвязь между изменениями регуляции лимфоцитами функций фибробластов и особенностями течения и исходов пневмоний можно привести следующие клинические наблюдения.

Больной А., 26 лет, находился на лечении с 01.03. по 20.03. Клинический диагноз: левосторонняя очаговая пневмония с локализацией в VIII—IX сегментах. Заболел остро 26.02, когда появились озноб, сухой кашель, температура тела повысилась до 40°C. 27.02 присоединились боли в левом боку, появилась скудная вязкая мокрота. Лечился домашними средствами, состояние не улучшалось. Госпитализирован врачом скорой помощи. При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела 39,7°C, цианоз губ, частота дыхания — 28 в минуту, пульс 100 ударов в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Над нижними отделами левого легкого определялось притупление перкуторного звука, выслушивались звонкие мелкопузырчатые хрипы.

Таблица 3

Изменение индексов регуляции функций лимфоцитов больных пневмонией с исходом в очаговый пневмофиброз

Сроки обследования больных	Показатели иммунорегуляции			
	Пролиферация фибробластов		Миграция фибробластов	Дифференциация фибробластов
	Тест-система 1	Тест-система 2		
1—5-е сутки	-29,5±14,2	+5,6±6,6*	-83,2±32,1*	+16,2±8,5
20—30-е сутки	-70,4±16,1**#	-12,1±5,6*	-27,4±15,3	+29,3±7,9
Здоровые лица	-30,8±6,5	+22,9±3,5	-0,4±11,1	+15,1±4,7

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми, ** — по сравнению с больными пневмонией типичного течения, # — по сравнению с больными пневмонией затяжного течения с полным разрешением.

Ан. крови: эр. $4,3 \cdot 10^{12}$ /л; Нб 135 г/л; л. $13,5 \cdot 10^9$ /л; п. 8%, с. 76%; лф. 9%, мон. 7%; СОЭ 18 мм/час. Рентгенография легких: среднеинтенсивная очаговая инфильтрация в VIII—IX сегментах. В мокроте микобактерии туберкулеза не найдены. Показатели регулирующего влияния лимфоцитов: индекс активации пролиферации: (-) 13 ед; индекс супрессии пролиферации: + 15 ед; индекс активации дифференцировки: + 20 ед; индекс миграции: (-) 28 ед. Назначен пенициллин 3 млн. Ед в сутки, бронхолитические, муколитические препараты. Температура тела нормализовалась на 3-й день. На 5-й исчезли явления дыхательной недостаточности и интоксикации. С 8-го дня перестали определяться физикальные признаки легочного воспаления. Рентгенография легких (15.03): инфильтрации легочной ткани не выявлено. Анализ крови нормальный. Показатели регулирующего влияния лимфоцитов: индекс активации пролиферации: + 2 ед; индекс супрессии пролиферации: + 3 ед; индекс активации дифференцировки: + 28 ед; индекс миграции: + 16 ед. Выписан с полным клинико-рентгенологическим разрешением пневмонии.

Иллюстрацией динамики показателей регуляторного влияния лимфоцитов больных пневмонией затяжного течения с формированием очагового пневмофиброза может служить следующее наблюдение.

Больной К., 45 лет, находился на лечении с 16.05. по 01.07. Клинический диагноз: очаговая пневмония с локализацией в VIII—X сегментах левого легкого, затяжное течение. Заболел остро 13.05, когда появились озноб, недомогание. Температура тела повысилась до 38°C. Участковым врачом был поставлен диагноз ОРВИ. Назначены — ацетилсалициловая кислота, отхаркивающие препараты, содовые ингаляции. Состояние больного продолжало ухудшаться. Врачом скорой помощи 16.05. госпитализирован. При поступлении: состояние тяжелое, цианоз губ, частота дыхания 28 в минуту, пульс 110 уд. в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Над нижней долей левого легкого перкуторный звук тупой, выслушиваются влажные хрипы. Анализ крови: Нб 140 г/л; эр. $4,2 \cdot 10^{12}$ /л; л. $15,6 \cdot 10^9$ /л; метамиелоциты 0,5%; п. 38%; с. 40%; лф. 10%; мон. 11,5%; СОЭ 38 мм/час. Рентгенография легких: интенсивная инфильтрация легочной ткани слева в IX—X сегментах, менее интенсивная в VIII сегменте. Левый корень расширен, деформирован. Показатели регуляторного действия лимфоцитов: индекс активации пролиферации: (-) 28 ед; индекс супрессии пролиферации: + 12 ед; индекс дифференцировки: + 12 ед; индекс активации миграции: (-) 65 ед.

Больному назначены ампициллин 6 г в сутки, гентамицин 240 мг в сутки, симптоматические препараты. Самочувствие и состояние больного в последующие дни постепенно улучшились, температура тела литически снизилась и с 12-го дня стала нормальной. Влажные хрипы выслушивались до 18-го дня болезни. Рентгенография на 30-й день: сохраняется инфильтрация легочной ткани в X сегменте. Корень левого легкого инфильтрирован. Анализ крови: л. $8,6 \cdot 10^9$ /л; п. 8%; с. 68%; лф. 18%; мон. 6%. Показатели регуляторного влияния лимфоцитов: индекс активации пролиферации (-) 82 ед; индекс супрессии пролиферации: + 16 ед; индекс дифференцировки: (+) 30 ед; индекс активации миграции: (-) 13 ед. Общая продолжительность лечения составила 47 суток. При выписке из стационара на фоне клинико-лабораторного разрешения пневмонии при рентгенологическом обследовании слева в X сегменте определялись тяжесть и деформация легочного рисунка, выявлялись плевродиафрагмальные спайки.

Таким образом, в первом случае показатели регуляторного влияния лимфоцитов на пролиферацию и дифференцировку фибробластов находились в пределах колебаний здоровых доноров, активация миграции фибробластов резко уменьшалась. Во втором случае в острой фазе болезни изучаемые показатели значительно отличались по сравнению с первым больным прежде всего по уровню индекса миграции. Но на 30-й день заболевания показатели регуляторного влияния лимфоцитов существенным образом изменились: резко возросла активация пролиферации, усилилась дифференцировка, лишь незначительно уменьшилась миграция фибробластов.

Можно полагать, что в остром периоде заболевания у больных пневмонией типичного течения фибробласты под влиянием выделяемых лимфоцитами факторов перемещаются в очаг воспаления, где активно пролиферируют и дифференцируются. По мере разрешения воспалительного процесса лимфоциты начинают выделять факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию фибробластов при сохранении высокой скорости дифференцировки. Складывающиеся в этой группе больных взаимоотношения между лимфоцитами и фибробластами способствуют восстановлению динамического единства между стромой и паренхимой в зоне легочного воспаления.

Для больных пневмонией затяжного течения с полным клиническим и рентгенологическим выздоровлением изучаемые показатели в острой фазе сохраняли ту же направленность, что и у больных с типичным течением, отличаясь лишь величиной индексов, особенно индекса активации миграции. Однако на 25—30-й день, в отличие от больных с типичным течением заболевания, обращало на себя внимание значительное усиление миграции фибробластов, а также смена активирующего влияния на пролиферацию супрессирующим и сохранение высокого дифференцировочного стимула.

Анализ изучаемых показателей у больных с исходом в пневмофиброз показал, что в острой фазе индексы активации и супрессии пролиферации и дифференцировки не отличались от показателей здоровых доноров и больных 1-й группы. Также как и у больных 2-й группы значительно был повышен индекс активации миграции фибробластов. На 25—30-й день лимфоциты больных 3-й группы активно стимулировали пролиферацию с сохранением высокого уровня миграции и дифференцировки фибробластов тест-систем.

Отсюда видно, что острая фаза легочного воспаления, независимо от характера дальнейшего течения, характеризовалась более или менее стереотипной реакцией лимфоцитов по отношению к регуляции функций фибробластов. В основном в группах больных с различным течением и исходами заболевания варьировали лишь средние значения индексов, что, на наш взгляд, также имеет существенное значение. Дальнейшее развитие воспалительного процесса и характер ответа организма на него приводили к появлению существенных различий в направленности регуляторных эффектов лимфоцитов. Завершение воспалительного процесса у больных пневмонией типичного течения характеризовалось сохранением нормальной направленности регуляторного влияния лимфоцитов на функции фибробластов.

У больных пневмонией с исходом в пневмофиброз регуляторные системы оказались не в состоянии полностью компенсировать развивающиеся нарушения функций фибробластов, что приводило к избыточному росту соединительной ткани в очаге воспаления.

Полученные результаты свидетельствуют об активном взаимодействии лимфоцитов и фибробластов в ходе воспалительной реакции в легких и влиянии этого взаимодействия на особенности клинического течения и исходы заболевания.

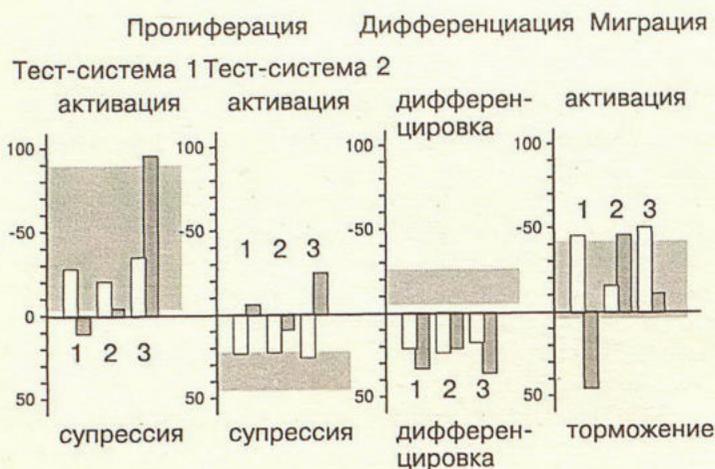


Рис. Характер изменений регуляторного действия лимфоцитов больных с различным течением острой пневмонии (1 — типичного течения, 2 — затяжного течения с полным разрешением, 3 — затяжного течения с исходом в очаговый пневмофиброз). Светлые столбики — острая фаза (2—5-й день заболевания), темные столбики — 25—30-й день заболевания.

Наши данные согласуются с результатами исследований метаболизма коллагена у больных пневмонией [7]. В остром периоде показатели обмена коллагена у больных пневмонией типичного течения, затяжной и с исходом в пневмофиброз не отличались друг от друга. Но уже на 11—30-й день заболевания у больных пневмонией затяжного течения с исходом в пневмофиброз содержание метаболитов коллагена в сыворотке, плазме и моче было в 1,6—2 раза выше, чем у больных пневмонией типичного течения. Интенсивность метаболизма коллагена у больных пневмонией с формированием пневмофиброза оставалась и в период клинического выздоровления, что также согласуется с полученными данными, характеризующими функции фибробластов под влиянием лимфоцитов больных.

В заключение следует сказать, что выраженное нарушение регуляторных и эффекторных функций лимфоцитов у больных пневмонией [1,13] может приводить к резкому увеличению в очаге воспаления числа

активированных фибробластов, несбалансированному синтезу коллагена и чрезмерному росту соединительной ткани с формированием пневмофиброза и пневмосклероза.

Отсюда вытекает возможность влияния на развитие, перестройку и инволюцию соединительной ткани через коррекцию функций лимфоцитов не только у больных неспецифическими заболеваниями легких, но и при ряде других заболеваний с исходом в фиброз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горлина Н.К., Стонанс И.Я., Чередеев А.Н. Влияние лимфоцитов на дифференцировку *in vitro* трансформированных мышечных фибробластов линии L // Бюл. exper. биол.— 1987.— № 6.— С.725—727.
2. Донцов В.М. Регуляция лимфоцитов клеточной пролиферации — альтернатива теории "противоопухолевого надзора"? // Иммунология.— 1989.— № 5.— С.94—96.
3. Краскина Н.А., Бляхер М.С., Везер Е.М. и др. Роль Т-супрессоров и их мембранных структур в регуляции клеточной пролиферации // Иммунология.— 1987.— № 5.— С.39—46.
4. Лебедев Д.А. Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма // Успехи соврем. биол.— 1979.— Т.88, Вып. 1(4).— С.36—49.
5. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1989.
6. Молчанов Н.С., Ставская В.В. Клиника и лечение острых пневмоний.— Л., 1971.
7. Осадчук М.А. Метаболизм коллагена при острых и затяжных пневмониях // Тер. арх.— 1978.— № 3.— С.42—44.
8. Оценка иммунорегуляции функций фибробластов у человека: Метод. рекомендации / Сост. Горлина Н.К., Чередеев А.Н., Стонанс И.Я., Баличева Е.А.— М., 1990.
9. Сильвестров В.П. Клиника и лечение затяжной пневмонии.— М., 1986.
10. Geppert T.D., Lipsky P.E. Dissection of defective antigen presentation by interferon — treated fibroblasts // J. Immunol.— 1987.— Vol.138, № 2.— P.385—392.
11. Havell E.A. Synthesis and secretion of interferon by murine fibroblasts in response intracellular *Listeria monocytogenes* // Infect. Immun.— 1986.— Vol.54, № 3.— P.787—789.
12. Kleiman H.K., Klebe R.J., Martin G.R. Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells // J. Cell. Biol.— 1981.— Vol.88.— P.473—485.
13. Snider G.L. Interstitial pulmonary fibrosis — witch cell is the culprit? // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.127, № 5.— P.535—539.

Поступила 08.12.92.