

Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом

О.А.Денисова¹, Г.Э.Черногорюк¹, Н.В.Барановская², Л.П.Рихванов², Г.М.Чернявская¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 634050, Томск, проспект Ленина, 30

Информация об авторах

Денисова Ольга Александровна – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (952) 883-64-83; e-mail: oadeni@yandex.ru

Черногорюк Георгий Эдинович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 64-42-21; e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

Барановская Наталья Владимировна – д. б. н., профессор кафедры геоэкологии и геохимии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (3822) 56-33-50; e-mail: natalya.baranovs@mail.ru

Рихванов Леонид Петрович – д. г.-м. н., профессор кафедры геоэкологии и геохимии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (3822) 41-89-10; e-mail: rikhvanov@tpu.ru

Чернявская Галина Михайловна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 64-42-23; e-mail: gm.chern@gmail.com

Резюме

Актуальность изучения саркоидоза связана с увеличением распространенности указанного заболевания. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 28$: 14 (50 %) мужчин, 14 (50 %) женщин; медиана возраста – 42,5 (25; 53) года) с верифицированным саркоидозом. Образцы для группы сравнения были взяты от людей, умерших от случайных причин ($n = 13$: 8 (41,2 %) мужчин, 5 (38,7 %) женщин; медиана возраста – 43 (38,7; 61,3) года). Группы статистически не различались по полу и возрасту. При нейтронно-активационном анализе в ткани медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ) у пациентов с верифицированным саркоидозом ($n = 28$) определен ряд химических элементов. **Результаты.** Установлено повышенное содержание Ca, Cr, Fe, Co, Zn, Rb, Sb, Cs, Ba, Eu, Lu, Yb, Hf, Th, U, низкое содержание Zr по сравнению с контрольными образцами. Достоверных различий по содержанию Sm, Au, Sr, Nd, As, Br, Ag, Tl, Sc, Ta, Na, La не выявлено. Отмечены положительные ассоциации в группах Fe-Cr-Sb-Ca, Fe-U-Th, Co-U-Th, U-Cr, Th-Br, Sc-Zn, Eu-La, Ce-Lu. **Заключение.** Выявленные особенности указывают на общий источник поступления элементов из окружающей среды. Для Fe, Ca, Co возможно перераспределение из кровеносного русла с накоплением в ЛУ, что можно расценить как защитную реакцию организма на поступление химических элементов в виде гранулематозной реакции и последующей кальцификации.

Ключевые слова: саркоидоз, микроэлементы, окружающая среда.

Для цитирования: Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Чернявская Г.М. Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 754–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-754-759

Macroelement and microelement composition of mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis

Ol'ga A. Denisova¹, Georgiy E. Chernogoryuk¹, Natal'ya V. Baranovskaya², Leonid P. Rikhvanov², Galina M. Chernyavskaya¹

1 – Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia;

2 – Federal Tomsk State Research Technical University, Ministry of Education and Science, Russia: prospect Lenina 30, Tomsk, 634050, Russia

Author information

Ol'ga A. Denisova, Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (952) 883-64-83; e-mail: oadeni@yandex.ru

Georgiy E. Chernogoryuk, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 64-42-21; e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

Natal'ya V. Baranovskaya, Doctor of Biology, Professor, Department of Geoecology and Geochemistry, Federal Tomsk State Research Technical University, Ministry of Education and Science, Russia; tel.: (3822) 56-33-50; e-mail: natalya.baranovs@mail.ru

Leonid P. Rikhvanov, Doctor of Geology and Mineralogy, Professor, Department of Geoecology and Geochemistry, Federal Tomsk State Research Technical University, Ministry of Education and Science, Russia; tel.: (3822) 41-89-10; e-mail: rikhvanov@tpu.ru

Galina M. Chernyavskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 64-42-23; e-mail: gm.chern@gmail.com

Abstract

This study was aimed at measuring concentrations and investigation of relationships between macro- and microelements in mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis. **Methods.** The study involved 28 patients (50% were males; median age, 42.5 (23; 53) years) with confirmed diagnosis of sarcoidosis. Autopsy samples from 13 individuals died from occasional causes (41.2% were males; median age, 43 (38.7; 61.3) years) were used for comparison. The groups did not differ in age and gender. Neutron activation analysis was used to investigate chemical elements in mediastinal lymph node tissue samples. **Results.** Concentrations of Ca, Cr, Fe, Co, Zn, Rb, Sb, Cs, Ba, Eu, Lu, Yb, Hf, Th, and U in the lymph node tissue of patients with sarcoidosis were increased, and concentration of zinc was decreased compared to control samples. Concentrations of Sm, Au, Sr, Nd, As, Br, Ag, Tb, Sc, Ta, Na, and La did not differ between the groups. Direct relationships were found in element groups Fe-Cr-Sb-Ca, Fe-U-Th, Co-U-Th, U-Cr, Th-Br, Sc-Zn, Eu-La, and Ce-Lu.

Key words: sarcoidosis, microelements, environment.

For citation: Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Baranovskaya N.V., Rikhvanov L.P., Chernyavskaya G.M. Macroelement and microelement composition of mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 754–759 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-754-759

Саркоидоз – заболевание неуточненной этиологии. Согласно современному представлению, саркоидоз возникает в генетически восприимчивом организме под воздействием факторов окружающей среды, имеющих антигенные свойства. Триггер и фактор, стимулирующий иммунный ответ с формированием гранулемы, неизвестны. Окончательного понимания причин данного вида гранулематоза в настоящее время не достигнуто [1]. Актуальность изучения саркоидоза связана с увеличением его распространенности [2], при этом в регионе исследования (Томская область) выявлен рост заболеваемости по сравнению с данными 1990-х гг. [3].

Согласно данным литературы, способность стимулировать формирование саркоидоподобных гранул имеют бериллий [4], алюминиевая пудра [5], барий, кобальт, золото, медь, редкоземельные металлы (лантаноиды), титан и цирконий [6], сплавы тяжелых металлов [7]. При изучении микроэлементного состава крови пациентов с саркоидозом выявлены характерные его особенности: увеличение содержания лантана и гафния, снижение – железа, кобальта, цинка, скандия, рубидия по сравнению с контролем [8]. Для данного заболевания свойственно поражение легких и медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ), при этом можно предположить, что триггер, которым может быть химический элемент, концентрируется и оказывает воздействие непосредственно в ЛУ средостения.

Целью исследования явилось изучение концентрации и ассоциации широкого ряда макро- и микроэлементов в медиастинальных ЛУ, пораженных саркоидозом в сравнении с контролем.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с верифицированным саркоидозом ($n = 28$: 14 (50 %) мужчин, 14 (50 %) женщин; медиана возраста – 42,5 (25; 53) года). Образцы для группы сравнения были взяты от людей, умерших от случайных причин ($n = 13$: 8 (41,2 %) мужчин, 5 (38,7 %) женщин; медиана возраста – 43 (38,7; 61,3) года). Группы статистически не различались по полу и возрасту. Ткань медиастинальных ЛУ отбиралась в ходе проведения видеоторакоскопической биопсии. Часть ткани ЛУ отбиралась в пластиковый контейнер, замораживалась, высушивалась в муфельной печи. Определение хи-

мических элементов (Sm, Ce, Ca, Lu, U, Th, Cr, Yb, Au, Hf, Ba, Sr, Nd, As, Br, Cs, Ag, Tb, Sc, Rb, Fe, Zn, Ta, Co, Na, Eu, La, Sb) при помощи нейтронно-активационного анализа проводилось в сертифицированной лаборатории ядерно-геохимических методов исследования кафедры геоэкологии и геохимии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации. Для статистики использовались непараметрические методы – U-тест Манна–Уитни, ранговые корреляции Спирмена, определение критерия согласия Пирсона (χ^2). Различие считалось достоверным при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрации химических элементов ткани медиастинальных ЛУ подчиняются законам Кларка–Вернадского, Менделеева, правилу Оддо–Гаркинса. Наблюдается уменьшение содержания химических элементов в крови с увеличением их порядкового номера в периодической таблице.

Содержание такого элемента, как Sr было ниже порога определения во всех пробах – как у больных, так и у здоровых людей; As и Ag детектировались лишь в единичных образцах; Ba, Nd, Sm, Tb, Ta – более чем в половине проб было подпороговым. Уровни таких элементов, как Lu, Zn в $< 1/3$ случаев были ниже порога определения. Распределение химических элементов являлось ненормальным за исключением натрия и рубидия, – выявлено > 1 пика концентраций. Доступных справочных данных по содержанию элементов в медиастинальных ЛУ не найдено, поэтому данный показатель сравнивался с контрольными образцами (табл. 1).

В тканях ЛУ, пораженных саркоидозом, выявлено повышенное содержание Ca, Cr, Fe, Co, Zn, Rb, Sb, Cs, Ba, Eu, Lu, Yb, Hf, Th, U – в 2–35 раз больше контроля. Образцы, пораженные гранулематозным процессом, характеризуются более низким содержанием цинка по сравнению с контрольными, концентрация которого меньше в 20 раз. В исследуемой группе подпороговые значения содержания цинка выявлены в 20 пробах, тогда как в контрольной группе – всего в двух, что является статистически значимым ($\chi^2 = 16,15$; $p < 0,001$).

Согласно результатам корреляционного анализа Спирмена показано, что в группе элементов (железо, хром, сурьма, кальций, гафний) между каждым элементом существуют достоверные положительные взаимосвязи, преимущественно высокой силы. Различия коэффициентов корреляции составили от 0,59 до 0,92 (табл. 2, 3).

Также положительные ассоциации выявлены в следующих группах: Fe–U–Th, Co–U–Th, U–Cr, Th–Br, Sc–Zn, Eu–La, Ce–Lu. Значимые отрицательные ассоциации образуют преимущественно цинк и скандий с такими элементами, как кальций, хром, железо, сурьма.

Результаты и обсуждение

Выявленные ассоциации указывают на общий источник поступления, либо могут объясняться разного рода взаимодействиями химической, физической природы: так, отрицательная ассоциация между натрием и рубидием может объясняться схожим строением атомов (элементы 1-го ряда периодической таблицы). Группа редкоземельных элементов отличается сходными химическими свойствами, сосуществуют с торием, ураном и друг с другом в смесях [9].

Вклад многих микроэлементов в развитие саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких изучен недостаточно. В литературе встречаются сообщения о развитии гигантоклеточной интерстициальной пневмонии вследствие профессионального воздействия тяжелых металлов, в т. ч. цинка, кобальта и вольфрама [10, 11]. С учетом того, что медиастинальные ЛУ не контактируют с внешней средой, путь поступления микроэлементов не может быть непосредственным, поэтому следует предположить их перенос как из легких, так и из кровеносного русла. По нашим данным, в Томской области существуют источники поступления элементов, таких как хром, железо, кобальт, сурьма, барий, торий, уран, редкоземельные элементы, найденных в повышенных концентрациях в ЛУ пациентов с саркоидозом – это предприятия Северного промышленного узла, многочисленные предприятия Томска, циркон-ильменитовое месторождение в Томском районе [9, 12]. Указанные микроэлементы характерны для различных биосубстратов на территории исследуемого региона. Возможная патогенетическая роль некоторых перечисленных элементов подтверждается выявленными взаимосвязями между некоторыми формами саркоидоза и содержанием таких элементов, как лутеций и хром (в почвах региона), кальций (в питьевой воде) на территории разных секторов Томской агломерации [13].

Сопоставляя элементный состав ЛУ и крови больных саркоидозом, следует отметить некоторые закономерности. В крови пациентов, так же, как и в ткани легких, наблюдается повышенное содержание гафния [8], что может быть результатом повышенного содержания данного микроэлемента в окружающей среде. Кровь пациентов с саркоидозом

Таблица 1
Концентрации химических элементов в медиастинальных лимфатических узлах больных саркоидозом и контроле

Table 1
Concentrations of chemical elements in mediastinal lymph nodes in patients with sarcoidosis and in controls

Химический элемент	Концентрация – медиана (нижний квартиль; верхний квартиль), мг/кг		p
	саркоидоз	ткань нормального ЛУ	
Na	6 645 (4 450; 8 390)	5 010 (3 630; 7 010)	0,32
Ca	2 860 (1 450; 3 360)	310 (110; 920)	0,0003
Sc	0,009 (0,009; 0,071)	0,04 (0,01; 0,08)	0,24
Cr	147,2 (61,13; 197,5)	3,8 (0,72; 18,09)	0,00001
Fe	5 890 (3 330; 7 700)	1 050 (780; 1680)	0,000002
Co	1,60 (1,17; 1,97)	0,34 (0,23; 0,46)	0,000001
Zn	2,0 (2; 5,7)	41,8 (22,7; 54,5)	0,05
Br	11,35 (8,5; 19,37)	10,35 (7,94; 15,49)	0,9
Rb	13,3 (11,75; 20,03)	7,46 (5,15; 10,62)	0,004
Sb	0,69 (0,16; 1,2)	0,16 (0,07; 0,26)	0,00001
Cs	0,11 (0,07; 0,19)	0,06 (0,03; 0,08)	0,02
Ba	10 (10; 12,3)	9,2 (7,31; 10)	0,04
La	0,33 (0,24; 0,39)	0,32 (0,1; 0,56)	0,9
Ce	0,59 (0,10; 1,05)	1,07 (0,28; 1,4)	0,46
Sm	0,09 (0,09; 0,09)	0,09 (0,08; 0,09)	0,68
Eu	0,07 (0,03; 0,14)	0,005 (0,005; 0,007)	0,0004
Tb	0,025 (0,02; 0,036)	0,02 (0,012; 0,02)	0,004
Yb	0,2 (0,06; 0,2)	0,022 (0,015; 0,08)	0,007
Lu	0,01 (0,009; 0,02)	0,009 (0,003; 0,009)	0,006
Hf	0,18 (0,04; 0,46)	0,039 (0,02; 0,06)	0,04
Ta	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,02; 0,025)	1
Au	0,007 (0,002; 0,013)	0,004 (0,003; 0,005)	0,4
Th	0,18 (0,05; 0,26)	0,05 (0,04; 0,07)	0,01
U	1,51 (1,17; 2,38)	0,149 (0,08; 0,23)	0,0001

Примечание: ЛУ – лимфатический узел.

отличается низкими концентрациями Fe, Zn, Co, Sc, Rb. В ЛУ ткани содержание цинка также понижено, тогда как железа, рубидия и кобальта – достоверно повышено, имеет место перераспределение данных элементов с уменьшением их концентрации в крови и накоплением в медиастинальных ЛУ.

Учитывая единичные случаи анемии у обследуемых пациентов, низкие концентрации железа в крови позволяют предположить снижение содержания негемового железа. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что легкие активно участвуют в обмене негемового железа [14]. По результатам исследования [15] выявлены не только положительное окрашивание на железо в макрофагах дыхательной системы, но и повышенная экспрессия железотранспортных белков и белков депонирования железа. Антител к данным белкам не выявлено, при этом сделан вывод о нарушении гомеостаза железа. Можно предположить повышенную потребность в железе при саркоидозе в ЛУ с уменьшением его содержания в кровеносном русле.

Таблица 2
Корреляции между микроэлементами
Table 2
A relationship between the elements

МЭ	Na	Ca	Sc	Cr	Fe	Co	Zn	Br	Rb
Na	1								
Ca	0,1	1							
Sc	-0,11	-0,77*	1						
Cr	-0,1	0,88*	-0,8*	1					
Fe	-0,02	0,78*	-0,67*	0,92*	1				
Co	-0,2	0,16	-0,1	0,29	0,36	1			
Zn	-0,26	-0,76*	0,73*	-0,77*	-0,7*	0,25	1		
Br	0,2	-0,31	0,47	-0,1	0,08	0,4	0,15	1	
Rb	-0,61*	0,02	0,01	0,1	0,12	0,2	-0,2	0,4	1
Sb	-0,14	0,77*	-0,66*	0,85*	0,82*	0,17	-0,67*	-0,2	-0,02
Cs	-0,24	-0,09	-0,13	0,35	0,32	-0,01	-0,42	0,18	0,2
La	-0,34	-0,35	0,28	-0,14	0,13	0,15	0,28	0,3	-0,2
Ce	-0,37	-0,25	-0,1	-0,1	0,02	0,06	0,24	-0,17	-0,45
Eu	-0,2	0,34	-0,33	0,47	0,59*	0,45	-0,16	0,08	0,05
Lu	-0,54*	0,3	-0,3	0,36	0,31	0,1	-0,3	-0,2	-0,37
Hf	-0,21	0,66*	-0,48	0,69*	0,81*	0,5	-0,45	0,06	-0,07
Th	-0,02	0,22	0,19	0,36	0,5*	0,7*	-0,08	0,66*	0,37
U	-0,15	0,27	-0,18	0,53*	0,67*	0,53*	-0,19	0,49	0,01

Примечание: * – $p < 0,05$; МЭ – микроэлемент.

Таблица 3
Корреляции между микроэлементами
Table 3
A relationship between the elements

МЭ	Sb	Cs	La	Ce	Eu	Lu	Hf	Th	U
Na									
Ca									
Sc									
Cr									
Fe									
Co									
Zn									
Br									
Rb									
Sb	1								
Cs	0,48	1							
La	-0,01	0,2	1						
Ce	0,12	-0,1	0,55*	1					
Eu	0,64*	0,5*	0,4	0,46	1				
Lu	0,2	0,17	0,04	-0,01	-0,01	1			
Hf	0,59*	0,27	0,2	0,01	0,57*	0,62*	1		
Th	0,32	0,2	0,16	-0,3	0,33	0,1	0,5	1	
U	0,45	0,01	0,4	0,16	0,3	0,16	0,45	0,64*	1

Примечание: * – $p < 0,05$; МЭ – микроэлемент.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия встречаются от 5 до 27 % пациентов с саркоидозом [16] и являются показателями активности. Рентгенологически при саркоидозе нередко выявляются кальцинаты

в ЛУ по типу ореховой скорлупы. Одним из механизмов для повышения содержания кальция в средах и тканях организма является эктопическая продукция витамина D саркоидными гранулемами. Актив-

вированные макрофаги способствуют повышению секреции 1-гидроксилазы – фермента, который конвертирует 25-гидрокси-холекальциферол в его активную форму в 1,25-дигидрокси-холекальциферол [17]. Согласно экспериментальным данным, в культуре альвеолярных макрофагов под воздействием оксалата кальция происходит стимуляция секреции ферритина и формирование гигантских клеток посредством выделения 2 интерлейкинов (IL) – IL-8 и IL-6 [18]. Другим механизмом гиперкальциемии при саркоидозе может являться экспрессия паратиреоид-гормон-связывающего протеина в макрофагах саркоидных гранул, может вызывать аутокринную активность 1 α -гидроксилазы и повышенный уровень сывороточного интерферона- γ [19]. Выявленные ассоциации кальция и железа с перечисленными микроэлементами могут свидетельствовать об общем источнике поступления (посредством смеси, химического соединения или сплава). Можно предположить и другое объяснение данным фактам: существование механизма связывания неэссенциальных микроэлементов посредством формирования саркоидной гранулемы с участием железа и кальция, смысл которой – отграничить чужеродные примеси в организме. Данное предположение косвенно подтверждается данными литературы о пониженной концентрации кальция в пробах выдыхаемого воздуха при саркоидозе [20].

Содержание в организме тяжелых, редких, редкоземельных, радиоактивных элементов, которые нередко сопутствуют друг другу, максимально в трахее и бронхах, что подтверждает аэрогенный путь их поступления [9].

Гипотеза состоит в следующем: при попадании в бронхиальное дерево частицы захватываются иммунными клетками и транспортируются в медиастинальные ЛУ. Этим процессом можно объяснить присутствие данных элементов в ЛУ средостения, после чего происходит формирование иммунных гранул и первичное отграничение инородной частицы. Затем осуществляется привлечение железа с формированием дефицита его транспортных форм в крови, отличных от гемоглобина. Посредством стимуляции синтеза 1,25-дигидрокси-холекальциферола происходит повышение содержания кальция, прежде всего в легких и ЛУ средостения. Факт, что этот элемент максимально привлекается в органы дыхания, служит объяснением данных литературы о снижении содержания кальция в выдыхаемом воздухе у пациентов, страдающих саркоидозом. При большом количестве и высокой активности гранулам синтезируется повышенное количество витамина D, результатом которой является гиперкальциемия. Посредством кальция в присутствии железа происходит окончательная кальцинация и «замуровывание» чужеродной по отношению к иммунной системе организма частицы.

Заключение

Таким образом, саркоидоз может рассматриваться как гранулематозная реакция при попадании тяже-

лых, редких и редкоземельных элементов в респираторный тракт человека.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- при саркоидозе в медиастинальных ЛУ выявлены избыточные концентрации кальция, хрома, железа, кобальта, цинка, рубидия, сурьмы, цезия, бария, европия, лютеция, иттербия, гафния, тория, урана при пониженном содержании цинка;
- выявленные закономерности накопления элементов, а также ассоциативные связи отражают геохимические особенности региона;
- гранулематозный процесс является реакцией иммунной системы на накопление перечисленных элементов с помощью механизмов привлечения кальция и железа и нацелен на отграничение неэссенциальных элементов.

Конфликт интересов

Авторы статьи отрицают потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Спонсорская поддержка отсутствует.

Соответствие нормам этики

Участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, ул. Котовского, 15, кабинет № 3 (шокольный этаж). Протокол № 5045 от 28.11.16.

Conflict of interest

The authors declare neither potential nor obvious conflict of interest in relation to this publication. The publication has been done without any sponsor support.

Matching the ethical standards

The study participants wrote an informed consent. The study protocol was approved by the Ethical Committee of Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kotovsky 15, Tomsk, 634050, Russia, office number 3 (ground floor). Protocol No.5045 of November 28, 16.

Литература

1. Визель И.Ю., Визель А.А. Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества 2014 года. *Пульмонология*. 2014; (5): 123–128. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-123-128.
2. Визель И.Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. *Пульмонология*. 2013; (5): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-115-118.
3. Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Чернявская Г.М. и др. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012; (6): 30–32.
4. Balmes J.R., Abraham J.L., Dweik R.A. et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (10): 34–59. DOI: 10.1164/rccm.201409-1722ST.
5. Cai H.R., Cao M., Meng F.Q., Wei J.Y. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: a case report and literature review. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2007; 120 (17): 1556–1560.
6. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010.

7. Hahtola P.A., Järvenpää R.E., Lounatmaa K. et al. Hard metal alveolitis accompanied by rheumatoid arthritis. *Respiration*. 2000; 67 (2): 209–212. DOI: 10.1159/000029489.
8. Денисова О.А., Егорова К.К., Черногорюк Г.Э. и др. Особенности микроэлементного состава крови больных с саркоидозом. *Практическая медицина*. 2013; 71 (5): 72–74.
9. Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Игнатова Т.А. Очерки геохимии человека. Томск: Дельтаплан; 2015.
10. Dai J., Huang M., Cao M. et al. Giant cell interstitial pneumonia: unusual lung disorder and an update. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014; 127 (15): 2819–2823.
11. Ding B., Ding L., Yu B. et al. Analysis of 2 patients with occupational hard mental lung disease. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2015; 33 (1): 45–48.
12. Язиков Е.Г., Таловская А.В., Жорняк Л.В. Оценка эколого-геохимического состояния территории г. Томска по данным изучения пылеаэрозолей и почв. Томск: Издательство Томского политехнического университета; 2010.
13. Денисова О.А. Черногорюк Г.Э., Егорова К.К. и др. Роль геоэкологических факторов в формировании заболеваемости саркоидозом в Томске и Томской области. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016; 60 (3): 147–151. DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-3-147-151.
14. Huang Y.T., Ghio J., Nozik-Grayck E. et al. Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280 (3): 474–481. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.3.L474.
15. Ghio A.J., Pavlisko E.N., Roggli V.L. Iron and Iron-Related Proteins in Asbestosis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2015; 34 (4): 277–285. DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2015013397.
16. Conron M., Young C., Beynon H.L. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39 (7): 707–713.
17. Adams J.S., Singer F.R., Gacad M.A. et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60 (5): 960–966. DOI: 10.1210/jcem-60-5-960.
18. Ghio A.J., Roggli V.L., Kennedy T.P., Piantadosi C.A. Calcium oxalate and iron accumulation in sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17 (2): 140–150.
19. Falk S., Kratzsch J., Paschke R., Koch C.A. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13 (11): CS133–136.
20. Mohan N., Akter R., Bryant K. Exhaled breath markers of alveolar macrophage activity in sarcoidosis. *Inflamm. Res.* 2016; 65 (6): 471–478. DOI: 10.1007/s00011-016-0929-y.
- with sarcoidosis in Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2012; (6): 30–32 (in Russian).
4. Balmes J.R., Abraham J.L., Dweik R.A. et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (10): 34–59. DOI: 10.1164/rccm.201409-1722ST.
5. Cai H.R., Cao M., Meng F.Q., Wei J.Y. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: a case report and literature review. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2007; 120 (17): 1556–1560.
6. Vize! A.A., ed. *Sarcoisodis*. Moscow; Atmosfera; 2010 (in Russian).
7. Hahtola P.A., Järvenpää R.E., Lounatmaa K. et al. Hard metal alveolitis accompanied by rheumatoid arthritis. *Respiration*. 2000; 67 (2): 209–212. DOI: 10.1159/000029489.
8. Denisova O.A., Egorova K.K., Chernogoryuk G.E. et al. Blood microelements spectrum in patients with sarcoidosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 71 (5): 72–74 (in Russian).
9. Baranovskaya N.V., Rikhvanov L.P., Ignatova T.A. Essays about human geochemistry. Tomsk: Del'taplan; 2015 (in Russian).
10. Dai J., Huang M., Cao M. et al. Giant cell interstitial pneumonia: unusual lung disorder and an update. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014; 127 (15): 2819–2823.
11. Ding B., Ding L., Yu B. et al. Analysis of 2 patients with occupational hard mental lung disease. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2015; 33 (1): 45–48.
12. Yazikov E.G., Talovskaya A.V., Zhorniyak L.V. Evaluation of ecological and geochemical status of Tomsk territory according to investigations of dust aerosols and soils. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo politekhnicheskogo universiteta; 2010 (in Russian).
13. Denisova O.A. Chernogoryuk G.E., Egorova K.K. et al. A role of geoecological factors for morbidity of sarcoidosis in Tomsk and Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2016; 60 (3): 147–151. DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-3-147-151 (in Russian).
14. Huang Y.T., Ghio J., Nozik-Grayck E. et al. Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280 (3): 474–481. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.3.L474.
15. Ghio A.J., Pavlisko E.N., Roggli V.L. Iron and Iron-Related Proteins in Asbestosis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2015; 34 (4): 277–285. DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2015013397..
16. Conron M., Young C., Beynon H.L. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39 (7): 707–713.
17. Adams J.S., Singer F.R., Gacad M.A. et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60 (5): 960–966. DOI: 10.1210/jcem-60-5-960.
18. Ghio A.J., Roggli V.L., Kennedy T.P., Piantadosi C.A. Calcium oxalate and iron accumulation in sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17 (2): 140–150.
19. Falk S., Kratzsch J., Paschke R., Koch C.A. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13 (11): CS133–136.
20. Mohan N., Akter R., Bryant K. Exhaled breath markers of alveolar macrophage activity in sarcoidosis. *Inflamm. Res.* 2016; 65 (6): 471–478. DOI: 10.1007/s00011-016-0929-y.

Поступила 28.05.17

References

1. Vize! I.Yu., Vize! A.A. A review of papers on sarcoidosis presented at the Annual Congress of European Respiratory Society, 2014. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 123–128. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-123-128 (in Russian).
2. Vize! I.Yu. An analysis of reports and abstracts on sarcoidosis presented at the 23th Russian National Congress of respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-115-118 (in Russian).
3. Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Chernyavskaya G.M. et al. An experience of provision of medical care for patients

Received May 28, 2017