

## **АУТОИММУННАЯ ПРИРОДА САРКОИДОЗА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

**Зинченко Ю.С.<sup>1,3</sup>, Старшинова А.А.<sup>1,3</sup>, Филатов М.В.<sup>1,2</sup>,  
Денисова Н.В.<sup>1</sup>, Ланда С.Б.<sup>2</sup>, Бурдаков В.С.<sup>1,2</sup>, Яблонский П.К.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Этиология саркоидоза достоверно неизвестна. В настоящее время существует гипотеза о связи саркоидоза с комплексом патологических аутоиммунных реакций, которые возникают под влиянием триггерных факторов. В настоящем исследовании проведено определение специфических иммунных комплексов в плазме крови пациентов, что может косвенно определять природу возникновения заболевания.

В исследование было включено 33 пациента с саркоидозом легких (I группа), группу контроля составили 24 здоровых донора (II группа). Пациентам был выполнен стандартный комплекс обследования и установлен диагноз. Плазма крови исследовалась методом динамического светорассеяния с добавлением *in vitro* туберкулезных антигенов (ESAT-6/SFP-10) и «экстракта здоровой легочной ткани». Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Согласно полученным данным, у больных саркоидозом не определялось иммунных комплексов (ИК) после их стимуляции антигенами аллергена туберкулезного рекомбинантного (ESAT-6/SFP-10). Достоверно часто определялись ИК после стимуляции антигенами «экстракта легочной ткани» у всех больных саркоидозом. В группе контроля при стимуляции двумя видами антигенов ( $p < 0,01$ ) иммунные комплексы не определялись ни у одного донора.

Полученные данные могут быть косвенным свидетельством возникновения аутоиммунной реакции на собственную легочную ткань у больных саркоидозом под влиянием каких-либо факторов. Отсутствие формирования ИК при добавлении туберкулезных антигенов (ESAT-6/SFP-10) исключает влияние микобактерий туберкулеза на развитие саркоидоза.

*Ключевые слова:* саркоидоз, аутоиммунитет, специфические иммунные комплексы, метод динамического светорассеяния

### **Адрес для переписки:**

Зинченко Юлия Сергеевна  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ  
191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.  
Тел.: 8 (921) 373-45-18.  
Факс: 8 (812) 579-25-73.  
E-mail: Ulia-Zinchenko@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Zinchenko Yulia S.  
St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology  
191036, Russian Federation, St. Petersburg,  
Ligovsky ave., 2-4.  
Phone: 7 (921) 373-45-18.  
Fax: 7 (812) 579-25-73.  
E-mail: Ulia-Zinchenko@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

Ю.С. Зинченко, А.А. Старшинова, М.В. Филатов,  
Н.В. Денисова, С.Б. Ланда, В.С. Бурдаков,  
П.К. Яблонский «Аутоиммунная природа  
саркоидоза: определение специфических иммунных  
комплексов у больных саркоидозом органов дыхания»  
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3.  
С. 479-486. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-479-486  
© Зинченко Ю.С. и соавт., 2019

### **For citation:**

Yu.S. Zinchenko, A.A. Starshinova, M.V. Filatov,  
N.V. Denisova, S.B. Landa, V.S. Burdakov, P.K. Yablonskiy  
“Autoimmune origin of sarcoidosis: determination of specific  
immune complexes in patients with respiratory sarcoidosis”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2019, Vol. 21, no. 3, pp. 479-486.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-479-486  
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-479-486

## AUTOIMMUNE ORIGIN OF SARCOIDOSIS: DETERMINATION OF SPECIFIC IMMUNE COMPLEXES IN PATIENTS WITH RESPIRATORY SARCOIDOSIS

Zinchenko Yu.S.<sup>a,c</sup>, Starshinova A.A.<sup>a,c</sup>, Filatov M.V.<sup>a,b</sup>, Denisova N.V.<sup>a</sup>, Landa S.B.<sup>b</sup>, Burdakov V.S.<sup>a,b</sup>, Yablonskiy P.K.<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg B. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

<sup>c</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The etiology of sarcoidosis is not completely understood. A hypothesis exists about the relationship between sarcoidosis and a complex of pathological autoimmune reactions that occur under the influence of triggering factors. In this study, specific immune complexes in the blood plasma of patients have been determined, which can indirectly reveal the causes of the disease.

The study included 33 patients with lung sarcoidosis (I group), compared to 24 healthy donors who served as a control group (II group). The patients underwent standard examination. Their blood plasma was investigated by the dynamic light scattering method with addition of tuberculosis antigens (ESAT-6/SFP-10) and "lung healthy tissue extract". Statistical analysis was performed using the Statistica 7.0 program. Test results were considered significant at  $p < 0.05$ .

According to the data obtained, addition of ESAT-6/SFP-10 to patient's blood plasma almost did not lead to the formation of immune complexes in most samples. Meanwhile, development of such complexes after addition of "lung tissue extract" was revealed in all the patients. The immune complexes were not detected in any donor from control group after stimulation with both kinds of antigens ( $p < 0.01$ ).

The data on distinct formation of immune complexes with the addition of "lung healthy tissue extract" in patients with lung sarcoidosis may be considered an indirect evidence for occurrence of autoimmune reaction under the influence of some pathogenic factors. Absence of de novo immune complex formation after addition of tuberculosis antigens (ESAT-6/SFP-10) makes it unlikely any direct effects of tuberculosis bacteria upon development of sarcoidosis.

*Keywords:* sarcoidosis, autoimmunity, specific immune complexes, dynamic light scattering method

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

### Введение

Саркоидоз (СЗ) — полисистемное заболевание, характеризующееся образованием эпителиоидных гранул в легких и других пораженных органах [2, 3, 4, 5]. На сегодняшний день не существует единой теории, достоверно объясняющей природу саркоидоза [1, 6, 9]. Некоторые современные исследователи связывают развитие заболевания с комплексом патологических аутоиммунных реакций на фоне экзогенного или эндогенного адьювантного воздействия этиологических агентов саркоидоза и развития аутоиммунного воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) [10, 11, 20].

Недавние исследования показали ведущую роль иммунологических нарушений в развитии

саркоидоза [12, 14, 15, 16]. Роль сывороточных иммуноглобулинов в формировании гранулемы до конца не ясна, возможно, их участие заключается в формировании гранул путем присоединения к иммунным комплексам. Уровень циркулирующих иммунных комплексов коррелирует с активностью заболевания и степенью аккумуляции их в пораженных тканях, однако диагностическая и прогностическая их роль требует дальнейшего изучения, так как в ряде случаев они могут стать источником патологических реакций [13, 17, 18, 19]. Знание изотипического состава циркулирующих иммунных комплексов может косвенно позволить определить природу развития заболевания. Информация о компонентах иммунных комплексов может оказаться более значимой, чем информация о свободных антигенах и антителах, а идентификация антигенов и специфических изотипов иммуноглобулинов в их составе — актуальная проблема, решение которой в дальнейшем будет способствовать развитию диагностических подходов и выработке стратегий терапии.

На сегодняшний день основными методами изучения состава иммунных комплексов являются двумерный электрофорез и иммунологическое детектирование (Вестерн-блоттинг). Для решения этих задач также с успехом применяются комбинированные подходы, основанные на использовании двумерного электрофореза или жидкостной хроматографии высокого разрешения с последующим масс-спектрометрическим анализом [8]. К сожалению, все существующие методы анализа иммунных комплексов сопряжены с их выделением из плазмы крови и других биологических жидкостей. Это приводит к тому, что анализ распределения популяции иммунных комплексов по размерам и входящим в них компонентам становится невозможным. Между тем такого рода информация могла бы быть полезна как в диагностическом, так и в прогностическом плане.

Методом, позволяющим определить входящие в состав иммунного комплекса компоненты без выделения комплексов из плазмы, является метод динамического светорассеяния (ДСР). В основе метода лежит анализ релеевского уширения, рассеянного на определенный угол лазерного луча на «свободно» диффундирующих в растворе рассеивателях. Достоинством способа ДСР является то, что это точный диффузиометрический метод, позволяющий определить иммунные комплексы больших размеров — от единиц нанометров до десятков микрон, что позволяет без внесения внешних возмущающих воздействий получать информацию о распределении иммунных комплексов по размерам в биологических жидкостях [8, 12, 17]. Уникальность метода динамического светорассеяния заключается в возможности регистрации образования макромолекулярных комплексов в сложных биологических системах, не прибегая к фракционированию или каким-либо другим процедурам, нарушающим нативные условия, в которых происходит комплексообразование, что позволяет получать более детальную информацию [7]. Радикальное увеличение динамического светорассеяния с увеличением линейных размеров макромолекулярных образований в сочетании с возможностью оценивать их реальные размеры позволяет регистрировать и идентифицировать образование комплексов различными компонентами биологических жидкостей, даже когда их количество очень невелико.

В данном исследовании был применен метод динамического светорассеяния для идентификации в плазме периферической крови иммунных комплексов, образующихся при саркоидозе органов дыхания.

**Цель исследования** — изучить образование иммунных комплексов у больных саркоидозом легких после их стимуляции антигенами «экстракта здоровой легочной ткани» и аллергена туберкулезного рекомбинантного (ESAT-6/SFP-10).

## Материалы и методы

Проспективное исследование проведено за период с декабря 2016 года по июль 2017 года с набором пациентов на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола № 34.2 от 19.01.2017), все участники исследования подписали информированное согласие.

В исследование было включено 33 пациента в возрасте от 18 до 65 лет (16 (48,0%) мужчин и 17 (52,0%) женщин), средний возраст  $38,4 \pm 12,9$  лет) с доказанным диагнозом «саркоидоз легких» (I группа — основная группа), у которых определялись изменения по данным рентгенологического исследования грудной клетки (увеличение внутригрудных лимфатических узлов; инфильтративные и/или очаговые изменения в легочной ткани) давностью не более 2 лет.

При отборе критериями исключения из исследования являлись анамнестические данные о применении иммуносупрессивной терапии, лечении противотуберкулезными препаратами, о проведении курса плазмафереза сроком менее 2 месяцев с момента включения, наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, опухолевых заболеваний, сахарного диабета в стадии декомпенсации, а также выявление других гранулематозных заболеваний легких.

Группу контроля составили 24 здоровых донора (11 (46,0%) мужчин, 13 (54,0%) женщин, средний возраст  $44,3 \pm 9,5$  лет) (II группа — группа сравнения) без хронических инфекций, опухолевых и аутоиммунных заболеваний, перенесенного туберкулеза в анамнезе, не имевшие контакт с больными туберкулезом, с отрицательными результатами пробы Манту с 2 ТЕ, без изменений на рентгенограмме грудной клетки на момент включения в исследование.

Все пациенты прошли стандартный комплекс обследования, включающий клиническую оценку заболевания, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, лабораторные исследования крови, включая исследование активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), обследование на туберкулез (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным — Диаскинтест®, (ГЕНЕРИУМ, Россия), ELISPOT (Оксфорд, Великобритания), ПЦР, микроскопию и посев мокроты или промывных вод на *M. tuberculosis*), гистологическую верификацию изменений (с применением чрезбронхиальной и видеоторакоскопической биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов).

Диагноз «саркоидоз легких» был установлен на основании характерных рентгенологических изменений (лимфаденопатия средостения, оча-

говых и инфильтративных изменений в легочной ткани по данным МСКТ грудной клетки); результатов гистологического исследования легочной ткани с выявлением эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза и кислотоустойчивых микобактерий.

Плазма всех включенных в исследование пациентов, а также здоровых доноров была исследована в ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» с определением образующихся *in vitro* иммунных комплексов (ИК) методом динамического светорассеяния по предложенной методике (заявка на патент № 2015149694; дата публикации 24 мая 2017 г., Филатов М.В., Ланда С.Б.) [7].

Полученная от пациентов плазма крови разбавляется в 4 раза фосфатным буфером, содержащим концентрацию этилендиамин-тетрауксусной кислоты, подвергается центрифугированию в течение 15 минут при 15 тысячах оборотов в минуту и фильтрации через фильтр с размерами пор 100 нм для удаления всех частиц и белковых агрегатов, превышающих данный размер. Измерение динамического светорассеяния (ДСР) полученного препарата должно показывать отсутствие каких-либо образований, превышающих по размеру 100 нм. Измерения проводятся на лазерном корреляционном спектрометре (сертификат RU.С. 39.003. А № 5381) ЛКС-03 (ИНТОКС-МЕД, Россия).

В качестве антигенного материала у всех исследуемых пациентов использовался «экстракт здоровой легочной ткани», а также антигены аллергена туберкулезного рекомбинантного (ESAT-6/SFP-10).

«Экстракт здоровой легочной ткани» был получен в результате специальной обработки здоровой легочной ткани, полученной после проведения экстренных хирургических вмешательств, послуживших причиной резекции легкого. Согласие пациентов было получено.

Непосредственно перед использованием легочная ткань смешивается с фосфатным буфером, содержащим 10 мМ этилендиамин-тетрауксусной кислоты в отношении 1:10, центрифугируется в течение 15 минут при 15 тысяч оборотов в минуту. Полученная жидкая фракция, для исключения присутствия крупных светорассеивающих частиц, пропускается через фильтр с размером пор 0,05 мкм и добавляется в исследуемые образцы плазмы крови.

После добавления *in vitro* указанных антигенов регистрировалось образование иммунных комплексов через 20 минут после подготовки образцов. В случае отсутствия в плазме антител, связывающих компоненты добавленного антигенного материала, распределение частиц плазмы по размерам не изменяется. При наличии антител образуются новые пики на гистограмме, представляющей собой распределение по размерам основных светорассеивателей.

При добавлении антигенного материала новые пики на гистограммах действительно соответствуют образующимся иммунным комплексам, в измеряемую пробу добавляются сефарозные шарики, несущие на своей поверхности стафилококковый белок А, связывающий иммуноглобулины или мышинные антитела, связывающие человеческие иммуноглобулины. Последующее удаление добавленных шариков с помощью центрифугирования сопровождается исчезновением на гистограммах пиков, образовавшихся при добавлении антигенного материала. Это позволяет сделать однозначный вывод о том, что регистрируемые образования действительно содержат иммуноглобулины человека, то есть являются иммунными комплексами.

Статистическая обработка материала, при которой применялись методы вариационной статистики, проводилась с выполнением анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные рассчитывались в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия  $\chi^2$  с коррекцией Йейтса. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВПО «СПбГУ» (выписка из протокола № 02-126 от 30.06.2017, дополнения одобрены 20.06.2018) и Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России (выписка из протокола № 34.2 от 19.01.2017). Все пациенты, включенные в исследование, дали согласие на участие в исследовании.

## Результаты и обсуждение

Полученные результаты комплексного обследования пациентов представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, при стандартном сборе жалоб 21 (63%) пациент сообщил о наличии кашля, 11 (33%) человек беспокоила одышка, кроме того, часть пациентов предъявляла жалобы общего характера, такие как жалобы на потливость – 9 (27%), снижение массы тела – 5 (15%), слабость – 24 (72%). Рентгенологические изменения были представлены очаговыми – 30 (90%) и инфильтративными изменениями – 20 (60%).

Был проведен анализ результатов исследования плазмы крови методом динамического светорассеяния, что представлено в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, после добавления в плазму крови антигенов аллергена туберкулезного рекомбинантного (ESAT-6/SFP-10), регистрировалось образование специфических иммунных комплексов у больных саркоидозом легких в единичных случаях с низким уровнем образования. У здоровых лиц иммунные комплексы не определялись.

При добавлении *in vitro* в плазму крови «экстракта здоровой легочной ткани» достоверно

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ  
TABLE 1. FEATURES OF PATIENTS WITH LUNG SARCOIDOSIS

Характеристика Features (n = 33)		Число пациентов Number of patients (n/%)
Жалобы Complaints	Кашель Cough	21 (63,6)
	Одышка Dyspnea	11 (33,3)
	Потливость Sweating	9 (27,3)
	Слабость Weakness,	24 (72,7)
	Снижение массы тела Weight loss	5 (15,2)
Положительные результаты иммунологических тестов Positive results of Immunological tests	T-SPOT	0/18 (100,0)
	Кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным Skin test with allergen tuberculosis recombinant	31/16 (93,9)
Изменения на МСКТ грудной клетки Changes in the MSCT of the chest	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов Enlargement intrathoracic lymph nodes	28 (84,4)
	Очаговые изменения Focal changes	30 (90,0)
	Инфильтративные изменения Infiltrative changes	20 (60,0)

чаще было зарегистрировано образование иммунных комплексов у пациентов с саркоидозом легких в сравнении с контрольной группой (100% против 4,0%,  $p < 0,01$ ), как видно из таблицы 3.

При анализе полученных данных уровень иммунных комплексов был достоверно выше у пациентов I группы, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Чаще всего у пациентов с саркоидозом легких регистрировались иммуноглобулины IgG1 + IgE ( $5,69 \pm 1,3$ ).

Полученная достоверная разница при определении иммунных комплексов после стимуляции антигенами «экстракта здоровой легочной ткани» у пациентов I группы может косвенно являться проявлением аутоиммунного механизма развития саркоидоза легких, реализующегося в виде формирования иммунных комплексов на легочную ткань, вероятно, под воздействием каких-либо факторов. Этот феномен, по-видимому, является существенной частью протекающего патологического процесса, но непосредственная молекулярная причина, запускающая эту патологию, пока остается не ясной. Учитывая доказанную иммуногенетическую предрасположенность к развитию саркоидоза (HLA-DRB1\*0301 при остром саркоидозе, HLA-DQB1\*0201, DRB1\*0301 при рецидивирующем течении заболевания HLA-

DQB1\*0602, DRB1\*150101 при хроническом активном саркоидозе, HLA-DRB1\*11, HLA-DR3 при внелегочных формах) [18], данная реакция может быть генетически обусловлена.

Образование иммунных комплексов на добавление в плазму больных саркоидозом туберкулезных антигенов (ESAT-6/SFP-10) в единичных случаях, может свидетельствовать о возможной роли *M. tuberculosis* как триггерного фактора в развитии саркоидоза, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [11, 13, 20].

## Заключение

Формирование *in vitro* иммунных комплексов на «экстракт здоровой легочной ткани» у пациентов с саркоидозом может косвенно свидетельствовать о развитии аутоиммунного процесса под воздействием каких-либо факторов, запускающего развитие саркоидной реакции. Отсутствие формирования *in vitro* специфических иммунных комплексов на специфический антигенный материал больных саркоидозом легких подтверждает отсутствие влияния *M. tuberculosis* как возможной причины развития заболевания, но не исключает наличия латентной туберкулезной инфекции

**ТАБЛИЦА 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ ПОСЛЕ ИХ СТИМУЛЯЦИИ АНТИГЕНАМИ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО (ESAT-6/SFP-10)**

TABLE 2. SPECIFIC IMMUNE COMPLEXES IN GROUP OF PATIENTS AFTER STIMULATION WITH ANTIGENS OF THE SPECIFIC ANTIGENS (ESAT-6/SFP-10)

Показатели Features	Группы Groups M±SD/n (%)	
	Больные с саркоидозом легких (I группа) Patients with Lung Sarcoidosis (I group) (n = 33)	Здоровые лица (II группа) Healthy donors (II group) (n = 24)
Иммунные комплексы Immune complexes	0,24±0,83 3 (9)*	0
IgG1	0,16±0,60 2 (6)*	0
IgG3	0*	0
IgE	0,057±0,200 2 (6)*	0
IgG1 + IgG3	0*	0
IgG1 + IgE	0,12±0,70* 2 (6)	0
IgG3 + IgE	0*	0

Примечание. \* – отличия значимы ( $p > 0,05$  для всех показателей) по сравнению с контрольной группой.

Note. \*, differences significant ( $p > 0.05$  for all indicators) compared with the control group.

**ТАБЛИЦА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ГРУППАХ ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ АНТИГЕНАМИ «ЭКСТРАКТА ЗДОРОВОЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ»**

TABLE 3. IMMUNE COMPLEXES IN GROUP OF PATIENTS AFTER THE ADDITION OF "EXTRACT OF HEALTHY LUNG TISSUE"

Показатели Features	Группы Groups M±SD/n (%)	
	Больные с саркоидозом легких (I группа) Patients with Lung Sarcoidosis (I group) (n = 33)	Здоровые лица (II группа) Healthy donors (II group) (n = 24)
Иммунные комплексы Immune complexes	4,84±0,84 33 (100)*	0
IgG1	3,72±1,00 33 (100)*	0
IgG3	2,9±1,0 33 (100)*	0
IgE	1,99±0,60 33 (100)*	0
IgG1 + IgG3	3,46±0,90 33 (100)*	0
IgG1 + IgE	5,69±1,30 23 (70)*	0
IgG3 + IgE	5,05±1,20 23 (70)*	0

Примечание. \* – отличия значимы ( $p < 0,001$  для всех показателей) по сравнению с контрольной группой.

Note. \*, differences are significant ( $p < 0.001$  for all indicators) compared with the control group.

у данной когорты больных, которые живут в условиях региона с высоким уровнем распространения данного инфекционного заболевания.

Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на понимание природы развития саркоидоза.

## Список литературы / References

1. Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А., Двораковская И.В., Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Карев В.Е., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Козак А.Р. Случай дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких // Медицинский альянс, СПб., 2015. № 4. С. 99-109. [Belokurov M.A., Chernokhayeva I.V., Zinserling V.A., Dvorakovskaya I.V., Novitskaya T.A., Mazitova F.M., Karev V.E., Pavlova M.V., Archakova L.I., Kozak A.R. The case of differential diagnosis of tuberculosis with other lung diseases. *Meditsinskiy alyans = Medical Alliance, SPb., 2015, no. 4, pp. 99-109.* (In Russ.)]
2. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016) // Российский медицинский журнал, 2017. № 3. С. 206-210. [Vizel A.A., Vizel I.Yu. Sarcoidosis in oral presentations and publications of annual conference of American thoracic society (ATS 2016). *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation, 2017, no. 3, pp. 206-210.* (In Russ.)]
3. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз на пути к пониманию // Медицинский альянс, 2013, № 3, С. 73-78. [Vizel I.Yu., Vizel A.A. Sarcoidosis on the road to understanding. *Medical Alliance, 2013, no. 3, pp. 73-78.* (In Russ.)]
4. Визель И.Ю., Визель А.А. Динамика клинических, лучевых и функциональных показателей в процессе лечения больных саркоидозом // Клиническая медицина, 2017, Т. 95, № 1. С. 60-65. [Vizel I.Yu., Vizel A.A. Dynamics of clinical, radiation and functional parameters in the treatment of patients with sarcoidosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal), 2017, Vol. 95, no. 1, pp. 60-65.* (In Russ.)]
5. Диссеминированные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с. [Disseminated lung diseases. Ed. by M.M. Ilkovich]. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 480 p.
6. Ершов Г.А., Чурилов Л.П. О возможности аутоиммунной природы саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? // Клиническая патофизиология, 2017. № 3. С. 77-82. [Ershov G.A., Churilov L.P. About the possibility of autoimmune nature of sarcoidosis: what autoantigens are involved and why? *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology, 2017, no. 3, pp. 77-82.* (In Russ.)]
7. Кораблев П.В., Ланда С.Б., Семенова Е.В., Филатов М.В. Динамическое светорассеяние – простой и чувствительный метод, позволяющий определять появление иммунных комплексов в биологических жидкостях // Биопрепараты, 2015, № 54. С. 53-58. [Korablev P.V., Landa S.B., Semenova E.V., Filatov M.V. Dynamic light scattering – a simple and sensitive method to determine the occurrence of immune complexes in biological fluids. *Biopreparaty = Biopreparation, 2015, no. 54, pp. 53-58.* (In Russ.)]
8. Ланда С.Б., Филатов М.В., Арутюнян А.В., Варфоломеева Е.В. Исследование образования мегамолекулярных комплексов в плазме крови методом лазерной корреляционной спектроскопии // Клиническая лабораторная диагностика, 2008. № 4. С. 37-41. [Landa S.B., Filatov M.V., Arutyunyan A.V., Varfolomeeva E.V. Study of plasma megamolecular complexation by laser correlation spectroscopy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2008, no. 4, pp. 37-41.* (In Russ.)]
9. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е., Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Белокуров М.А., Васильев И.В., Павлова М.В., Козак А.Р. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях // Журнал инфектологии, 2015. Т. 7, № 4. С. 5-9. [Zinserling V.A., Starshinova A.A., Karev V.E., Novitskaya T.A., Mazitova F.M., Belokurov M.A., Vasiliev I.V., Pavlova M.V., Kozak A.R. Granulomatous inflammation of Mycoplasma and Chlamydia etiology. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology, 2015, Vol. 7, no. 4, pp. 5-9.* (In Russ.)]
10. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. Sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors. *Isr. Med. Assoc. J., 2016, Vol. 18, no. 3-4, pp. 197-202.*
11. Dubaniewicz A. Mycobacterium tuberculosis heat shock proteins and autoimmunity in sarcoidosis. *Autoimmun. Rev., 2010, Vol. 9, no. 6, pp. 419-424.*
12. Ferrara G., Valentini D., Rao M., Wahlstrom J., Grunewald J., Larsson L.-O., Brighenti S., Dodoo E., Zumla A., Maeurer M. Humoral immune profiling of mycobacterial antigen recognition in sarcoidosis and Lofgren's syndrome using high-content peptide microarrays. *Int. J. Infect. Dis., Vol. 56, pp. 167-175.*
13. Goyal B., Sheikh J.A., Agarwal R., Verma I. Levels of circulating immune complexes containing Mycobacterium Tuberculosis-specific antigens in pulmonary tuberculosis and sarcoidosis patients. *Indian J. Med. Microbiol., 2017, Vol. 35, pp. 290-292.*
14. Gupta D., Agarwal R., Aggarwal A.N., Verma I. Immune responses to mycobacterial antigens in sarcoidosis: a systematic review. *Indian J. Chest. Dis. Allied. Sci., 2011, Vol. 53, no. 1, pp. 41-49.*
15. Gupta D., Agarwal R., Aggarwal A.N., Jindal S.K. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr. Opin. Pulm. Med., 2012, Vol. 18, no. 5, pp. 506-516.*
16. Jamilloux Y., Valeyre D., Lortholary O., Bernard C., Kerever S., Lelievre L., Neel A., Broussolle C., Seve P. The spectrum of opportunistic diseases complicating sarcoidosis. *Autoimmun. Rev., 2015, Vol. 14, no. 1, pp. 64-74.*
17. Lebedev A.D., Ivanova M.A., Lomakin A.V., Noskin V.A. Heterodyne quasi-elastic light-scattering instrument for biomedical diagnostics. *Appl. Opt., 1997, Vol. 36, no. 30, pp. 7518-7522.*
18. Ohshima K., Kuroda N. Proteomic approaches to profiling the humoral immune response and identifying disease-associated antigens. *Biol. Pharm. Bull., 2012, Vol. 35, no. 9, pp. 1409-1412.*

19. Ohyama K., Ueki Y., Kawakami A., Kishikawa N., Tamai M., Osaki M., Kamihira S., Nakashima K., Kuroda N. Immune complexome analysis of serum and its application in screening for immune complex antigens in rheumatoid arthritis. *Clin Chem.*, 2011, Vol. 57, no. 6, pp. 905-909.

20. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. "ASIA" – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 36, no. 1, pp. 4-8.

---

**Авторы:**

**Зинченко Ю.С.** – врач-пульмонолог, младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Старшинова А.А.** – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Филатов М.В.** – к.б.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной биологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; заведующий лабораторией клеточной биологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

**Денисова Н.В.** – врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Ланда С.Б.** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской биофизики ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

**Бурдаков В.С.** – старший лаборант лаборатории клеточной биологии, научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; младший научный сотрудник ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия

**Яблонский П.К.** – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; декан медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Zinchenko Yu.S.**, Pulmonologist, Junior Research Associate, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology; Junior Research Associate, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Starshinova A.A.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology; Leading Research Associate, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Filatov M.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Head, Laboratory of Cell Biology, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg; Head, Laboratory of Cell Biology St. Petersburg B. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

**Denisova N.V.**, Doctor of Functional Diagnostic, Junior Research Associate, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Landa S.B.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Medical Biophysics, St. Petersburg B. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation

**Burdakov V.S.**, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Cell Biology, Research Associate, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg; St. Petersburg B. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region

**Yablonskiy P.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology; Dean, Medicine Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 09.03.2018

Отправлена на доработку 22.03.2018

Принята к печати 19.09.2018

---

Received 09.03.2018

Revision received 22.03.2018

Accepted 19.09.2018