

ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Старшинова А.А.¹, Малкова А.М.^{1,3}, Зинченко Ю.С.^{1,2},
Басанцова Н.Ю.^{1,2}, Павлова М.В.², Беляева Е.Н.^{2,4}, Лапин С.В.³,
Мазинг А.В.³, Суркова Е.А.³, Яблонский П.К.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Туберкулез является гранулематозным заболеванием, вызываемым *Mycobacterium tuberculosis* и характеризующимся образованием казеозных гранул в различных органах, преимущественно в легких. Известно, что *M. tuberculosis* может быть триггером развития аутоиммунного воспаления за счет возможной мимикрии белков бактерии с аутоантигенами. В последнее время активно обсуждается роль мезенхимального белка виментина в качестве аутоантигена при микобактериальных инфекциях. Целью исследования является определение аутоантител к различным модификациям виментина у пациентов с туберкулезом.

Исследование проводилось за период 2014-2017 гг. с включением 28 больных туберкулезом легких (группа I), 30 больных с неспецифическими заболеваниями легких (II группа): 15 – с гранулематозным полиангиитом и 15 – с различными альвеолитами. Контрольную группу составили здоровые субъекты (n = 40).

Концентрация антител к мутированному цитруллинированному виментину (анти-MCV) была измерена в сыворотке крови всех участников исследования с применением ELISA (ORGENTEC, Германия). Пациенты с повышенным уровнем анти-MCV были протестированы на наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-CCP) с применением ELISA (EUROIMMUN, Германия). Статистический анализ был проведен с использованием GraphPad Prism 6 (Graph Pad Software, США), Statistica 10 (Statsoft, США) с применением методов анализа непараметрических выборок Манна–Уитни и хи-квадрат, а также корреляционного анализа по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Концентрации антител к MCV были значительно выше у пациентов с туберкулезом (группа I, 60,7% случаев, 17/28) по сравнению с группой II и контрольной группой (23,6 и 25,0% случаев соответственно). Статистически значимой разницы между результатами уровня анти-MCV и анти-CCP в группе сравнения с контрольной группой обнаружено не было ($p = 0,18$).

Адрес для переписки:

Старшинова Анна Андреевна
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7/9.
Тел.: 8 (905) 204-38-61.
Факс: 8 (812) 579-25-73.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Address for correspondence:

Starshinova Anna A.
St. Petersburg State University
199034, Russian Federation, St. Petersburg,
Universitetskaya emb., 7/9.
Phone: 7 (905) 204-38-61.
Fax: 7 (812) 579-25-73.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Старшинова, А.М. Малкова, Ю.С. Зинченко, Н.Ю. Басанцова, М.В. Павлова, Е.Н. Беляева, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Е.А. Суркова, П.К. Яблонский «Характеристика аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом легких» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5. С. 911-918.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-911-918
© Старшинова А.А. и соавт., 2019

For citation:

A.A. Starshinova, A.M. Malkova, Yu.S. Zinchenko, N.Yu. Basantsova, M.V. Pavlova, E.N. Belyaeva, S.V. Lapin, A.V. Masing, E.A. Surkova, P.K. Yablonsky "Characteristics of autoimmune inflammation in the patients with lung tuberculosis", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 5, pp. 911-918.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-911-918
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-911-918

Высокий уровень анти-MCV антител у пациентов с туберкулезом легких отражает возможность развития аутоиммунного процесса в патогенезе заболевания. Измерение концентрации в плазме крови анти-MCV антител может иметь значение для коррекции назначаемой терапии, в особенности при назначении иммуносупрессивных и кортикостероидных гормональных лекарственных средств. Было показано, что наличие анти-CCP не характерно для заболеваний легких.

Ключевые слова: туберкулез, виментин, модифицированный цитруллинированный виментин, аутоантитела, анти-MCV

CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION IN THE PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

Starshinova A.A.^a, Malkova A.M.^a, Zinchenko Yu.S.^{a, b},
Basantsova N.Yu.^{a, b}, Pavlova M.V.^b, Belyaeva E.N.^{b, d}, Lapin S.V.^c,
Masing A.V.^c, Surkova E.A.^c, Yablonsky P.K.^{a, b}

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^d St. Petersburg City Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Tuberculosis is a granulomatous disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, being characterized by the development of caseous granulomas in various organs, mainly in lungs. *M. tuberculosis* is known to be a trigger for autoimmune inflammation, due to the possible mimicry of bacterial proteins as autoantigens. Recently, a significance of mesenchymal vimentin as an autoantigen in mycobacterial infections has been actively discussed. The aim of the present study was to determine autoantibodies for various vimentin modifications in the patients with tuberculosis.

The study was performed in 2014-2017 and included 28 patients with pulmonary tuberculosis (group I), 30 patients with nonspecific lung diseases (group II): 15 with granulomatous polyangiitis, and 15 with different alveolites. Control group consisted of healthy subjects (n = 40). Concentration of antibodies to mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) was measured using ELISA (ORGENTEC, Germany). The patients with elevated anti-MCV levels were tested for antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) using ELISA technique (EUROIMMUN, Germany). Statistical analysis was carried out using GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, USA), Statistica 10 (Statsoft, USA) using nonparametric analysis of samples with Mann-Whitney and Chi-square criteria, and Spearman method for correlation analysis. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The anti-MCV concentrations were significantly higher in patients with tuberculosis (group I, 60.7% of cases, 17/28) than in group II, and control group (23.6 and 25.0% of cases, respectively). No statistically significant differences were revealed between the results of anti-MVC and anti-CCP levels in comparison group with the control group ($p = 0.18$).

High levels of anti-MCV antibodies in the patients with pulmonary tuberculosis reflect an opportunity of developing autoimmune process in the disease pathogenesis. Measurement of plasma anti-MCV antibody concentrations may be important for correction of the therapy, especially upon administration of immunosuppressive and hormonal corticosteroid drugs. It has been shown that anti-CCP are not characteristic to the lung diseases.

Keywords: tuberculosis, vimentin, modified citrullinated vimentin, autoantibodies

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

Туберкулез (ТБ) является одним из гранулематозных заболеваний с известным этиологическим фактором. Связь туберкулеза легких с воз-

можным развитием аутоиммунного процесса остается малоизученным вопросом [1, 3].

В 1986 году Y. Shoenfeld высказал предположение, что среди всех триггерных факторов, приводящих к развитию аутоиммунных реакций, именно инфекционные факторы и непосредственно *M. tuberculosis* заслуживают наибольшего внимания, однако научных работ, посвященных клиническому и лабораторному изучению данного вопроса, по-прежнему недостаточно [6, 15]. В настоящее время имеются данные о возможной провоцирующей роли *M. tuberculosis* в развитии таких заболеваний, как саркоидоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, первичный билиарный цирроз печени и многие другие [5, 13, 16].

Одним из возможных механизмов развития аутоиммунной реакции на фоне туберкулезной инфекции является молекулярная мимикрия. Важная роль отводится белкам теплового шока (БТШ, heat-shock protein, HSP), в норме активирующимся при повышении температуры и других стрессовых воздействиях на клеточном уровне. БТШ существенно различаются у человека и микроорганизмов, что обеспечивает возможность возникновения перекрестной реактивности. Показано, что такие подтипы БТШ, как HSP65 и HSP70, могут влиять на дифференцировку Т-хелперов 1 и 2 типа, способствуя экспрессии костимулирующих молекул и молекул адгезии. Также нельзя исключить, что при персистенции *M. tuberculosis* в организме человека происходит значительное высвобождение провоспалительных цитокинов и более выраженная активация аутореактивных Т-клеток [3, 8].

При туберкулезе у пациентов нередко наблюдаются различные клинические симптомы, характерные для системных заболеваний [11]. К наиболее ярким примерам можно отнести ревматоид Понсе, реактивный неспецифический артрит, возникающий на фоне туберкулезной инфекции, при котором *M. tuberculosis* не выявляется непосредственно в ткани суставов. Чаще всего для пациентов, страдающих ТБ, характерен моноартрит, однако в редких случаях также регистрируются различные формы полиартрита. Помимо этого, у пациентов с активным туберкулезным процессом может выявляться увеит и узловатая эритема, также являющиеся характерными признаками системных заболеваний [6, 8].

Клинические наблюдения подтверждаются при проведении лабораторной диагностики. Аутоантитела, характерные для гранулематоза с полиангиитом и системной красной волчанки, в ряде исследований встречались у 40% пациентов с ТБ [5]. В некоторых исследованиях указывают на статистически значимое повышение концен-

траций в плазме крови антител к двухцепочечной ДНК (32% обследованных пациентов), антинуклеарных антител (38%), антител к рибонуклеопротеинам (15%), анти-SSA (64%) и анти-ACA-IgM антител (59%) у больных туберкулезом [7, 9]. В редких случаях регистрируются антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитела к бета-2-гликопротеиду (anti- β 2 GPI) и антикардиолипиновые антитела, однако результаты научных работ, связанные с ними, противоречивы и требуют дальнейших исследований [6, 8].

В последние несколько лет внимание исследователей привлекал аутоантиген виментин, филаментный белок мезенхимальных клеток. Группа Кристиана Эберхардта в 2017 году продемонстрировала повышение выработки интерферона гамма (IFN γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) моноцитами после инкубации с виментином, а также с реагентом Квейма (обработанной тканью селезенки, пораженной саркоидными гранулемами) [10], что связано с генотипом HLA-DRB1*03 и предрасположенностью к выработке повышенного уровня антител к виментину [2].

Виментин — пептид, который присутствует в клетках соединительной ткани и участвует в межклеточных взаимодействиях и функционировании иммунной системы [4]. Возникновение аутоантител к данному белку описано в патогенезе ревматоидного артрита, системной красной волчанки и многих других заболеваний соединительной ткани [16].

В 2007 году группа Wahlström описала возможные аутоантигены, связанные с молекулами HLA-DR в клетках бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом [15]. Также был продемонстрирован выраженный ответ Т-клеток бронхоальвеолярной жидкости на виментин и цитруллинированного виментина у пациентов с генотипом HLA DR-B1*0301 и остро протекающим заболеванием [2].

В современной литературе недостаточно данных об аутоиммунных нарушениях у больных туберкулезом, что послужило причиной данного исследования — определение уровня аутоантител к различным модификациям виментина у пациентов с туберкулезом легких и с другими неспецифическими гранулематозными заболеваниями легких.

Материалы и методы

Ретроспективно-проспективное сравнительное исследование было проведено за период с 2014 по 2017 год с набором пациентов на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ и СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

Лабораторная часть исследования проводилась в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний СПб ГМУ им. И.П. Павлова.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола № 34.2 от 19.01.2017) и Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 01-126 30.06.17). Все участники исследования подписали информированное согласие на обработку индивидуальных данных.

Согласно дизайну исследования, было включено 28 пациентов с бактериологически верифицированным туберкулезом легких (I группа), 30 больных с неспецифическими заболеваниями легких (II группа) (15 с гранулематозным полиангиитом и 15 с экзогенным аллергическим альвеолитом). Контрольная группа была представлена здоровыми добровольцами ($n = 40$), которые не имели хронических заболеваний, в том числе онкологических, контактов с больными туберкулезом; отмечалось отсутствие изменений по лабораторным показателям.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями исключения являлись: срок более 2 лет с выявления рентгенологических изменений в легких, прием иммуносупрессивной и противотуберкулезной терапии, проведение курса плазмафереза сроком менее 2 месяцев с момента включения, наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, опухолевых заболеваний, декомпенсированного сахарного диабета, аутоиммунной патологии.

Все пациенты прошли комплекс обследования, включавший клиническую оценку заболевания, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, лабораторные исследования крови, стандартный комплекс обследования на туберкулез, гистологическую верификацию изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах по показаниям (с применением чрезбронхиальной и видеоторакоскопической биопсии).

Диагноз «туберкулез легких» верифицировался на основании характерных рентгенологических изменений (лимфаденопатии средостения, очаговых и инфильтративных изменений с деструкцией или без нее); положительных результатов обследования на туберкулез (выявление в анализах мокроты *M. tuberculosis* (МВТ) и/или МТВ ДНК по данным молекулярно-генетических и бактериологических методов) [1].

В сыворотке всех включенных в исследование участников был определен уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (modified citrullinated vimentin, anti-MCV). Сыворотка пациентов с повышенным

уровнем anti-MCV была исследована на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (cyclic citrullinated peptide, anti-CCP) и цитруллинированному виментину (citrullinated vimentin, anti-Sa). Антитела к anti-MCV определялись с применением ELISA (ORGENTEC, Germany), к anti-CCP и anti-Sa – с применением ELISA (EUROIMMUN, Germany). Все измерения были выполнены с помощью планшетного ИФА-спектрофотометра BIO-ТЕК ELx800. Положительным результатом является обнаружение уровня указанных антител более 19,5 Ед/мл.

Статистические методы

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6 с использованием теста Манна–Уитни для непараметрических выборок, при значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Количественные данные рассчитывались в виде $M \pm SD$. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. Для определения взаимосвязи между признаками был использован корреляционный анализ Спирмена. Различия или показатели связи считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Результаты определения уровня anti-MCV и anti-CCP в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Согласно представленным в таблице 1 данным, у больных туберкулезом (I группа) был диагностирован в 60,7% (17/28), что достоверно чаще, чем в группе контроля (25,0%). У больных туберкулезом высокого уровня anti-CCP не было выявлено ни у одного пациента.

Результаты сравнения уровня anti-MCV у пациентов с туберкулезом (I), неспецифическими заболеваниями легких (II) и контрольной группой (III) представлены на рисунке 1.

Как представлено на рисунке 1, по уровню anti-MCV выявлены статистически значимые различия у больных туберкулезом и у здоровых лиц ($p = 0,0002$), а также у больных туберкулезом (I) и неспецифическими заболеваниями легких (II) ($p = 0,0003$). Статистически значимой разницы между результатами уровня anti-MCV во II группе и контрольной группе выявлено не было ($p = 0,17$).

В таблице 2 приведены результаты расчета чувствительности и специфичности определения anti-MCV в исследуемых группах. Из представленных в таблице 2 данных видно, что показатели диагностической значимости составляют 63,0 и 73,0%, соответственно, для туберкулеза

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИ-MCV В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1. RESULTS OF THE ANTI-MCV DETERMINATION IN THE STUDIED GROUPS

Исследуемые группы пациентов Group of patients	Данные по anti-MCV anti-MCV data		CI 95%	Данные по anti-CCP anti-CCP data		CI 95%
	Повышенный уровень High level n/%	Абсолютное значение Absolute value (M±m)		Повышенный уровень High level n/%	Абсолютное значение Absolute value (M±m)	
I группа (туберкулез) Group I (tuberculosis) n = 28	60,7* (17/28)	23,39±10,65	19,17-27,61	0 0/17	2,26±1,36	0,96-4,55
II группа (неспецифические заболевания легких) Group II (nonspecific lung diseases) n = 30	26,7 (8/30)	33,94±31,47	10,53-19,12	25 2/8	2,43±1,45	0,69-9,76
Здоровые лица (группа контроля) Healthy subjects (control group) n = 40	25,0 (10/40)	14,75±12,47	11,52-17,99	0 (0/10)	0,55±0,37	0,87-2,10

Примечание. * $p < 0,01$ – достоверные различия между значениями в группе II и III и IV группах.

Note. * $p < 0.01$, significant differences between the values in the II and III and IV groups.

и 44,4 и 57,7% – для неспецифических заболеваний легких.

Обсуждение

Согласно данным исследования, получены статистически значимые результаты по высоким показателям уровня антител к anti-MCV у больных с туберкулезом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0002$), что характерно для аутоиммунных процессов [6, 13]. В то же время не было выявлено повышения концентрации anti-CCP антител.

Вероятно, причиной появления аутоантител может являться молекулярная мимикрия, которая описана при хронической инфекции на фоне гиперреактивного иммунного ответа. Согласно литературным данным, возможным аутоантигеном является виментин [6, 8], что было выявлено в нашем исследовании. В качестве микобактериальных антигенов, участвующих в перекрестной реакции, могут быть белки теплового шока Mtb-HsP60, Mtb-HsP65, каталаза (mKatG) [13].

Наличие антител у больных туберкулезом может отражать возможную перекрестную реактивность иммунной системы против виментина и пептидов *M. tuberculosis*, что отмечалось во многих исследованиях по изучению роли микобактериальных антигенов при саркоидозе и возмож-

ной роли *M. tuberculosis* в качестве триггерного фактора [5, 12, 13].

Полученные данные позволяют предположить, что цитруллинирование виментина не играет важной роли в формировании им-

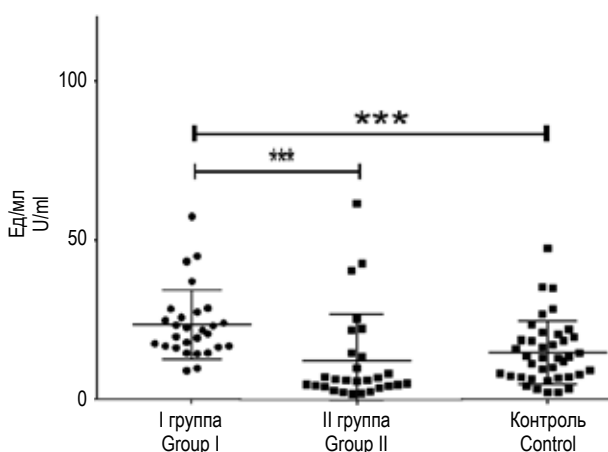


Рисунок 1. Уровень Anti-MCV в исследуемых группах

Примечание. *** $p < 0,0001$ – достоверные различия при сравнении результатов I, II группы и группы контроля.

Figure 1. Level of anti-MCV in the groups of patients with tuberculosis (I), nonspecific lung diseases (II) and healthy subjects (III)

Note. ***, $p < 0.0001$, significant differences in comparison with the results of I, II and control groups.

ТАБЛИЦА 2. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИ-MCV В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 2. SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF ANTI-MCV IN THE STUDIED GROUPS

Группы пациентов Group of patients	Значение Р точного критерия Фишера P value of Fisher test	Значение Р χ^2 с коррекцией Йейтса P χ^2 value with Yates's correction	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
I группа (туберкулез) Group I (tuberculosis) n = 28	0,0052	0,007	63,0%	73,0%
II группа (аутоиммунные неспецифические заболевания легких) Group II (autoimmune nonspecific lung diseases) n = 30	0,158	0,236	44,4%	57,7%

мунного ответа против этого белка, что также не может служить значимым диагностическим критерием. Диагностическая чувствительность и специфичность данных показателей для туберкулеза низкая. Однако выявление аутоиммунного компонента является значимым при ведении больных туберкулезом для коррекции лечения и назначения иммуносупрессивной терапии.

Заключение

В данном исследовании впервые были получены данные о концентрации в плазме крови аутоантител к виментину у больных туберкулезом легких.

Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину были обнаружены во всех исследованных группах, но для туберкулеза этот маркер имел большее значение, чем для других

заболеваний легких. При этом выявление анти-MCV антител не может служить диагностическим критерием для туберкулеза, так как они связаны с фундаментальными аспектами патогенеза данного заболевания. Однако наличие аутоиммунного компонента является значимым для коррекции терапии данных пациентов и повышение уровня анти-MCV антител может служить маркером для назначения иммуносупрессивной и кортикостероидной терапии.

Впервые было показано, что антитела к цитруллинированному циклическому пептидам не значимы в патогенезе туберкулеза и других исследуемых заболеваний легких (гранулематоз с полиангиитом, альвеолиты). Отсутствие анти-ССР позволяет предположить, что цитруллинирование виментина не является ключевым фактором в формировании аутоиммунного ответа к данному пептиду.

Список литературы / References

1. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с. [Phthiisiatry. National clinical guidelines / ed. P.K. Yablonsky]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 240 p.
2. Arango M., Perricone C., Kivity S., Cipriano E., Ceccarelli F., Valesini G., Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol. Res.*, 2017, Vol. 65, no. 1, pp. 82-98.
3. Ang S.C., Moscovic E.A. Cross-reactive and species specific *Mycobacterium tuberculosis* antigens in the immunoprofile of Schaumann bodies: a major clue to the etiology of sarcoidosis. *Histol. Histopathol.*, 1996, Vol. 11, no. 1, pp. 125-134.
4. Cain H., Kraus B. Immunofluorescence microscopic demonstration of vimentin filaments in asteroid bodies of sarcoidosis. A comparison with electron microscopic findings. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1983, Vol. 42, no. 2, pp. 213-226.
5. Chen E.S., Wahlström J., Song Z., Willett M.H., Wikén M., Yung R.C., West E.E., McDyer J.F., Zhang Y., Eklund A., Grunewald J., Moller D.R. T Cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 12, pp. 8784-8796.
6. Elkington P., Tebruegge M., Mansour S. Tuberculosis: an infection-initiated autoimmune disease? *Trends Immunol.*, 2016, Vol. 37, no. 12, pp. 815-818.

7. Elkayam O., Caspi D., Lidgi M., Segal R. Auto-antibody profiles in patients with active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2007, Vol. 11, no. 3, pp. 306-310.
8. Ribeiro F.M., Goldenberg T. Mycobacteria and autoimmunity. *Lupus*, 2015, Vol. 24, pp. 374-381.
9. Fagan E.A., Moore-Gillon J.C., Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies. *J. Med.*, 1983, Vol. 308, pp. 572-575.
10. Musaelyan A., Lapin S., Nazarov V., Tkachenko O., Gilburd B., Mazing A., Mikhailova L., Shoenfeld Y. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.*, 2018, Vol. 17, no. 9, pp. 926-934.
11. Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Granulomatous lung diseases. *Pulmonology*, 2017, Vol. 27, no. 2, pp. 250-261.
12. Scadding JG. *Mycobacterium tuberculosis* in the aetiology of sarcoidosis. *BMJ*, 1960, Vol. 2, pp. 1617-1623.
13. Sester M., Kampmann B. What defines latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients with autoimmune diseases? *Thorax*, 2016, Vol. 71, pp. 64-72.
14. Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. *Mycobacterium tuberculosis*, autoimmunity, and vitamin D. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.*, 2010, Vol. 38, pp. 169-177.
15. Shoenfeld Y., Vilner Y., Coates A.R.M., Rauch J., Lavie G., Shaul D., Pinkhas J. Monoclonal anti-tuberculosis antibodies react with DNA, and monoclonal anti-DNA autoantibodies react with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Exp. Immunol.*, 1986, Vol. 66, pp. 255-261.
16. Valesini G., Gerardi M.C., Iannuccelli C., Pacucci V.A., Pendolino M., Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2015, Vol. 14, no. 6, pp. 490-497.

Авторы:

Старшинова А.А. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Малкова А.М. — младший научный сотрудник лаборатории аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Зинченко Ю.С. — младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Басанцова Н.Ю. — младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Павлова М.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Беляева Е.Н. — к.м.н., младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; заведующая отделением СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Starshinova A.A., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Autoimmunity Mosaics Laboratory, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Malkova A.M., Junior Research Associate, Autoimmunity Mosaics Laboratory, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Zinchenko Yu.S., Junior Research Associate, Autoimmunity Mosaics Laboratory, St. Petersburg State University; Junior Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Basantsova N.Yu., Junior Research Associate, Autoimmunity Mosaics Laboratory, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University; Junior Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Pavlova M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Head of Phthisiopulmonology, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Belyaeva E.N., PhD (Medicine), Junior Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; Head of Department, St. Petersburg City Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

Лапин С.В. — к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр Министерства здравоохранения РФ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Lapin S.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory for Autoimmune Diagnostics at the Research Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Мазинг А.В. — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, Научно-методический центр Министерства здравоохранения РФ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Mazing A.V., Leading Research Associate, Laboratory for Autoimmune Diagnostics at the Research Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Суркова Е.А. — старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр Министерства здравоохранения РФ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Surkova E.A., Senior Research Associate, Laboratory for Autoimmune Diagnostics at the Research Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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

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

Поступила 10.02.2019
Отправлена на доработку 07.03.2019
Принята к печати 09.10.2019

Received 10.02.2019
Revision received 07.03.2019
Accepted 09.10.2019