

О ВОЗМОЖНОЙ АУТОИММУННОЙ ПРИРОДЕ САРКОИДОЗА: КАКИЕ АУТОАНТИГЕНЫ ВОВЛЕЧЕНЫ И ПОЧЕМУ?

Г. А. Ершов¹, Л. П. Чурилов^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, г. Санкт-Петербург, Россия

ABOUT THE PROBABLE AUTOIMMUNE ORIGIN OF SARCOIDOSIS: WHICH AUTOANTIGENS ARE INVOLVED AND WHY?

G. A. Ershov¹, L. P. Churilov^{1, 2}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Саркоидоз (болезнь Бенье–Бека–Шаумана) — полисистемное гранулематозное заболевание с гетерогенным клиническим течением, характеризующееся образованием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул, накоплением в очагах продуктивного воспаления CD4⁺ Т-лимфоцитов и Th1/Th17-зависимым иммунным ответом. Ключевое звено патогенеза болезни до сих пор остается неизвестным, однако многочисленные исследования склоняют рассматривать этот недуг как иммунопатологическое и связанное с аутоиммунными факторами заболевание. Рассматриваются коморбидность саркоидоза и аутоиммунных болезней, связь предрасположенности к саркоидозу с определенными особенностями гаплотипа главного комплекса гистосовместимости, возможные аутоантигены (в частности — виментин), спектр регистрируемых при саркоидозе аутоантител. Приведены сведения о перекрестных иммунных реакциях с микробными антигенами, провоцирующих аутоиммунитет при саркоидозе. Рассматривается роль внешних факторов в его этиологии, включая значение адьювантов и подобных им факторов (библ.: 50 ист.).

Ключевые слова: адьюванты, аутоантигены, аутоантитела, аутоиммунные заболевания, виментин, микобактерии, пропионовокислые бактерии, саркоидоз.

Саркоидоз — полисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии с гетерогенным клиническим течением, характеризующееся образованием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул, аккумуляцией CD4⁺ Т-лимфоцитов и Th1-, а также Th17-зависимым иммунным ответом.

Саркоидоз нередко сочетается с другими, аутоиммунными болезнями — особенно часто ему сопутствуют аутоиммунный тиреоидит Хасимото, синдром Шегрена и ревматологические аутоиммунные поражения [1–2]. Как и для многих аутоиммунных болезней, предрасположенность к саркоидозу связана с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости (HLA). Так, при остром саркоидозе это HLA-DRB1*0301, при рецидивирующем течении заболевания — HLA-DQB1*0201, DRB1*0301, при хроническом активном саркоидозе — HLA-DQB1*0602, DRB1*150101, при внелегочных формах — HLA-DRB1*11, HLA-DR3, при синдроме Лефгрена — HLA-DRB-03 (у европеоидов) или HLA-B51(у китайцев) [2]. С патофизиологической точки зрения саркоидоз можно рассматривать как нарушение Th1/Th17-равновесия, которое приводит к поражению многих органов [3]. Т-хелперы 1-го и 17-го подтипов являются основными Т-лимфоцитами, участвующими в иммунопатогенезе саркоидоза. Некоторые работы свидетельствуют об определенной роли Т-супрессоров в иммунопатогенезе саркоидоза: функциональные тесты, при которых изучались Т-супрессоры больных саркоидозом, показали у них пониженную способность этих клеток подавлять продукцию IFN-γ и TNF-α эффекторными Т-лимфоцитами [4]. Но на данный момент спорным является вопрос о содержании Т-супрес-

Abstract. Sarcoidosis is a multiorgan granulomatous disorder with a variable clinical course characterized by non-necrotizing granulomatous inflammation, and accumulation of CD4⁺ T cells at the sites of disease. The T-cell profile in sarcoidosis bronchoalveolar lavage cells is biased towards Th1 and Th17 cytokines. The main trigger of the disease is still unknown, but numerous studies tend to treat this disease as auto-aggressive one. The article discusses the comorbidity of sarcoidosis and autoimmune diseases, the relationship of predisposition to sarcoidosis with certain features of the haplotype of the main histocompatibility complex, possible autoantigens in this illness (in particular, vimentin), and the spectrum of autoantibodies registered in sarcoidosis. Information on cross-immune reactions with microbial antigens provoking autoimmunity in sarcoidosis is given. The role of external factors in its etiology is considered, including the importance of adjuvants and similar agents (bibliography: 50 refs).

Key words: adjuvants, autoantibodies, autoantigens, autoimmunity, Micobacteria, Propionibacteria, sarcoidosis, vimentin.

с — HLA-DQB1*0602, DRB1*150101, при внелегочных формах — HLA-DRB1*11, HLA-DR3, при синдроме Лефгрена — HLA-DRB-03 (у европеоидов) или HLA-B51(у китайцев) [2]. С патофизиологической точки зрения саркоидоз можно рассматривать как нарушение Th1/Th17-равновесия, которое приводит к поражению многих органов [3]. Т-хелперы 1-го и 17-го подтипов являются основными Т-лимфоцитами, участвующими в иммунопатогенезе саркоидоза. Некоторые работы свидетельствуют об определенной роли Т-супрессоров в иммунопатогенезе саркоидоза: функциональные тесты, при которых изучались Т-супрессоры больных саркоидозом, показали у них пониженную способность этих клеток подавлять продукцию IFN-γ и TNF-α эффекторными Т-лимфоцитами [4]. Но на данный момент спорным является вопрос о содержании Т-супрес-

соров в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и в крови пациентов с саркоидозом [5–6].

Примечательно, что недавние исследования показали измененное соотношение Т-супрессоров и Т-хелперов-17 при многих иммуноопосредованных заболеваниях, включая аутоиммунный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника и системную красную волчанку [7–9]. Hui Huang и др. обнаружили повышенное соотношение Т-супрессоров/Т-хелперы-17 в периферической крови и жидкости БАЛ у больных с активным саркоидозом [10].

Кодируемые генами системы HLA, молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса антиген-презентирующих клеток у пациентов с саркоидозом содержат аутоантиген, который распознается Т-клеточным рецептором отвечающих на него Т-лимфоцитов, что приводит к клональной экспансии последних [11]. Пептиды, расположенные в борозде молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, могут быть самостоятельными аутоантигенами или же становиться неоантигенами после модификаций в организме [12]. Интересно, что большинство пептидов, расположенных в борозде молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, образуются из белков, распространенных в организме повсеместно: β -актина, гемоглобина, макроглобулина или виментина.

Виментин — белок промежуточных филаментов клеточного цитоскелета тканей мезодермального происхождения. При агрегации этих филаментов в результате клеточной дегенерации виментин может входить в состав телец внутриклеточного гиалина. Пептиды, полученные из виментина, могут служить в качестве аутоантигенов и активировать Т-лимфоциты больных саркоидозом [13]. Также достоверно известно, что виментин является основным аутоантигеном получаемого из лимфоузлов больных реагента Квейма, который вызывает иммунный ответ (гиперергическую реакцию замедленного типа) у всех пациентов, больных саркоидозом [14], что лежит в основе кожной аллергопробы на саркоидоз, известной с 1941 г. как реакция Квейма–Никерсона. При этом данная реакция не наблюдается у здоровых волонтеров или больных туберкулезом либо красной волчанкой [15].

Виментин, особенно — цитруллинсодержащий, т. е. присоединивший в процессе карбамоилирования остаток мочевины к аргинину и приобретший аминокислоту цитруллин, не используемую в норме для синтеза белка у человека, ранее был отмечен в качестве основного аутоантигена при ревматоидном артрите, люпус-нефрите, фосфолипидном синдроме, идиопатическом пневмофиброзе, неспецифической интерстициальной пневмонии, экспериментальном аутоиммунном миокардите [16–19]. Еще в 1984 г. было обнаружено, что аутоантитела к двуспиральной ДНК при системной красной вол-

чанке способны взаимодействовать и с виментином [20]. Виментин цитруллинируется ферментами пептидил-аргинин-деиминазами в легких, этому способствуют курение и высокий уровень мочевины в крови. Но вопреки ожиданиям микроорганизмы, например *Porphyromonas sp.*, способные синтезировать данный фермент, ни при аутоиммунном ревматоидном артрите, ни при саркоидозе не были представлены в БАЛ пациентов в сколько-нибудь избыточном количестве относительно здоровых индивидов [21]. Более того, и курение для саркоидоза (в отличие от ревматоидного артрита и некоторых других аутоиммунных болезней) по данным эпидемиологических исследований выглядит, скорее, как антириск-фактор [22].

Некоторые авторы предполагают наличие молекулярной мимикрии, когда виментин напоминает молекулярную структуру микробного антигена [23] (возможно, mKatG — каталаза-пероксидазного белка микобактерий туберкулеза, который, согласно [2], обнаруживается в гранулемах саркоидоза более чем в половине случаев). При этом «античужие» реактивные Т-клетки могут перекрестно реагировать на виментин как аутоантиген. Другие кандидаты на роль перекрестно реагирующих антигенов при саркоидозе — белки теплового шока микобактерий Mtb-HSP70, Mtb-HSP65 и Mtb-HSP16, имеющие пептиды, сходные с человеческими шаперонами. Предполагается, что в зависимости от генетически детерминированной индивидуальной иммунореактивности у различных индивидов перекрестная реакция микобактериальных и собственных белков теплового шока может провоцировать хронический саркоидоз, синдром Лефгре-на и даже... туберкулез [24]. Еще один возможный провокатор саркоидозного воспаления (особенно кожи) — пропионовокислые бактерии угрей, которые могут у предрасположенных индивидов вызывать гиперергические реакции [25].

Аутоантигенность может быть обусловлена неправильной посттрансляционной модификацией белков и/или аномалией их высших структур. Очень важно, что многие белки обладают альтернативным сплайсингом. С одного гена в разных условиях можно получить разные редакции транскриптов, в том числе такие, к продуктам трансляции которых не толерантны лимфоциты индивида: когда эти лимфоциты созрели, этой редакции транскрипта еще не было. Примером служит тироглобулин, редакция транскрипта которого зависит от содержания йода в пище [26]. Генетически или эпигенетически обусловленная вариация структуры этих белков приводит к увеличению встречаемости потенциальных аутоантигенов. При исследовании сыворотки больных идиопатическим легочным фиброзом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией и неспецифической интерстициальной пневмонией, ассоциированной

с полимиозитом/дерматомиозитом, в ряде случаев были продемонстрированы антитела против фрагмента виментина, полученного путем протеолиза каспазой-3 [27]. Сообщалось и об ассоциированном с апоптозом протеолизе виментина в эпителиальных опухолевых клетках предстательной железы человека, причем было продемонстрировано, что виментин подвергается ограниченному протеолизу в апоптотических тельцах, как это наблюдается в случае цитокератина [28]. Кроме того, интактный виментин и некоторые его протеолитические фрагменты соответствуют убиквитинированным полипептидам, которые образуются в процессе апоптоза [29]. Задержка клиренса апоптотических телец наблюдается при ряде системных аутоиммунных болезней с неорганоспецифическими аутоантителами к их компонентам [30]. Предположительно посттрансляционные модификации виментина в процессе апоптоза могут быть основным механизмом образования антител.

Помимо выраженного иммунного ответа на виментин Т-лимфоциты легких и крови больных саркоидозом реагировали на другие потенциальные аутоантигены: пептиды из состава лизил-тРНК-синтетазы и АТФ-синтазы [13]. Лизил-тРНК-синтетазы принадлежат к семейству ферментов, состоящих из 20 различных аминоксил-тРНК-синтетаз, каждая из которых отвечает за связывание конкретной аминокислоты с соответствующей т-РНК. Аутоантитела к ферментам этой группы наблюдаются у пациентов, страдающих полимиозитом и дерматомиозитом [30–31], а также у больных с сопутствующим интерстициальным заболеванием легких [32].

АТФ-синтазы — хорошо известный аутоантиген при аутоиммунном гастрите. Сывороточные антитела к АТФ-синтазе также присутствуют при целиакии [31, 33].

Наличие антиганглиозидных антител зарегистрировано при различных аутоиммунных периферических нейропатиях, таких как: синдром Гийена-Барре (GBS), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия, синдром Миллер Фишера, нейропатия, обусловленная моноклональной гаммапатией, а также при ряде других идиопатических нейропатий [30, 34]. В 2013 г. Н. Chatani и др. [35] сообщили о первом случае обнаружения у пациента с нейросаркоидозом антиганглиозидных аутоантител (это были анти-N-ацетилгалактозамин-GD1a-антитела класса IgG).

Шведские авторы сообщали о наличии в БАЛ и сыворотке больных саркоидозом таких потенциальных аутоантигенов, как белок цинковых пальцев ZNF688, митохондриальный рибосомальный протеин MRP-PL43, а также о присутствии в сыворотках больных этим недугом аутоантител к белку-активатору АДФ-рибозилирующей ГТФазы ARFGAP1 и к коактиватору ядерного рецеп-

тора NCOA2. В качестве возможного аутоантигена саркоидоза ими рассматривался также сывороточный амилоид А (SAA), способный содействовать формированию гранулем [36–37]. При саркоидозе (в том числе и не сочетанном со смешанным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани) отмечалось появление аутоантител к рибонуклеопротеиду U1RNP [2].

В последние годы саркоидоз глаз регистрируют все чаще, что, несомненно, связано с улучшением его диагностики. Частота поражения глаз при саркоидозе, по данным разных авторов, составляет от 5 до 69% (3–4-е место среди органов-мишеней после лимфоидных органов и легких наряду с кожей). Проявления саркоидоза глаз многообразны, наиболее часто, как и при иммунокомплексной патологии, страдает сосудистый тракт, особенно передний отдел — радужка, цилиарное тело. Поражение заднего отдела глаза протекает в виде гранулематозного увеита, витреита, перифлебита [36]. Несколько кандидатов-аутоантигенов, которые были обнаружены у мышей с экспериментальным аутоиммунным увеоретинитом методом вестерн-блоттинга, были идентифицированы с помощью масс-спектрометрии как β-актин, эстераза D, тубулин β-2, креатинкиназа мозгового типа и др. У 38,4% больных саркоидозом с увеитом были обнаружены аутоантитела против креатинкиназы мозгового типа, а аутоантитела против эстеразы D присутствовали в 17,6% [39].

Используя иммуноферментный анализ, направленный на обнаружение рекомбинантных человеческих белков теплового шока с молекулярной массой 70 кДа, экспрессирующихся клетками в неблагоприятных условиях, антитела к ним зарегистрировали у больных, страдающих некоторыми воспалительными заболеваниями глаз: болезнями Бехчета, Фогта-Коянаги-Харада, а также саркоидозом. Встречаемость аутоантител против белков теплового шока у больных саркоидозом относительно здоровой контрольной группы была значительно выше: 43,2% против 26,9 [40]. Кроме того, у больных саркоидозом с панувеитом был обнаружен высокий титр аутоантител против антигена сосудистой оболочки глаза с кольцевыми вьющимися доменами и анкириновыми повторами — UACA (у 21,1% обследуемых), причем это не было характерно для здоровой контрольной группы [41].

В сыворотке у 6 из 13 пациентов, больных саркоидозом, были обнаружены аутоантитела против DEK-онкопротеина, которые у здоровых людей не прослеживаются [42]. Они образуются в сочетании с различными воспалительными процессами, многие из которых ассоциируются с образованием гранулем и/или преимущественной Th1-продукцией цитокинов. Анти-DEK-антитела могут быть маркером для подгруппы аутоиммунных заболеваний, связанных с продукцией избытка γ-интерферона,

так как помимо саркоидоза данные аутоантитела наблюдаются также при ювенильном ревматоидном артрите, системной красной волчанке, полимиозите и системном склерозе.

У пациентов с саркоидозом сообщалось о случаях тубулоинтерстициального нефрита, при котором наблюдался повышенный уровень антител к антигенам базальных мембран почечных клубочков, перекрестно реагирующих с антигенами базальных мембран легких [43].

Саркоидоз поражает кожу, легкие и глаза, что всегда заставляло предполагать участие каких-то аэрополлютантов в его этиологии. Аутоиммунитету при саркоидозе может способствовать действие многих внешних факторов, в особенности экзогенных и эндогенных адъювантов и иммуностимуляторов, в том числе связанных с микробиотой или ятрогенными (или профессиональными) воздействиями [2, 30, 44–46]. Описаны случаи саркоидоза и сходных с ним поражений, связанные с контактом с адъювантоподобными агентами, в частности — силиконами протезов, металлами (алюминиевая пыль, бериллий, цирконий, титан, ртуть зубных пломб), вакцинами [2, 30, 46]. Саркоидоз несколько чаще встречается у сельскохозяйственных рабочих, пожарных, строителей (особенно занятых разборкой зданий и демонтажем алюминиевых конструкций), металлостроителей, автомобилистов, военных моряков, школьных учителей, а также у работников здравоохранения.

Среди факторов риска — пыльца растений, продукты птицеводства, растворители, пестициды, кремниевые частицы. Если в целом некурящие болеют легочным саркоидозом несколько чаще курящих (у курящих легочные макрофаги и иммуномодулирующий эффект никотина препятствуют Т-лимфоцитарной инфильтрации), то его внелегочные проявления, наоборот, чаще отмечаются у курящих [2]. Заболеваемость туберкулезом и саркоидозом в мире изменялась в XX в. реципрокно во всех странах, где была введена противотуберкулезная вакцинация, что можно увязать с адъювантоподобным действием вакцины БЦЖ [46].

Возможно, туберкулез и саркоидоз — различные проявления ответа находящейся соответственно в ослабленном либо стимулированном состоянии иммунной системы на сходные агенты (микобактерии?) [47–49]. Вероятно, это связано с адъювантоподобным действием компонентов микобактерий и/или разным состоянием обмена витамина D при туберкулезном или саркоидозном granulomatous воспалении.

И. В. Беляева и др., обследовав 16 больных саркоидозом и проведя сравнение данных обследования со среднепопуляционными показателями, обнаружили при саркоидозе в 1/3 случаев повышение титра аутоантител к двуспиральной ДНК, а в 2/3 наблюдений — аутоантител к мембранному антигену клеток слизистой желудка Gam-02, что, в отличие от туберкулеза, сопровождалось увеличением уровня 1,25-дигидроксивитамина D в крови и понижением уровня 25-моногидроксивитамина D [50].

При исследовании микробиоты жидкости БАЛ пациентов с саркоидозом, ревматоидным артритом и здоровых волонтеров, использованных в качестве контрольной группы, была отмечена интересная тенденция: микробиота БАЛ пациентов с ревматоидным артритом была значительно беднее и однообразнее относительно участников контрольной группы, но схожа с БАЛ больных с саркоидозом [21]. Большинство бактериальных клад, недостаточно представленных в БАЛ больных ревматоидным артритом, по сравнению со здоровыми субъектами также показали значительное снижение или отсутствовали в образцах пациентов с саркоидозом, включая семейства *Burkholderiaceae*, *Actinomycetaceae* и *Spirochaetaceae* и роды *Actinomyces*, *Treponema* и *Porphyromonas*.

Таким образом, аутоиммунные звенья патогенеза саркоидоза не выяснены, но подозрения о роли аутоиммунитета в его развитии имеют некоторые основания. Ряд авторов даже расценивают их как смену парадигмы в учении о саркоидозе [51]. Определенный интерес может представить изучение состава иммунных комплексов при саркоидозе: как образуемых с антигенами-кандидатами плазмой больных *in vitro*, так и обнаруживаемых у пациентов *in vivo*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Malli F., Bargiota A., Theodoridou K., Florou Z., Bardaka F., Koukoulis G. N., Gourgoulis K. I., Daniil Z. Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis? *Hormones (Athens)*. 2012; 11: 436–43.
- Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J. J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *Isr. Med. Assoc. J.* 2016; 18 (3–4): 197–202.
- Mortaz E., Rezayat F., Amani D., Kiani A., Garssen J., Adcock I. M., Velayati A. The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *Iran. J. Allergy Asthma. Immunol.* 2016; 15 (4): 334–9.
- Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Parizot C., Taflin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., Nakahata T., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochoff G., Sakaguchi S. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009; 30 (6): 899–911.
- Miyara M., Amoura Z., Parizot C., Badoual C., Dorgham K., Trad S., Kam-bouchner M., Valeyre D., Chapelon-Abrie C., Debré P., Piette J. C., Gorochoff G. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (2): 359–70.

6. Kamphuis L. S., van Zelm M. C., Lam K. H., Rimmelzwaan G. F., Baarsma G. S., Dik W. A., Thio H. B., van Daele P. L., van Velthoven M. E., Batstra M. R., van Hagen P. M., van Laar J. A. Perigranuloma Localization and Abnormal Maturation of B Cells, Emerging Key Players in Sarcoidosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 406–16.
7. Zhang L., Yang X. Q., Cheng J., Hui R. S., Gao T. W. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin. Immunol.* 2010; 135 (1): 108–17.
8. Eastaff-Leung N., Mabarrack N., Barbour A., Cummins A., Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (1): 80–9.
9. Ma J., Yu J., Tao X., Cai L., Wang J., Zheng S. G. The imbalance between regulatory and IL-17-secreting CD4+ T cells in lupus patients. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29 (11): 1251–8.
10. Huang H., Lu Z., Jiang C., Liu J., Wang Y., Xu Z. Imbalance between Th17 and Regulatory T-Cells in Sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (11): 21463–73.
11. Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M., Rivera N. V., Vezzi F., Lötstedt B., Olsen R. A., Sylwan L., Lundin S., Käller M., Sandalova T., Ahlgren K. M., Wahlström J., Achour A., Ronninger M., Eklund A. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 898–909.
12. Wahlström J., Dengjel J., Persson B., Duyar H., Rammensee H. G., Stevanović S., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 3576–82.
13. Wahlstrom J., Dengjel J., Winqvist O., Targoff I., Persson B., Duyar H., Rammensee H. G., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis. *Clin. Immunol.* 2009; 133: 353–63.
14. Eberhardt C., Thillai M., Parker R., Siddiqui N., Potiphar L., Goldin R., Timms J. F., Wells A. U., Kon O. M., Wickremasinghe M., Mitchell D., Weeks M. E., Lalvani A. Proteomic analysis of Kveim Reagent identifies targets of cellular immunity in sarcoidosis. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170285.
15. Kveim M. A. En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boecks sarcoid. En foreløpig meddelelse. *Nordisk. Medicin.* (Stockholm) 1941; 9: 169–72.
16. Watad A., Amital H., Balbir-Gurman A., eds. ACPAs Are Much More Than Diagnostic Autoantibodies. *Rambam Maimonides Medical Journal.* 2016; 7 (4): e0028.
17. Davidson A. Autoimmunity to vimentin and lupus nephritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014; 66 (12): 3251–4.
18. Dalmády S., Kiss M., Képiró L., Kovács L., Sonkodi G., Kemény L., Gyulai R. Higher Levels of Autoantibodies Targeting Mutated Citrullinated Vimentin in Patients with Psoriatic Arthritis Than in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013; 2013: 474028.
19. Sato Y., Matsumori A., Sasayama S. Autoantibodies against vimentin in a murine model of myocarditis. *Autoimmunity.* 1994; 18 (2): 145–8.
20. André-Schwartz J., Datta S. K., Shoenfeld Y., Isenberg D. A., Stollar B. D., Schwartz R. S. Binding of cytoskeletal proteins by monoclonal anti-DNA lupus autoantibodies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1984; 31: 261–71.
21. Scher J. U., Joshua V., Artacho A., Abdollahi-Roodsaz S., Öckinger J., Kullberg S., Sköld M., Eklund A., Grunewald J., Clemente J. C., Ubeda C., Segal L. N., Catrina A. I. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome.* 2016; 4: 60.
22. Gomes J. P., Watad A., Shoenfeld Y. Nicotine and Autoimmunity: the Lotus' Flower in Tobacco. *Pharmacol. Res.* 2017; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.10.005
23. Tchernev G., Ananiev J., Cardoso J., Wollina U., Verma S. B., Patterson J. W., Dourmishev L. A., Tronnier M., Okamoto H., Mizuno K., Kanazawa N., Gulubova M., Manolova I., Salaro C. Sarcoidosis and molecular mimicry — important etiopathogenetic aspects: current state and future directions. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2012; 124: 227.
24. Dubaniewicz A., Kampfer S., Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh).* 2006; 86: 60–7.
25. Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by Propionibacterium acnes. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 935289.
26. Xiao Feng Yang. Alternative splicing, autoimmunity and inflammation. *Chin. J. Pathophysiol.* 2006; 22 (13): 95.
27. Yang Y., Fujita J., Bandoh S., Ohtsuki Y., Yamadori I., Yoshinouchi T., Ishida T. Detection of antivimentin antibody in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 128: 169–74.
28. Prasad S. C., Thraves P. J., Kuettel M. R., Srinivasarao G. Y., Dritschilo A., Soldatenkov V. A. Apoptosis-associated proteolysis of vimentin in human prostate epithelial tumor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 249 (2): 332–8.
29. Soldatenkov V. A., Prasad S., Voloshin Y., Dritschilo A. Sodium butyrate induces apoptosis and accumulation of ubiquitinated proteins in human breast carcinoma cells. *Cell Death Differ.* 1998; 5: 307–12.
30. Шенфельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017. 436. [Shoenfeld Y., Meroni P. L., Churilov L. P., eds. Guide in autoimmune diseases for general medical practice, Saint Petersburg: Medkniga-ELBI; 2017. 436. (In Russian)]
31. Love L. A., Leff R. L., Fraser D. D., Targoff I. N., Dalakas M., Plotz P. H., Miller F. W. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70: 360–74.
32. Schnabel A., Hellmich B., Gross W. L. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005; 7: 99–105
33. Stulík J., Hernychová L., Porkertová S., Pozler O., Tucková L., Sánchez D., Bu-res J. Identification of new celiac disease autoantigens using proteomic analysis. *Proteomics.* 2003; 3: 951–6.
34. Tatsumoto M., Odaka M., Koga M., Hirata K., Yuki N. Clinical features of neuropathies in a group of patients associated with anti-GalNAC-GD1a antibody. *Clin. Neurol.* 2004; 44: 508–12.
35. Chatani H., Tanaka M., Nagata T., Kusunoki S. Guillain-Barré syndrome-like-onset neurosarcoidosis positive for immunoglobulin G anti-N-acetylgalactosaminyl-GD1a antibody. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21 (1): 170–2.
36. Haggmark A., Hamsten C., Wiklundh E., Lindskog C., Mattsson C., Andersson E., Lundberg I. E., Grönlund H., Schwenk J. M., Eklund A., Grunewald J., Nilsson P. Proteomic profiling reveals autoimmune targets in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: 574–83.
37. Eklund K. K., Niemi K., Kovanen P. T. Immune functions of serum amyloid A. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32: 335–48.
38. Тезева А. С., Самойлов А. Н. Саркоидоз глаз в мировой практике, история изучения. *Казанский медицинский журнал.* 2012; 93 (6): 948–53. [Tezeva A. S., Samoylov A. N. Ocular sarcoidosis in world practice, the history of the study. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2012; 93 (6): 948–53. (In Russian)]
39. Okunuki Y., Usui Y., Kezuka T., Hattori T., Masuko K., Nakamura H., Yudoh K., Goto H., Usui M., Nishioka K., Kato T.,

- Takeuchi M.* Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain-type creatine kinase as novel autoantigens. *Mol. Vis.* 2008; 14: 1094–104.
40. *De Smet M. D., Ramadan A.* Circulating antibodies to inducible heat shock protein 70 in patients with uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2001; 9: 85–92.
41. *Yamada K., Senju S., Nakatsura T., Murata Y., Ishihara M., Nakamura S., Ohno S., Negi A., Nishimura Y.* Identification of a novel autoantigen UACA in patients with panuveitis. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2001; 280: 1169–76.
42. *Dong X., Wang J., Kabir F. N., Shaw M., Reed A. M., Stein L., Andrade L. E., Trevisani V. M. F., Miller M. L., Fujii T., Akizuki M., Pachman L. M., Satoh M., Reeves W. H.* Autoantibodies to DEK oncoprotein in human inflammatory disease. *Arthritis & Rheumatology.* 2000; 43 (1): 85–93.
43. *Awano N., Fukuda K., Sakayori M., Kondoh K., Ono R., Moriya A., Ando T., Kumasaka T., Takemura T., Ikushima S.* Sarcoid Myositis with Anti-Ku Antibody Consistent with both Sarcoidosis and Polymyositis. *Intern. Med.* 2016; 55 (15): 2049–53.
44. *Zitzmann-Roth E. M., von Sonnenburg F., de la Motte S., Arndtz-Wiedemann N., von Krempelhuber A., Uebler N., Vollmar J., Virgin G., Chaplin P.* Cardiac safety of modified vaccinia ankara for vaccination against smallpox in a young, healthy study population. *PLoS ONE.* 2015; 10 (4): e0122653. DOI: 10.1371/journal.pone.0122653
45. *Marcovall J., Moreno A., Mañá J.* Subcutaneous sarcoidosis localised to sites of previous desensitizing injections. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33 (2): 132–4.
46. *Osborne G. E., Mallon E., Mayou S. C.* Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48 (5): 99–102.
47. *Gupta D., Agarwal R., Aggarwal A. N., Jindal S. K.* Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: A meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 508–16.
48. *Agarwal R., Gupta D.* Tuberculous sarcoidosis: Is it a separate entity? *Lung India.* 2009; 26 (3): 61–2.
49. *Ариэль Б. М.* Саркоидоз: от морфологии к этиологии и патогенезу. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза. Труды Всероссийской научно-практической конференции. СПб.: СПбНИИФ; 2005: 239–43. [*Ariel B. M.* Sarcoidosis: From morphology to etiology and pathogenesis. In: Current problems of tuberculosis diagnosis and treatment. Proceedings of the all-Russia's scientific and practical conference. Saint Petersburg: SPbNIIF; 2005: 239–43. (In Russian)]
50. *Belyaeva I. V., Churilov L. P., Mikhailova L. R., Nikolaev A. V., Starshinova A. A., Yablonsky P. K.* Vitamin D, cathelicidin, prolactin, autoantibodies, and cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis vs sarcoidosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2017; 19 (8): 499–505.
51. *Schupp J. C., Frye B. C., Zissel G., Müller-Quernheim J.* Neue pathogenetische Konzepte und frühe pharmakologische Studien bei der Sarkoidose. *Pneumologie.* 2016; 70 (4): 231–40.

УВЕДОМЛЕНИЕ

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 (регистрационный шифр проекта НИР: 15.34.3.2017). Авторы внесли равный вклад в написание этой статьи и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Геннадий Альбертович — студент мед. факультета, лаборант-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(911)7452908, e-mail: grifonchiki@gmail.com

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, ведущий научный сотрудник, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

ACKNOWLEDGEMENTS

The work is supported by a grant from the Government of the Russian Federation (contract 14.W03.31.0009 of 13.02.2017) on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists, registration code of the research project: 15.34.3.2017. The authors contributed equally to the writing of this article and declare no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ershev Gennady A. — student of medical faculty, laboratory assistant researcher, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(911)7452908, e-mail: grifonchiki@gmail.com

Churilov Leonid P. — M. D., Ph. D., (Medicine), Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, leading research scientist, deputy-chief of Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru