

МАКРОФАГАЛЬНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТРЫ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Н. Г. ДЕМЬЯНЕНКО, Л. Н. ЛЕПЕХА, Е. И. ШМЕЛЕВ, М. М. АВЕРБАХ, Т. А. СТАЦУК, И. В. СИВОКОЗОВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Цель исследования: изучить структурно-функциональные особенности макрофагов и цитокиновый спектр бронхоальвеолярного лаважа при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания (СОД).

Материалы и методы. Проведено сравнительное светооптическое и электронно-микроскопическое изучение макрофагов, определены макрофагальная формула и цитокиновый спектр бронхоальвеолярного смыва у 120 больных с различными вариантами СОД. Показано, что при впервые выявленном СОД в лаваже определяются преимущественно макрофаги М1-фенотипа. Они отличаются высоким уровнем продукции IL-8, IL-2, IL-1 β и ультраструктурными признаками гиперсекреции, что особенно характерно для эпителиоидных клеток. Для рецидивирующего саркоидоза характерно повышенное содержание IL-4, IL-5: помимо макрофагов с М1-фенотипом, появляются макрофаги М2-фенотипа с ультраструктурными признаками фагоцитарной функции, что может быть использовано в диагностике этой формы СОД.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, альвеолярные макрофаги, цитокины, материал бронхоальвеолярного лаважа.

MACROPHAGE AND CYTOKINE PROFILES OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN NEW AND RELAPSING RESPIRATORY SARCOIDOSIS

N. G. DEMYANENKO, L. N. LEPEKHA, E. I. SHMELEV, M. M. AVERBAKH, T. A. STATSUK, I. V. SIVOKOZOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to investigate structural and functional specific features of macrophages and cytokine profiles of bronchoalveolar lavage in new and relapsing respiratory sarcoidosis (RS).

Materials and methods. The study included comparative light optical and electronic microscopic examinations of macrophages, macrophage formula and cytokine profile of bronchoalveolar lavage in 120 patients suffering from different forms of RS. It was found that in case of new RS mostly macrophages of M1 phenotype were detected in the lavage. They had high level of IL-8, IL-2, IL-1 β production and ultrastructural signs of hypersecretion which was especially typical of placytes. High level of IL-4, IL-5 content is typical of relapsing sarcoidosis: additionally to macrophages of M1 phenotype, there are macrophages of M2 phenotype with ultrastructural signs of phagocytic function which can be used for diagnostics of this form of RS.

Key words: respiratory sarcoidosis, alveolar macrophages, cytokines, bronchoalveolar lavage material.

В настоящее время саркоидоз органов дыхания (СОД) рассматривается в качестве одного из наиболее распространенных интерстициальных заболеваний легких неустановленной природы. Активно изучали и продолжают изучать различные клинико-лабораторные параметры, варианты проявления и возможности диагностики этого заболевания [1, 6-8]. Определенный интерес представляет оценка структурно-функционального состояния легочных макрофагов, запускающих адаптивный иммунный ответ по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу, т. е. имеющих М1- или М2-фенотип соответственно [3, 10]. Для изучения мононуклеарных фагоцитов легкого широко используют материал бронхоальвеолярного смыва (БАС), получаемого во время бронхоальвеолярного лаважа, зарекомендовавшего себя как адекватный метод получения клеточного материала из бронхоальвеолярного пространства, в том числе у больных саркоидозом [2, 4, 5].

Установлено, что у впервые выявленных больных СОД, не получавших кортикостероидную терапию,

формируется М1-фенотип альвеолярных макрофагов (АМ), повышается выработка провоспалительных цитокинов [9, 11]. Учитывая высокую фенотипическую пластичность мононуклеарных фагоцитов легкого, необходимо выяснить, в какой мере экспрессия маркеров М1-фенотипа АМ сохраняется при рецидивирующем течении заболевания. Необходимо также проанализировать структурные особенности АМ и цитокиновый спектр БАС при впервые выявленном и рецидивирующем СОД.

Цель исследования: изучить структурно-функциональные особенности АМ и цитокиновый спектр БАС при впервые выявленном и рецидивирующем СОД.

Материалы и методы

Для цитологического и иммунного исследований использовали БАС от 120 больных СОД, а в качестве группы контроля – от 19 здоровых лиц вне зависимости от статуса курения. Последняя группа пациентов сформирована на базе ГБОУ

ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, где также проводили оценку уровня про- и противовоспалительных цитокинов во всех группах. Уровень цитокинов выявляли с помощью метода мультиплексного анализа (аппарат Beckman Coulter FC500, США) с использованием наборов для определения 11 цитокинов (BMS810FF) человека. Анализ осуществлен в соответствии с инструкциями производителя с учетом данных о чувствительности использованного набора в отношении исследуемых цитокинов: IL-1 β – 5,2 пг/мл, IL-2 – 20,0 пг/мл, IL-4 – 15,7 пг/мл, IL-5 – 10,0 пг/мл, IL-6 – 0,8 пг/мл, IL-8 – 7,9 пг/мл, IL-10 – 1,5 пг/мл, IL-12 p70 – 11,6 пг/мл, IFN γ – 2,2 пг/мл, TNF α – 17,5 пг/мл, TNF β – 3,1 пг/мл.

Все пациенты из группы контроля подписывали добровольное информированное согласие и не имели каких-либо признаков заболевания респираторной системы. Характер течения заболевания определяли по степени выраженности клинико-рентгенологических изменений, результатам гистологического исследования легочной ткани, лабораторным и функциональным показателям. По итогам обследования выделены две основные группы наблюдения: с впервые выявленным (60 чел.) и рецидивирующим (60 чел.) СОД. К группе с впервые выявленным саркоидозом относились пациенты с рентгенологическим архивом без легочной патологии до момента выявления диссеминации и/или увеличения внутригрудных лимфатических узлов. В группу с рецидивирующим течением саркоидоза были отнесены пациенты, прошедшие полноценный курс противовоспалительной терапии с положительной клинико-рентгенологической динамикой, у которых нарастание рентгенологической картины отмечено не менее чем через 6 мес. после периода благополучия.

Материалом для цитологического исследования послужил клеточный осадок БАС, который пропускали через марлевый фильтр, центрифугировали и затем промывали в двух сменах фосфатного буфера. Приготовленные цитологические препараты окрашивали по методу Романовского – Гимза. У 72 больных СОД и 19 человек из контрольной группы

определяли макрофагальную формулу (МФ) [2], для чего подсчитывали относительное процентное содержание молодых и зрелых макрофагов с разными структурно-функциональными характеристиками (табл. 1).

В БАС пациентов с впервые выявленным саркоидозом (табл. 2) статистически значимо повышено по сравнению с контрольной группой содержание IL-8, IL-2 и IL-1 β . Также отмечено достоверное снижение концентрации IL-10, IL-4, TNF- β и INF- γ .

Кроме того, проводили электронно-микроскопическое исследование БАС, для чего клеточный осадок фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на фосфатном буфере 0,1М (рН 7,2-7,4), дофиксировали 1% раствором OsO₄ и заключали в эпон-аралдит обычным способом. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100В в межфакультетской лаборатории электронной микроскопии МГУ им. М. В. Ломоносова.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Для оценки вариационных рядов использовали описательную статистику с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической. Далее выполняли анализ достоверности различий с помощью проверки нулевой гипотезы. Для количественных признаков оценки достоверности различий в независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна – Уитни (критерий ранговых сумм). Для номинальных признаков использовали метод дисперсионного анализа в виде оценки достоверности по двустороннему критерию Стьюдента с использованием t статистики и t распределения. Нулевую гипотезу об отсутствии различий отвергали при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как показало цитологическое исследование, при впервые выявленном СОД среди макрофагальных элементов БАС определяется значительное число одноядерных АМ со светлой гомогенной цитоплазмой без видимых включений и фагоцитарных

Таблица 1. Особенности МФ БАС у пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим саркоидозом

Table 1. Specific macrophages of bronchoalveolar lavage in those with new and relapsing sarcoidosis

Разновидности АМ	Контроль, $n = 19$	Впервые выявленный СОД, $n = 38$	Рецидивирующий СОД, $n = 34$
Молодые:			
Неактивированные	21,90 \pm 1,04	12,73 \pm 2,09**	13,75 \pm 1,83**
Активированные	15,00 \pm 0,97	20,11 \pm 1,83*	20,71 \pm 1,73*
Зрелые:			
Фагоцитирующие	38,80 \pm 1,16	33,53 \pm 2,32	44,52 \pm 1,02*
Секретирующие	3,30 \pm 0,15	26,63 \pm 0,98**	12,13 \pm 2,23**
Со смешанной функцией	21,00 \pm 1,12	3,43 \pm 1,15**	10,73 \pm 1,71**

Примечание: разница достоверна по сравнению с контролем; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 2. Сравнительный анализ содержания цитокинов в БАС (пг/мл) у пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим саркоидозом**Table 2. Comparative analysis of cytokine contents in bronchoalveolar lavage (pg/ml) in the patients with new and relapsing sarcoidosis.**

Цитокины	Впервые выявленный СОД, n = 20	Рецидивирующий СОД, n = 20	Контрольная группа, n = 19
IL-12p70	751,6 ± 38,9	522,5 ± 26,1*	908,7 ± 113,9
INF-γ	857,1 ± 98,8**	808,1 ± 175,8**	3 846,8 ± 567,7
IL-2	647,1 ± 33,1*	555,8 ± 37,4	469,1 ± 74,2
IL-10	151,7 ± 12,4**	148,1 ± 9,6**	531,2 ± 61,6
IL-8	2 038,2 ± 296,8**	748,3 ± 111,8	920,2 ± 328,7
IL-6	81,3 ± 14,9	124,5 ± 55,1	94,9 ± 29,6
IL-4	784,8 ± 46,4**	3 798,0 ± 512,7**	1 084,5 ± 121,2
IL-5	961,8 ± 241,8	2 006,0 ± 366,5*	1 454,6 ± 108,3
IL-1β	424,15 ± 42,6*	243,2 ± 20,6	267,8 ± 50,3
TNF-α	354,5 ± 134,8	560,8 ± 312,4*	305,2 ± 70,6
TNF-β	730,1 ± 31,5**	588,4 ± 16,9**	1 340,3 ± 94,9

Примечание: разница достоверна по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

вакуолей. Среди них много крупных клеток (более 60 мкм в диаметре) с ацентрически расположенным ядром, имеющим дисперсный хроматин и хорошо выраженное ядрышко (рис. 1). Ультраструктурная организация цитоплазмы свидетельствует о наличии у них выраженной секреторной активности, особенно характерной для эпителиоидных клеток (ЭК). В околядерной зоне многих макрофагов имеются хорошо развитые вакуоли и везикулы пластинчатого комплекса (ПК), содержится большое количество канальцев цитоплазматической сети (ЦС) и полирибосом. В зрелых ЭК, кроме того, имеются хорошо выраженные тонкие фибриллярные волокна, образующие плотное кольцо вокруг ядра. Часть фибрилл переходит в цитоплазму и, очевидно, обеспечивает направленное перемеще-

ние везикул со светлым или темным содержимым из зоны ПК на периферию, в эктоплазму, где их количество особенно велико. Везикулы постоянно сливаются с плазмолеммой, в результате чего ЭК имеют характерную «кружевную» изрезанность края (рис. 2). Многоядерные клетки содержат 2-3 лопастных ядра и часто достигают значительных размеров (до 100 мкм). Многоядерные клетки также имеют ультраструктурную организацию гиперсекреторного макрофага, способного продуцировать широкий спектр биологически активных веществ и цитокинов [2, 4].

В результате подсчета МФ установлено, что при впервые выявленном СОД относительное процентное содержание клеток с выраженной секреторной активностью более чем в 8 раз превышает нормальный уровень ($26,63 \pm 0,98$ вместо $3,30 \pm 0,15\%$), тогда как число фагоцитирующих – имеет тенденцию к снижению (табл. 1).

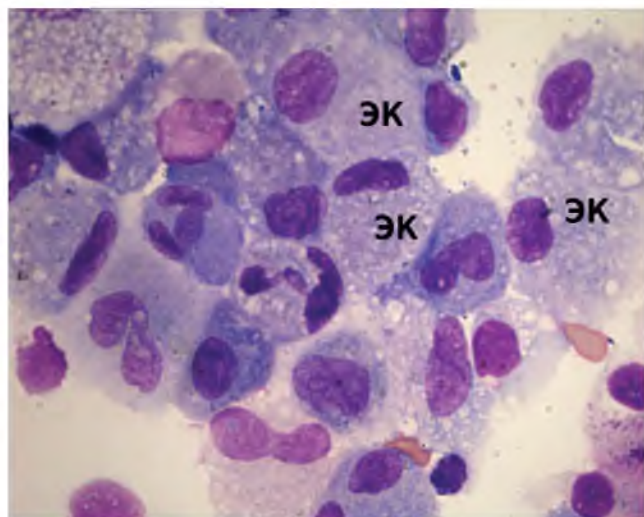


Рис. 1. Скопление ЭК, в том числе с вакуолизированной цитоплазмой, в БАС больного с впервые выявленным СОД, увел. × 600. Окраска по Романовскому – Гимза

Fig. 1. Accumulation of platycytes including ones with vacuolated cytoplasm in bronchoalveolar lavage of a new RS patient, mult. × 600. Romanovsky-Giemsa staining

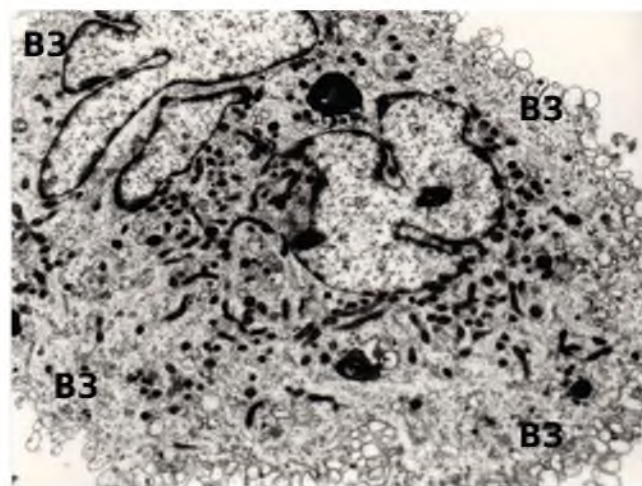


Рис. 2. Обилие экзоцитозных везикул (B3) и «кружевная» изрезанность плазмолеммы в эпителиоидной клетке, увел. × 16.000. ТЭМ

Fig. 2. Abundant exocytic vesicles (EV) and «lace» angularity plasmalemma in platycyte, mult. × 16.000. TEM

Высокое содержание провоспалительных цитокинов в БАС указывает на наличие в легких преимущественно макрофагов М1-фенотипа. Следовательно, морфологически к ним можно отнести секреторные макрофаги, содержание которых у больных этой группы особенно велико (табл. 1). Они дифференцируются в респираторном отделе легких из молодых мононуклеаров, относительное содержание которых в составе макрофагов достоверно снижено, а молодых активированных макрофагов, наоборот, повышено. Последние имеют развитые профили ЦС и ПК, могут содержать значительное число ПЛ. Вместе с тем фагосомные вакуоли (ФВ), вторичные лизосомы (ВЛ) в них определяются реже, чем экзоцитозные везикулы со светлым или темным содержимым (рис. 3). Везикулы находятся в тесном контакте с плазмолеммой клетки, о некоторой секреторной активности которой можно также судить по наличию картии экзоцитоза на клеточной поверхности. О напряженной секреторной функции макрофагов М1-фенотипа свидетельствует и появление среди них клеток с деструктивными изменениями ядра и цитоплазмы. Ядро может иметь сильно просветленный, отечный матрикс с глыбчатым, неравномерно распределенным хроматином. В цитоплазме определяется множество расширенных канальцев ЦС, имеющих вид светлых вакуолей или ячеек (рис. 1). Такие вакуолизованные макрофаги и особенно ЭК были впервые описаны при активном СОД Николаевой Г. М. [4]. Справедливо предположить, что максимальная активация секреторной функции макрофагов сопровождается и более быстрым разрушением их внутриклеточных оргanelл, вакуолизацией цитоплазмы.

При рецидивирующем течении СОД морфологическая гетерогенность макрофагальных элементов БАС заметно выше, чем при впервые выявленном

(рис. 1). Наряду с молодыми мононуклеарами, много зрелых макрофагов, в том числе содержащих ФВ и включения чужеродного материала в цитоплазме, те есть фагоцитирующих (рис. 4). Среди них также определяются многоядерные клетки. Для молодых макрофагов характерно не только наличие развитых элементов ПК и умеренное число секреторных везикул, но также ВЛ и отдельных сформированных фагоцитарных вакуолей (рис. 5). В ряде случаев в фагосомах определяется осмиофильный материал. Среди зрелых макрофагов обращает внимание повышенная частота выявления под электронным микроскопом клеток с выраженной фагоцитарной активностью, содержащих в цитоплазме значительное количество фагоцитированного материала, определить природу которого не представляется возможным (рис. 6). У этих же больных имеются

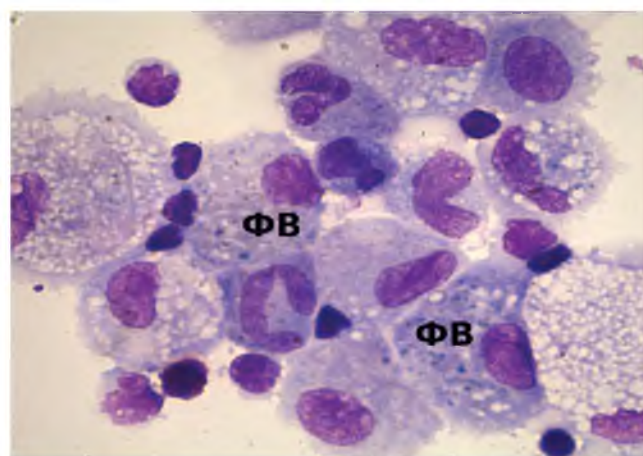


Рис. 4. Зрелые макрофаги с ФВ и чужеродным материалом в БАС больного рецидивирующим СОД. Увел. $\times 600$. Окраска по Романовскому – Гимза

Fig. 4. Mature macrophages with EV and foreign materials in bronchoalveolar lavage in a relapsing RS patient. Mult. $\times 600$. Romanovsky-Giemsa staining



Рис. 3. Молодой макрофаг с развитыми профилями ЦС и ПК, наличием экзоцитозных везикул (ВЗ) в эктоплазме, увел. $\times 18.000$. ТЭМ

Fig. 3. Young macrophage with developed profiles of endoplasmic reticulum and canalicular apparatus, presence of exocytic vesicles (EV) in ectoplasm, mult. $\times 18.000$. TEM

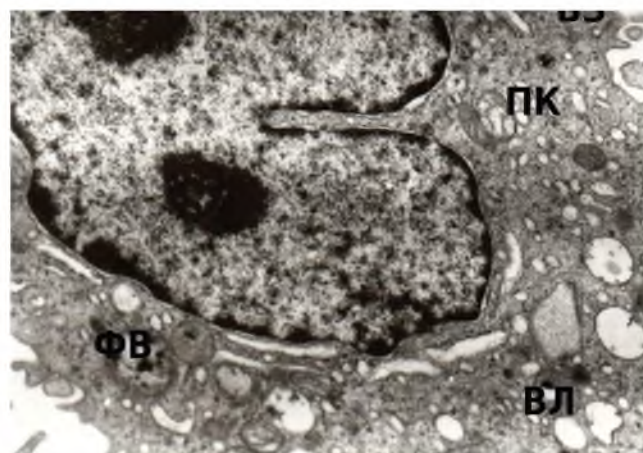


Рис. 5. Молодой макрофаг с развитыми элементами ПК, наличием секреторных везикул (ВЗ), ВЛ и фагоцитарных вакуолей (ФВ), увел. $\times 23.000$. ТЭМ

Fig. 5. Young macrophage with developed canalicular apparatus elements, availability of secretory vesicles (SV), VL and phagocytotic vesicles (FV), mult. $\times 23.000$. TEM

макрофаги без признаков фагоцитоза, но с выраженной секреторной активностью в эктоплазме. Однако, несмотря на то что содержание секретирующих макрофагов в макрофагах остается достоверно повышенным ($12,13 \pm 2,23\%$), оно в 2 раза ниже, чем при впервые выявленном СОД. Более того, дифференцировка и созревание молодых макрофагов происходят как в сторону секреторной, так и фагоцитарной функции. На это указывают (табл. 1) достоверное повышение числа фагоцитирующих макрофагов ($44,52 \pm 1,02$ вместо $38,80 \pm 1,16\%$) и снижение содержания клеток со смешанной функцией ($10,73 \pm 1,71$ вместо $21,00 \pm 1,12\%$).

Характерной особенностью рецидивирующего СОД (табл. 2) является значительное повышение в БАС по сравнению с контрольной группой содержания IL-4, IL-5 и TNF- α . Также отмечено достоверное снижение по сравнению с контрольной группой показателей содержания IL-12, INF- γ и TNF- β . Следовательно, изученные формы СОД отличаются между собой по различиям показателей макрофагов и спектра цитокинов БАС.

Заключение

В результате светооптического и электронно-микроскопического изучения макрофагальных элементов БАС, подсчета относительного процентного содержания макрофагов с разными структурно-функциональными характеристиками были выявлены отличительные особенности МФ при впервые выявленном и рецидивирующем СОД по сравнению с нормой. Установлено, что при впервые выявленном СОД содержание в БАС макро-

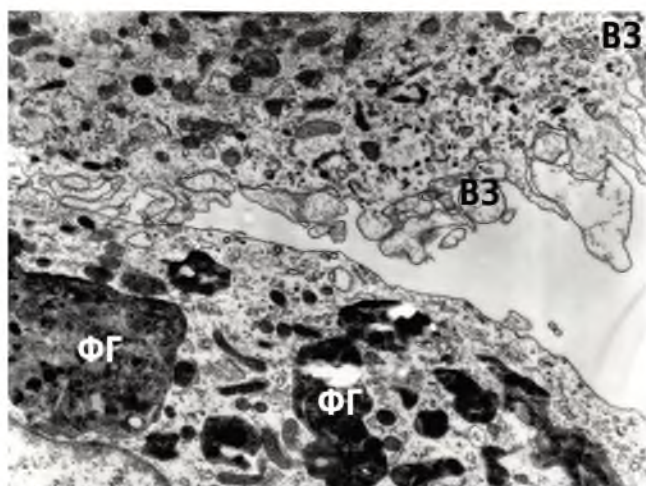


Рис. 6. Фрагменты цитоплазмы двух рядом расположенных зрелых макрофагов с разной функциональной направленностью, содержащих значительное количество фагоцитированного материала (ФГ), либо секреторных везикул (ВЗ) в эктоплазме, увел. $\times 31.000$. ТЭМ

Fig. 6. Fragments of cytoplasm of two closely located mature macrophages with different functions, containing significant number of phagocytosed material (FM) or secretory vesicles (SV) in ectoplasm, mult. $\times 31.000$. TEM

фагов с признаками выраженной секреторной активности и особенно ЭК превышает нормальный уровень в 8 раз. Это согласуется с более высоким, чем в контроле, уровнем продукции IL-8, IL-2, IL-1 β , что характерно для макрофагов М1-фенотипа. Очевидно, эта субпопуляция макрофагов представлена клетками с развитой секреторной функцией, что составляет особенность этой формы заболевания. При рецидивирующем СОД дифференцировка и созревание молодых макрофагов происходят как в сторону секреторной, так и фагоцитарной функции. На это указывает достоверное повышение (по сравнению с впервые выявленным СОД) в МФ числа клеток с ультраструктурными признаками фагоцитоза и снижение – с признаками секреции. Параллельно в БАС значительно повышается содержание IL-4 и IL-5, что более характерно для макрофагов М2-фенотипа. Вместе с тем, поскольку содержание макрофагов М1-фенотипа остается повышенным по сравнению с нормой, следует думать о смешанной популяции макрофагов М1/М2-фенотипов при этом варианте СОД.

ЛИТЕРАТУРА

- Илькович М. М. Саркоидоз органов дыхания // Интерстициальные заболевания легких / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – С. 288-329.
- Лепеха Л. Н. Макрофаги легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 234-252.
- Лямина С. В. Формирование воспалительного компонента в бронхолегочной системе при заболеваниях легких и гастроэзофагальной рефлюксной болезни: роль сурфактантного белка D и репрограммирования макрофагов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 36 с.
- Николаева Г. М. Цитология туберкулеза и других гранулематозов легких. – М.: МНПЦБТ, 2003. – 164 с.
- Филиппов В. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных поражениях легких. – М.: Медицина, 2006. – 80 с.
- Хоменко А. Г., Ерохин В. В., Гергерт В. Я. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз легких. – М.: Медицина, 1999. – 72 с.
- Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 1 // Вестн. современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-70.
- Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 2 // Вестн. современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-81.
- Prasse A., Georges C. G., Biller H. et al. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells // Clinical & Experimental Immunology. – 2000. – Vol.122, № 2. – P. 241-248.
- Zeyda M., Farmer D., Todoric J. et al. Human adipose tissue macrophages are of anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int. J. Obes. – 2007. – Vol. 31, № 9. – P. 1420-1428.
- Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis – immunopathogenetic concepts // J. Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 3-14.

REFERENCES

- Ilkovich M.M. Sarkoidoz organov dykhaniya. Interstitsialnye zabolevaniya legkikh. [Respiratory sarcoidosis. Interstitial pulmonary diseases]. Ed. by M.M. Ilkovich, A.N. Kokosov. St. Petersburg, Nordmedizdat Publ., 2005, pp. 288-329.
- Lepekha L.N. Makrofaqi lyogkikh. Kletchnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. [Pulmonary macrophages. Cellular biology of the lungs in health

- and pathology]. Edited by V.V. Yerokhin, L.K. Romanova. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 234-252.
- Lyamina S.V. *Formirovanie vospalitel'nogo komponenta v bronkholegочnoy sisteme pri zabolevaniyakh legkikh i gastroezofagalnoy refluksnoy bolezni: rol' surfaktantnogo belka D i reprogramirovaniya makrofagov*. Diss. dokt. med. nauk. [Formation of the inflammatory component in the bronchial pulmonary system in pulmonary diseases and gastroesophageal reflux disease: role of surfactant protein D and macrophages reprogramming. Doct. Diss.]. Moscow, 2013, 36 p.
 - Nikolaeva G.M. *Tsitologiya tuberkuleza i drugikh granulomatozov legkikh*. [Cytology of tuberculosis and other pulmonary granulomatoses]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2003, 164 p.
 - Filippov V. *Bronkhoalveolyarny lavazh pri diffuznykh porazheniyakh legkikh*. [Bronchoalveolar lavage in diffuse pulmonary lesions]. Moscow, Meditsina Publ., 2006, 80 p.
 - Khomenko A.G., Erokhin V.V., Gergert V.Ya. et al. *Sarkoidoz kak sistemy granulematoz legkikh*. [Sarcoidosis as system pulmonary granulomatosis]. Moscow, Meditsina Publ., 1999, 72 p.
 - Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part 1. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-70. (In Russ.)
 - Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part 2. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-81. (In Russ.)
 - Prasse A., Georges C.G., Biller H. et al. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 2000, vol. 122, no. 2, pp. 241-248.
 - Zeyda M., Farmer D., Todoric J. et al. Human adipose tissue macrophages are of anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int. J. Obes.*, 2007, vol. 31, no. 9, pp. 1420-1428.
 - Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis – immunopathogenetic concepts. *J. Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 3-14.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Демьяненко Н. Г.

младший научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов
лечения.

Тел.: 8 (499) 785-91-56.

E-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru

Лепеха Л. Н.

доктор биологических наук, профессор, зав. отделом
патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

Тел. 8 (499) 785-91-79.

Шмелев Е. И.

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела дифференциальной диагностики туберкулеза
и экстракорпоральных методов лечения.

Тел.: 8 (499) 785-90-08.

E-mail: eishmelev@mail.ru

Авербах М. М.

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
отдела иммунологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-72.

E-mail: amm52@mail.ru

Стацук Т. А.

кандидат медицинских наук, врач клинической
лабораторной диагностики клинико-диагностического
отдела.

Тел.: 8 (499) 785-91-94.

E-mail: tastatsuk@mail.ru

Сивокозов И. В.

научный сотрудник, клинико-диагностического отдела.

Тел.: 8 (499) 785-91-56.

E-mail: grand63@yandex.ru

Поступила 24.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

N.G. Demyanenko

Junior Researcher of Department for Tuberculosis Differential
Diagnostics and In Vitro Treatment Techniques.

Phone: +7 (499) 785-91-56.

E-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru

Lepеха L.N.

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department
for Pathoanatomy, Cellular Biology and Biochemistry.

Phone: +7 (499) 785-91-79.

Shmelev E.I.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
for Tuberculosis Differential Diagnostics and In Vitro Treatment
Techniques.

Phone: +7 (499) 785-90-08.

E-mail: eishmelev@mail.ru

Averbakh M.M.

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of Immunology
Department.

Phone: +7 (499) 785-90-72.

E-mail: amm52@mail.ru

Statsuk T.A.

Candidate of Medical Sciences, Doctor of Clinical Laboratory
Diagnostics of Clinical Diagnostic Department.

Phone: +7 (499) 785-91-94.

E-mail: tastatsuk@mail.ru

Sivokozov I.V.

Researcher of Clinical Diagnostic Department.

Phone: +7 (499) 785-91-56.

E-mail: grand63@yandex.ru

Submitted on 24.04.2016