

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ПОЛИМОРФИЗМА RS1800857 ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1А (*IL1A*) В
РАЗВИТИИ САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ (НА ПРИМЕРЕ ЖИТЕЛЕЙ
КАРЕЛИИ)**

Мальшева И. Е.¹

Топчиева Л. В.¹

Тихонович Э. Л.²

¹Институт биологии - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии наук" , г. Петрозаводск, Россия

²Республиканская больница им. В.А. Баранова, г. Петрозаводск, Россия

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-1A (*IL1A*) RS1800857
GENETIC POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT PULMONARY
SARCOIDOSIS IN RESIDENTS OF KARELIA**

Malysheva I. E.^a

Topchieva L. V.^a

Tikhonovich E. L.^b

^aInstitute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

^bRepublican Hospital named after. V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia

Резюме

Актуальность проблемы исследования обоснована недостаточной изученностью механизмов генетической регуляции воспалительного иммунного ответа при формировании гранулёмы и развитии воспаления при саркоидозе лёгких. Считается, что развитие воспалительного процесса и образование саркоидных гранулём, возникает у людей с генетически обусловленной чувствительностью к воздействию неустановленного этиологического агента(ов). Сложность выявления причинного фактора(ов) заключается в многообразии клинических форм и проявлений заболевания и вовлечении сложных иммунологических процессов в патогенезе данного заболевания. Процесс воспаления, его интенсивность, может зависеть, в том числе, от генетического фона организма. У носителей определённых комбинаций аллельных вариантов генов может наблюдаться как увеличение, так и уменьшение продукции провоспалительных факторов. Это, в свою очередь, может определять восприимчивость людей к возникновению саркоидоза лёгких, а также изменять клинические характеристики протекания данного заболевания и силу развития воспалительного ответа со стороны иммунной системы. Необходимо также отметить, что генетический фон различается в разных этнических группах. Следовательно, генетический фон и факторы окружающей среды, этническая принадлежность, могут определять различия в частоте заболевания и его фенотипе. В связи с этим, является актуальным поиск аллельных вариаций генов, которые могли бы выступать в качестве прогностических маркеров развития и прогрессирования саркоидоза лёгких, а также характеризовали бы особенности его протекания у пациентов. Сведения о связи носительства аллельных вариаций генов с восприимчивостью к саркоидозу лёгких, а также вклад полиморфного варианта rs1800857 гена *IL1A* в развитие, прогрессирование и терапию данного заболевания еще весьма малочисленны и зачастую противоречивы. В настоящем исследовании проведена оценка риска развития саркоидоза лёгких у русского населения Республики Карелия. Согласно результатам

исследований, установлена значимая ассоциация ($p < 0,001$) указанного аллельного полиморфизма гена *IL1A* с саркоидозом лёгких. Риск развития данного заболевания повышен в 3,47 раза (95% ДИ 2,41- 5,01) у носителей Т аллеля по указанному полиморфизму гена *IL1A* ($p < 0,001$). Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм rs1800857 гена *IL1A* связан с риском развития саркоидоза лёгких у русского населения Республики Карелия.

Ключевые слова: воспаление, гранулёма, саркоидоз лёгких, цитокины, инфекционные агенты, полиморфизм генов, ген *IL1A*

Abstract.

The relevance of the research problem is justified by insufficient knowledge of the mechanisms for genetic regulation of inflammatory immune response during granuloma formation and arising inflammation in pulmonary sarcoidosis. It is believed that development of inflammatory process and formation of sarcoid granulomas occurs in subjects with genetically determined sensitivity to the effects of an unidentified etiological agent (s). The complexity of determining a causative factor(s) is accounted for by a variety of clinical forms and manifestations of the disease as well as a role for multifaceted immunological events in the pathogenesis of this disease. The process of inflammation, its intensity, may depend, among other issues, on host genetic background. Both enhanced and lowered production of pro-inflammatory factors can be observed in carriers of certain combinations of gene allelic variants. This, in turn, may determine human susceptibility to emergence of pulmonary sarcoidosis as well as alter clinical characteristics of the disease course and magnitude of developing immune inflammatory response. It should also be noted that the genetic background differs in various ethnic groups. Therefore, genetic background and environmental cues, ethnicity, may account for differed disease prevalence and phenotype. In this regard, it is relevant to search for allelic gene variations that could act as prognostic markers for development and progression of pulmonary sarcoidosis as well as characterize the features of its course. The data on

the relationship between the carriage of allelic gene variations and susceptibility to pulmonary sarcoidosis as well as the contribution of IL1A rs1800857 polymorphic variant to development, progression, and therapy of the disease remain sparse and often contradictory. The current study assessed a risk of lung sarcoidosis in the subjects of Russian descent of the Republic of Karelia. According to the results of the studies, a significant association ($p < 0.001$) between the indicated IL1A gene allelic polymorphism and pulmonary sarcoidosis was established, with a risk of its development increasing by 3.47-fold (95% CI 2.41-5.01) in carriers of the T allele ($p < 0.001$). Thus, the single nucleotide polymorphism rs1800857 in the IL1A gene is associated with the risk of developing lung sarcoidosis in the subjects of Russian descent of the Republic of Karelia.

Keywords: inflammation, granuloma, lung sarcoidosis, cytokines, infectious agents, gene polymorphism, IL1A gene

1 **Введение.**

2 Исследования последних десятилетий свидетельствуют о важной роли
3 инфекционных агентов в патогенезе саркоидоза лёгких (болезнь Бенье-Бека-
4 Шаумана). Данное заболевание относится к системным
5 иммуновоспалительным гранулематозам, которое характеризуется
6 образованием эпителиоидно-клеточных гранулём во многих органах,
7 преимущественно в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах [1]. В
8 образцах жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и в тканях, взятых от
9 больных, а также в саркоидных гранулёмах, обнаружены нуклеиновые
10 кислоты и белки микроорганизмов [11, 15]. Кроме того, в клетках жидкости
11 БАЛ больных саркоидозом лёгких выявлены антиген-специфические ответы
12 CD4+ и CD8+ Т-клеток на множественные эпитопы микобактерий [11, 4]. В
13 качестве потенциальных инфекционных агентов, наиболее вероятными
14 возбудителями данного заболевания являются *Mycobacterium tuberculosis* и
15 *Propionibacterium acnes*. По результатам исследований у больных выявлен
16 специфический иммунный ответ на микобактериальные антигены mKatG и
17 ESAT-6 *M.tuberculosis* [12, 15]. Кроме того, более высокий уровень *P. acnes*
18 обнаружен в средостенных или поверхностных лимфатических узлах
19 пациентов с саркоидозом лёгких [12]. В исследовании Nishiwaki и соавт.,
20 проведённых с использованием мышиной модели показано, что увеличение
21 рециркуляции чувствительных к *P. acnes* клеток при внелегочной
22 сенсibilизации, может вызывать гранулематозные изменения в лёгких. При
23 этом, проводимая антибактериальная терапия, с целью эрадикации природных
24 *P. Acnes*, существенно уменьшала поражение лёгких [10].

25 Полагают, что нарушение продукции цитокинов и хемокинов играет
26 важную роль в патогенезе саркоидоза лёгких. На начальных стадиях развития
27 заболевания отмечена поляризация иммунного ответа по Th1-типу. На более
28 поздних стадиях, по мере прогрессирования патологического процесса,
29 характеризующегося фиброзными изменениями в лёгких, происходит
30 переключение на Th2-тип иммунного ответа [5, 6]. Одним из важных

31 провоспалительных цитокинов, вовлечённых в патогенез саркоидоза лёгких
32 является IL-1. Данный цитокин является одним из ключевым модуляторов
33 воспаления, оказывает профибротическое действие (индуцирует
34 пролиферацию фибробластов). Указанный цитокин вырабатывается
35 лимфоцитами, макрофагами и моноцитами в ответ на микробные антигены
36 [12]. К семейству IL-1 относятся такие белки как IL-1 α , IL-1 β , антагонист
37 рецептора IL-1 (IL-1Ra) [2]. Мутации в генах, кодирующих указанные
38 белковые молекулы, могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование
39 патологического процесса при саркоидозе лёгких. Так, однонуклеотидные
40 замены (Single nucleotide polymorphism, SNP), особенно в регуляторных
41 областях генов, могут влиять на уровень их экспрессии и продукцию
42 соответствующих белков. По данным литературы, к таким полиморфным
43 вариантам, исследованным при саркоидозе, относятся *IL-1 α* -889, *IL-1 β* -511 и
44 *IL-1 β* +3953 [14, 8]. Что касается саркоидоза лёгких, то данные проведённых
45 исследований в различных этнических группах достаточно малочисленны и
46 зачастую противоречивы. Поэтому цель настоящего исследования
47 заключалась в изучении связи полиморфного маркера rs1800587 гена *IL1A* с
48 развитием саркоидоза лёгких (на примере жителей Карелии).

49

50

51 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

52 В исследование включено 252 человека (130 человек из группы контроля
53 (здоровые люди) (ср. возраст - 43,0 \pm 14,23 года) и 122 больных саркоидозом
54 лёгких, русского происхождения, проживающих в Республике Карелия (ср.
55 возраст - 41,0 \pm 12,56 года). Диагноз саркоидоз лёгких установлен в
56 соответствии с критериями на основе клинико-рентгенологических и
57 лабораторных изменений, соответствовал международным критериям
58 выявления данного гранулёматоза [3]. У всех пациентов (100%) саркоидоз был
59 верифицирован гистологически на основании исследования биоптата.
60 Добровольное информированное согласие получено от всех пациентов до

61 проведения исследования. В качестве материала были использованы образцы
62 периферической крови. Исследование выполнено с соблюдением этических
63 норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов
64 (The World Association of Medical Editors – WAME), одобрено локальным
65 этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» г.
66 Петрозаводска, протокол №96 от 11.07.2017.

67 Для выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови
68 использовали набор «Analytik jena» (Германия). Генотипирование
69 полиморфного маркера rs1800587 гена *IL1A* проводили с помощью метода
70 полимеразной реакции с последующим анализом длин рестрикционных
71 фрагментов (ПЦР-ПДРФ). ПЦР проводили на приборе iCycler iQ5 («Bio-Rad»,
72 США). Для амплификации использовали наборы «HS-Screen mix» и праймеры
73 фирмы «Евроген» (Россия). Сиквенс праймеров указан в работе Trevilatto и
74 соавт. [13]. ПЦР-продукты обрабатывали эндонуклеазой рестрикции *Bsp* 19 I
75 (1 ед.а.) в течение 3 часов при 37С. Фрагменты рестрикции разделяли с
76 помощью 8% ПААГ (полиакриламидный гель), окрашивали 1% раствором
77 бромистого этидия и визуализировали в проходящем УФ свете.

78 Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета
79 программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). Критерий χ^2 применяли
80 при сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов в группе больных
81 саркоидозом лёгких и в контрольной группе. Различия считали достоверными
82 при $p < 0,05$.

83

84 Исследования выполнены на научном оборудовании Центра
85 коллективного пользования Федерального исследовательского центра
86 «Карельский научный центр Российской академии наук»

87

88

89 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

90 По результатам сравнительного анализа установлено статистически

91 значимое различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного
92 варианта rs1800857 гена *IL1A* в исследуемых группах ($p < 0,001$) (табл. 1).

93

94

95 **Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфного варианта**
96 **rs1800857 гена *IL1A* в группе больных саркоидозом лёгких и в**
97 **контрольной группе**

98 **Table 1. Distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variant**
99 **rs1800857 in the group of patients with pulmonary sarcoidosis and in the**
100 **control group**

101

102 Выявлены различия в распределении частот аллелей и генотипов в
103 группе здоровых людей и больных саркоидозом лёгких. Частота встречаемости
104 Т аллеля и ТТ генотипа была выше в группе больных саркоидозом лёгких по
105 сравнению с контрольной группой: ($\chi^2=15,632$; $p < 0,001$) и ($\chi^2=28,05$; $p < 0,001$),
106 соответственно. Для определения риска развития саркоидоза лёгких по
107 полиморфному варианту rs1800857 гена *IL1A* проведён расчет отношения
108 шансов. Согласно полученным данным, у носителей Т аллеля риск развития
109 данного заболевания повышен в 3,47 раза (95% ДИ 2,41- 5,01). У людей,
110 имеющих генотип ТТ по полиморфному варианту rs1800857 гена *IL1A* риск
111 развития саркоидоза лёгких повышен в 5,12 раза (95% ДИ 8,71- 9,66), по
112 сравнению с носителями СТ и СС генотипов.

113 Нами проведен тест на соответствие распределения аллелей и генотипов
114 по полиморфному маркеру rs1800587 гена *IL1A* равновесию Харди-Вайнберга.
115 По результатам исследования не установлено отклонение частот генотипов
116 исследуемого полиморфного маркера rs1800587 гена *IL1A* от равновесия
117 Харди-Вайнберга в группе больных саркоидозом лёгких ($\chi^2=0,00$, $df=2$,
118 $p=0,998$) и в контрольной группе ($\chi^2=0,04$, $df=2$, $p=0,982$).

119 Генетические факторы, как было отмечено ранее, играют важную роль в
120 патогенезе саркоидоза лёгких. Гены семейства интерлейкина-1 являются

121 полиморфными [8]. Исследуемый нами аллельный полиморфизм rs1800587
122 гена *IL1A* расположен в регуляторной области (промотор). Однонуклеотидная
123 замена цитозина на тимин в позиции -889 промотора гена *IL1A* приводит к
124 изменению уровня его транскрипции и продукции соответствующего белка IL-
125 1a [2, 8]. По данным литературы, более высокий уровень экспрессии гена *IL1A*
126 показан у носителей ТТ генотипа [2, 9]. Аллельный полиморфизм гена может
127 быть связан с различной продукцией соответствующего белка. В проведённых
128 нами исследованиях установлена ассоциация аллельного полиморфизма
129 rs1800587 гена *IL1A* с риском развития саркоидоза лёгких у русского населения
130 Республике Карелия ($p < 0,001$). Среди больных саркоидозом лёгких, частота
131 встречаемости носителей Т аллеля и гомозиготного ТТ генотипа значимо выше
132 в сравнении с группой здоровых людей ($p < 0,001$). Однако в исследовании
133 других авторов показано, что среди населения Чехии, страдающих
134 саркоидозом, наиболее часто встречается СС генотип полиморфного маркера
135 rs1800587 гена *IL1A* по сравнению с контролем (60,0% против 44,2%, $p = 0,012$)
136 У носителей СС генотипа риск развития заболевания повышен в 1.9 раза (95%
137 CI 1.1–3.1) [8]. В то же время, у населения Дании не выявлена связь
138 полиморфного варианта rs1800587 гена *IL1A* с риском развития данного
139 заболевания [7].

140 Таким образом, результаты проведенных нами исследований
141 свидетельствуют о вовлечении аллельного полиморфизма rs1800587 гена *IL1A*
142 в патогенез саркоидоза лёгких у русского населения Республики Карелия.

143
144 Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств
145 федерального бюджета на выполнение государственного задания Карельского
146 научного центра Российской академии наук (тема FMEN-2022-0009).

147

148 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

149 Генетический фон организма может оказывать влияние на
150 восприимчивость к развитию саркоидоза лёгких. В сочетании с факторами

- 151 окружающей среды, а также в зависимости от этнической принадлежности,
152 это может объяснять расовые и географические различия в частоте и фенотипе
153 данного заболевания.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800857 гена *IL1A* в группе больных саркоидозом лёгких и в контрольной группе

Table 1. Distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variant rs1800857 in the group of patients with pulmonary sarcoidosis and in the control group

Показатель Parameter		Больные саркоидозом лёгких Patients with pulmonary sarcoidosis (n=122)	Контрольная группа Control group (n=130)	Критерий χ^2 Criterion χ^2
Аллели Alleles	С	86 (0,352)	170 (0,654)	45,750 (df=1, p<0,001)
	Т	158 (0,648)	90 (0,346)	
ГенотипыG enotypes	СС	15 (0,123)	56 (0,431)	41,783 (df=2, p<0,001)
	СТ	56 (0,459)	58 (0,446)	
	ТТ	51 (0,418)	16 (0,123)	

Примечание: n - число обследованных лиц. Данные представлены в виде абсолютных значений (относительная частота).

*Note: n - number of examined subjects. Data are presented as absolute values (relative frequency).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Малышева Ирина Евгеньевна (автор для переписки) – к.б.н, старший научный сотрудник лаборатории генетики; Институт биологии - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии наук" (ИБ КарНЦ РАН); 185910, Россия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; тел.: (8142)573107 (р.); факс: (8142)769810, e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Malysheva Irina Evgenyevna (Address for correspondence) - Cand. (PhD) of Biology, Senior Research Associate, laboratory of genetics; Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 185910, Russian Federation, Petrozavodsk, Pushkinskaya str., 11., Phone: 7 (8142) 573107, Phone/Fax: 7 (8142) 76-98-10, e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Топчиева Людмила Владимировна – к.б.н, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики; Институт биологии - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии наук"

Topchieva Ludmila Vladimirovna - Cand. (PhD) of Biology, Leading Research Associate, laboratory of genetics, Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Тихонович Элла Леонидовна – к.м.н., зав. отделением респираторной терапии; Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск.

Tikhonovich Ella Leonidovna - Cand. (PhD) of Medicine, head of Department of respiratory therapy, Republican Hospital named after. V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia

Блок 3. Метаданные статьи

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS1800857 ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1А (*IL1A*) В РАЗВИТИИ САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ (НА ПРИМЕРЕ ЖИТЕЛЕЙ КАРЕЛИИ)

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE GENETIC POLYMORPHISM RS1800857 OF THE INTERLEUKIN-1A (*IL1A*) GENE IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS (ON THE EXAMPLE OF RESIDENTS OF KARELIA)

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS1800857
SIGNIFICANCE OF RS1800857 POLYMORPHISM

Ключевые слова: воспаление, гранулёма, саркоидоз лёгких, цитокины, инфекционные агенты, полиморфизм генов, ген *IL1A*

Keywords: inflammation, granuloma, lung sarcoidosis, cytokines, infectious agents, gene polymorphism, *IL1A* gene

Краткие сообщения

Количество страниц текста – 6, количество таблиц – 1,

Дата поступления. 03.05.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи
1	Визель А.А., Гурылёва М.Э. Потенциальные инфекционные триггеры при саркоидозе // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4, № 4. С. 313-324.	A.A. Vizel., M.E. Gurileva. Potential Infectious Triggers in Sarcoidosis. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2002, vol. 4, no. 4, pp. 313-324. (In Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24109925
2	Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и Воспаление. 2005. Т. 4, № 2. С. 1-12.	Gromova A.JU., Simbirtsev A.S. Gene polymorphisms of interleukin-1 family cytokines. Cytokines and Inflammation, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 1-12. (In Russ.)	https://www.citokines.ru/2005/2/Art1.php
3	Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis Diagnostic Score: A Systematic Evaluation to Enhance the Diagnosis of Sarcoidosis. Chest. 2018, vol. 154, no. 5, pp. 1052-1060.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778660/ [doi: 10.1016/j.chest.2018.05.003

]
4	Chen E., Moller D. Etiologic role of infectious agents. Semin. Respir. Crit. Care Med, 2014, vol. 35, no. 3, pp. 285-295.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007081/ [doi: 10.1055/s-0034-1376859]
5	Costabel U., Ohshimo S., Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. Curr. Opin. Pulm. Med., 2008, vol. 14, no. 5, pp. 455-461.	-	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17696627 [doi: 10.1097/MCP.0b013e3283056a61]
6	Grunewald J. Genetics of sarcoidosis. Curr. Opin. Pulm. Med., 2008, vol. 14, pp. 434-439.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27885956/ [doi: 10.1097/MCP.0b013e3283043de7]

7	<p>Grutters J., Sato H., Pantelidis P., Ruven H., McGrath D., Wells A., van den Bosch J., Welsh K., du Bois R.</p> <p>Analysis of IL6 and IL1A gene polymorphisms in UK and Dutch patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2003, vol. 20, no. 1, pp. 20-27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737276/</p>	-	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737276/</p> <p>[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737276/]</p>
8	<p>Hutyrová B., Pantelidis P., Drábek J., Zůrková M., Kolek V., Lenhart K., Welsh K., Bois R., Petrek M.</p> <p>Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, vol. 165, no. 2, 148-151. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2106004</p>	-	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790645/</p> <p>[doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2106004]</p>

9	Khazim K., Azulay E., Kristal B., Cohen I. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. Immunol. Rev., 2018, vol. 281, no. 1, pp. 40-56. doi: 10.1111/imr.12620	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247999/ [doi: 10.1111/imr.12620]
10	Nishiwaki, T.; Yoneyama, H.; Eishi, Y.; Matsuo, N.; Tatsumi, K.; Kimura, H.; Kuriyama, T.; Matsushima, K. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. Am. J. Pathol. 2004, 165, 631–639. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63327-5	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15277236/ [doi: 10.1016/S0002-9440(10)63327-5]
11	Oswald-Richter K.A., Beachboard D.C, Zhan X., Gaskill C.F, Abraham	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092305/

	S., Jenkins C., Culver D.A., Drake W. <u>Multiple mycobacterial antigens are targets of the adaptive immune response in pulmonary sarcoidosis.</u> Respir. Res., 2010, vol. 11, no. 1, pp. 161. doi: 10.1186/1465-9921-11-161		[DOI: 10.1186/1465-9921-11-161]
12	Oswald-Richter K.A., Culver D.A., Hawkins C., Hajizadeh R., Abraham S., Shepherd B.E., Jenkins C.A., Judson M.A., Drake W.P. <u>Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis.</u> Infect. Immun., 2009. vol. 77, no. 9, pp. 3740-8. doi: 10.1128/IAI.00142-09	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103383/ [doi: 10.1128/IAI.00142-09]
13	Trevilatto P., Scarel-Caminaga R., Brito Junior R., Souza A., Sallum A., Line S. Polymorphisms in the IL-1a	-	https://doi.org/10.20396/bjos.v2i7.8641716

	and IL-1b genes are not associated with susceptibility to chronic periodontitis in a brazilian population. Braz. J. Oral Sci., 2003, vol. 2, no. 7, pp. 348-352. https://doi.org/10.20396/bjos.v2i7.8641716		[https://doi.org/10.20396/bjos.v2i7.8641716]
14	Vasakova M., Sterclova M., Kolesar L., Slavcev A., Skibova J., Striz I. Cytokine gene polymorphisms in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2010, vol. 27, no. 1, pp. 70-75.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21086908/ [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21086908/]
15	Yamaguchi T., Costabel U., McDowell A., Guzman J., Uchida K., Ohashi K., Eishi Y. Immunohistochemical Detection of Potential Microbial Antigens in Granulomas in the Diagnosis of	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134122/ [doi: 10.3390/jcm10050983]

	Sarcoidosis. J. Clin. Med. , 2021, vol. 10, no. 5, pp. 983. doi: 10.3390/jcm10050983		
--	--	--	--