

Правительство Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(СПбГУ)

УДК 612.172.6; 616-092.18; 618.177-089.888.

рег. № НИОКТР

АААА-А17-117040510101-1

Инв.№ 76331045



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе СПбГУ

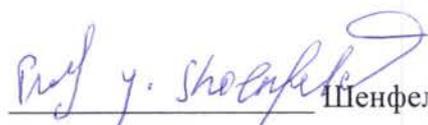
С.В. Микушев

« 14 » декабря 2021 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

Создание Лаборатории мозаики аутоиммунитета с целью изучения причин и механизмов аутоиммунных болезней и использования иммунологических инструментов в их диагностике и лечении
(итоговый)

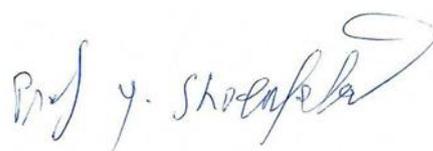
Руководитель НИР
главный научный сотрудник - научный
руководитель


Шенфельд Иегуда

Санкт-Петербург 2021

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ:

Руководитель темы,
главный научный
сотрудник - научный
руководитель
Доктор
Академик, профессор



Шенфельд Иегуда
(руководство, планирование
экспериментов, написание
статей и отчёта)

Исполнители:

Научный сотрудник
Доктор



Амитал Ховард
(проведение экспериментов,
написание статей)

Ассистент кафедры
факультетской терапии
Без ученой степени



Гаврилова Наталия Юрьевна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Инженер-исследователь
Без ученой степени



Бородина Елена Сергеевна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Научный сотрудник
Кандидат



Гильбурд Борис
(проведение экспериментов,
написание статей)

Лаборант-исследователь
Без ученой степени



Долина Анастасия
Александровна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Старший научный
сотрудник
Кандидат



Ефимова Евгения Викторовна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Ассистент кафедры
онкологии
Кандидат



Жукова Наталья
Владимировна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Младший научный
сотрудник



Куварзин Савелий
Ростиславович

Без ученой степени

(проведение экспериментов,
написание статей)

Лаборант-исследователь

Лукашенко Мария

Без ученой степени

Владиславовна

(проведение экспериментов,
написание статей)

Младший научный

Майорова Маргарита

сотрудник

Анатольевна

Без ученой степени

(проведение экспериментов,
написание статей)

Младший научный

Малкова Анна Михайловна

сотрудник

(проведение экспериментов,
написание статей)

Без ученой степени

Зав. кафедрой акушерства,
гинекологии и

Ниаури Дарико

репродуктологии

Александровна

Доктор

(проведение экспериментов,
написание статей)

Зав. Кафедрой онкологии

Орлова Рашида Вахидовна

Доктор

(проведение экспериментов,
написание статей)

Научный сотрудник

Острински Юрий

Без ученой степени

(проведение экспериментов,
написание статей)

Медицинская сестра

Полеева Наталья Валерьевна

(пробоподготовка)

Лаборант-исследователь

Рябкова Варвара

Без ученой степени

Александровна

(проведение экспериментов,
написание статей)

Научный сотрудник

Соболевская Полина

Без ученой степени

Анатольевна

(проведение экспериментов,
написание статей)

Ассистент кафедры
организации
здравоохранения и
медицинского права



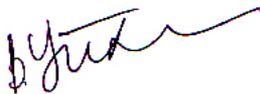
Сопрун Лидия Александровна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Кандидат
Лаборант-исследователь
Без ученой степени



Степочкина Анна
Михайловна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Доцент кафедры
патологии
Кандидат



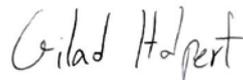
Утехин Владимир Иосифович
(проведение экспериментов,
написание статей)

Ведущий научный
сотрудник
Кандидат



Федоткина Тамара
Викторовна
(проведение экспериментов,
написание статей)

Научный сотрудник
Кандидат



Халперт Гилад
(проведение экспериментов,
написание статей)

Заместитель научного
руководителя
Кандидат



Чурилов Леонид Павлович
(проведение экспериментов,
написание статей)

Декан медицинского
факультета
Доктор



Яблонский Петр Казимирович
(проведение экспериментов,
написание статей)

Лаборант-исследователь
Без ученой степени



Яковлев Дмитрий Сергеевич
(проведение экспериментов,
написание статей)

Нормоконтролер



Квадрициус Наталья Викторовна

Реферат

Развитие аутоиммунных заболеваний мультифакториально и подчиняется закономерностям аддитивно-полигенного наследования с пороговым эффектом ряда природных и социокультурно-антропогенных эпигенетических факторов. Поскольку аутоиммунные болезни разных органов и систем имеют много общего в патофизиологии, клинике, профилактике и лечении, на наших глазах сложилась новая междисциплинарная отрасль медицины – аутоимунология.

Для достижения прогресса в изучении иммунопатофизиологических механизмов тех заболеваний, которые находятся в центре внимания современной аутоимунологии, в рамках мегагранта Правительства РФ (Договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) в СПбГУ в 2017 г. была создана и функционирует лаборатория мозаики аутоиммунитета под руководством проф. И. Шенфельда.

Цели и задачи научных исследований лаборатории

Сотрудниками лаборатории ведутся научные исследования по следующим основным направлениям:

- 1) Формирование и обоснование концепции существования синдрома аутоиммунной дизавтономии и раскрытие его патогенеза;
- 2) Исследование аутоиммунных механизмов патогенеза бесплодия;
- 3) Изучение аутоиммунных механизмов патогенеза шизофрении;
- 4) Изучение патогенеза и путей профилактики аутоиммунных полиорганных поражений у онкологических больных при терапии ингибиторами контрольных точек лимфоцитов.

Согласно «Плану научных исследований на 2021 г.», на пятом году функционирования лабораторией решались следующие задачи:

Научно-исследовательские работы:

- по первому направлению:

1. Экспериментальное воспроизведение на мышинной модели различных проявлений аутоиммунной дизавтономии иммуноглобулинами больных синдромом хронической усталости, силиконозом, поствакцинальным синдромом, постуральной ортостатической тахикардией, фибромиалгией.
2. Клинико-патофизиологическое исследование пациентов с вышеназванными формами патологии на предмет выявления общих риск факторов в анамнезе и общих проявлений аутоиммунитета и поражения нервной системы.

3. Создание коллекции биоматериала.

- по второму направлению:

1. Экспериментальная оценка влияния иммуноглобулинов больных на возникновение и течение беременности у подопытных животных.
2. Клинико-патофизиологическое исследование пациенток, получавших HPV-вакцину.
3. Создание коллекции биоматериала.

- по третьему направлению:

1. Клинико-эпидемиологическое обследование больных с параноидной формой шизофрении при различной эффективности лечения нейролептиками.
2. Создание банка сывороток крови пациентов.
3. Изучение иммунологических параметров сывороток.
4. Изучение биохимических параметров сывороток.

- по четвертому направлению:

1. Клинико-эпидемиологическое обследование больных до лечения и на разных сроках терапии.
2. Создание банка сывороток крови пациентов.
3. Изучение иммунологических параметров сывороток.
4. Изучение биохимических параметров и уровня биорегуляторов сывороток.
5. Выделение маркеров прогноза и уточнение персонализированных показаний и противопоказаний.

Краткое описание проведенных в 2020-2021 гг. научных исследований и полученных научных результатов, включая достигнутые значения показателей эффективности выполнения научного исследования.

По первому направлению (проблеме аутоиммунной дизавтономии), исследуя клиническую патофизиологию дизавтономии как возможного аутоиммунного синдрома, сопоставили клиническую картину, иммунологический статус и параметры регуляции кровообращения у лиц с фибромиалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости различной, в том числе — пост-COVID-19 этиологии. Среди принявших участие в исследовании больных, подозревающих у себя МЭ/СХУ, 73,7% лиц соответствовали диагностическим критериям данного заболевания. Среди больных с сохраняющимися более 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами 100% лиц соответствовали диагностическим критериям МЭ/СХУ, что подтверждает наличие тесной связи между т.н. «пост-ковидным синдромом» и МЭ/СХУ.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что МЭ/СХУ и пост-ковидный синдром не являются психическими заболеваниями: распространенность клинически выраженных и субклинических тревоги и депрессии при МЭ/СХУ, в том числе пост-ковидного генеза статистически значимо не отличалась от таковой среди здоровых лиц. Между тревожной/депрессивной симптоматикой и выраженностью усталости при МЭ/СХУ отсутствовала статистически значимая корреляция, хотя такая связь была установлена между усталостью и рядом других синдромов в картине МЭ/СХУ, в частности: постэксерциональным истощением, иммунной дисфункцией, дизавтономией, нарушениями сна, болевым синдромом и др. Наличие иммунной дисфункции было выявлено у 100% пациентов с МЭ/СХУ. Были получены данные, свидетельствующие о нарушении макро- и микроциркуляции крови при МЭ/СХУ и, особенно — при его пост-ковидной этиологии. В частности, распространенность постуральной ортостатической тахикардии у больных МЭ/СХУ составила 37,5%, а при его пост-ковидной этиологии — уже 75,0% (у здоровых лиц данная дисфункция наблюдалась лишь в 11,1%, $p=0,02$). Методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены изменения микроциркуляции, характерные для МЭ/СХУ, особенно - постковидного генеза, которые соответствуют гиперемической форме нарушений микроциркуляции, наблюдаемой при острых воспалительных процессах или дефиците системной вазоконстрикторной активности. Очная работа с пациентами и сбор нового биоматериала тормозили ограничения, связанные с пандемией. Но лабораторные исследования профиля аутоиммунной реактивности при этиологически различных формах клинически значимой хронической усталости, подпадающей под критерии СХУ, были проведены на архивном биоматериале у 53 испытуемых.

Были освоены методы конфокальной биомикроскопии роговицы и аудиометрии с целью диагностики дизавтономических нарушений у больных различными формами аутоиммунной патологии. При пилотных исследованиях первых пациентов с СХУ и фибромиалгией обнаружены наличие истонченных, извитых нервных волокон с высокими показателями ветвления, а также значительного количества клеток Лангерганса с увеличением их размера, тогда как в контроле на конфокальной микрофотографии роговицы не отмечалось подобных изменений. Выявлен случай прогрессирующей тугоухости на фоне СХУ. Получены приоритетные новые данные, свидетельствующие о том, что различные формы хронической клинически значимой усталости, подпадающей под критерии СХУ, характеризуются отличиями в спектре и напряженности аутоиммунитета, в зависимости от этиологии, а именно:

- аутоантитела к бета-2 гликопротеину 1 присутствуют в повышенном количестве при всех видах хронической клинически значимой усталости, но не при жалобах на острую рецидивирующую усталость;
- только пост-вирусная астения (G 93.83) отличается статистически значимым повышением уровня аутоантител к вольтаж-зависимым кальциевым каналам, при этом подъем уровня аутоантител к ряду аутоантигенов именно при пост-вирусной хронической усталости наивысший по сравнению с другими ее типами;
- только дистрессорная неврастения (F 48.0) отличается статистически значимым повышением уровня аутоантител к глутаматным рецепторам;
- все виды усталости, включая и острую рецидивирующую субклиническую, характеризуются повышением уровня аутоиммунитета к серотониновому рецептору и белкам G α r и S-100;
- ни один вид усталости не сопряжен с приростом аутоиммунной реактивности против основного белка миелина.
- наиболее выраженная корреляция существует между риском СХУ и присутствием аутоантител к бета-2 гликопротеиду 1. Менее сильно с диагнозом СХУ коррелируют аутоантитела к G α r, Н-холинорецепторам и вольтаж-зависимым кальциевым каналам, а также серотониновым рецепторам. Аутоантитела к рецепторам гамма-аминобутирата и дофаминовым рецепторам слабо коррелировали с диагнозом СХУ. Аутоантитела к ОБМ не имели связи с диагнозом СХУ.
- обнаружались и дискоррелирующие с диагнозом СХУ аутоантитела. Уровень аутоантител к глутаматному рецептору и, особенно, к белку нейрофиламентов NF200 был отрицательно связан с наличием СХУ, таким образом, характеризуя их как антириск-маркер СХУ.
- Многие виды аутоантител к антигенам, представленным в нервной ткани, но одни лишь антиадреналовые из всех видов аутоантител к висцеральным органоспецифическим антигенам — коррелировали с хронической усталостью. Следовательно, многочисленные жалобы таких пациентов на дисфункцию внутренних органов связаны, скорее, не с прямым поражением этих органов аутоиммунитетом, а с опосредованным через нарушение нейроэндокринной регуляции, вторичным их вовлечением.
- При пост-вирусной и дистресс-ассоциированной формах клинически значимой хронической усталости был повышен аутоиммунитет к неорганоспецифическим тканевым аутоантигенам, ассоциированным с апоптотическими процессами и тканевым дебрисом, что может свидетельствовать о роли нарушения клиренса апоптозного материала в индукции нарушений, связанных с развитием СХУ.

Сывороточный уровень аутоантител против рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) (адренергических, мускарин-холинергических, эндотелиновых и ангиотензиновых) был оценен иммуноферментным методом у 93 женщин, в течение нескольких лет носящих силиконовые эндопротезы грудных желез, и предъявлявших жалобы на хроническую усталость, фибромиалгию, депрессию, сердцебиения, сухость во рту и глазах, снижение слуха и др., в сравнении с 36 не имеющими эндопротезов здоровыми женщинами того же возраста. Выявилось значительное снижение у первых сывороточных концентраций аутоантител против β 1-адренорецептора, рецепторов ангиотензина II типа 1 и эндотелина типа A. Уровень аутоантител против β 1-адренорецепторов сильно и отрицательно коррелировал у носительниц силиконовых эндопротезов молочных желез с рядом жалоб из числа симптомов ASIA, такими как нарушения сна, фибромиалгия, сухость во рту, депрессия, нарушения стула. В экспериментальной части исследований последствий силиконовой маммопластики с целью создания экспериментальной модели этого нарушения IgG женщин с силиконовыми эндопротезами, имевших проявления МЭ/СХУ и АСИА, IgG здоровых доноров и фосфат-забуференный физраствор, которые служили контролями, вводили мышам стереотаксически интрацеребровентрикулярно. В батарее поведенческих тестов было показано, что введение антител вызывает повышение двигательной и исследовательской активности и снижение тревожности у животных, а также повышение болевой чувствительности, наиболее явно - на 16 день после введения препаратов, причем эффект снижался через 1 месяц. Значимых различий между группами, получавшими IgG больных и здоровых при этом, не было. Единственное исключение — сила хватки передних конечностей, которая на 16 день опыта превышала норму лишь у животных, получавших IgG больных. Таким образом, пассивная иммунизация не позволила создать мышиную модель МЭ/СХУ. Все данные, приведенные выше, касающиеся патогенеза СХУ/МЭ обладают мировой новизной.

В отчетный период завершилось годичное изучение особенностей иммуноэндокринной реактивности у реципиенток силиконовой маммопластики. В клинко-патофизиологической части исследования оценили динамику симптомов аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, вызванного адьювантами (АСИА) у женщин после силиконовой маммопластики и после других, не связанных с силиконом операций на молочной железе. Наблюдая пациенток в течение одного года после операций, зарегистрировали статистически достоверное увеличение числа женщин с АСИА-синдромом, однако оно не было связано именно с применением силиконовых имплантатов, хотя и коррелировало с нарастанием сывороточных концентраций ряда

аутоантител (к кардиолипину (IgG и IgM) и к бета2- гликопротеину I), впрочем в сроки наблюдения не достигающим диагностических порогов.

То есть, в пределах годичных сроков наблюдения, пациентки оставались в рамках донозологической адаптации, хотя и начинали предъявлять первые субъективные жалобы, что отразилось в появлении критериев синдрома ASIA. В сравнении с контрольной группой женщин, оперированных на МЖ без применения силикона, у них обнаружено статистически значимое увеличение концентрации аутоантител к рецепторам ТТГ до патологического уровня. Такие данные получены на большой когорте обследованных впервые в мировой литературе и согласуются с отдельными ранними клиническими наблюдениями случаев развития связанных с подобными аутоантителами заболеваний у реципиенток силиконовой маммопластики. Это косвенно подтверждает гипотезу об адьювантном действии силикона на аутоиммунитет. Изучение нейроэндокринных особенностей пациенток силиконовой маммопластики показало, что примерно у половины пациенток перед плановой, более или менее долго ожидаемой операцией на МЖ, вне зависимости от её вида, имеется предоперационная транзиторная гиперпролактинемия, вероятно, психогенного происхождения, которая компенсируется в сроки 3-6 мес. после операции, а также повышение концентрации ТТГ, что, по нашему мнению, могло быть следствием тиродиберинового эффекта на продукцию этих гормонов. Полученные данные легли в основу практических рекомендаций, внедренных в ряде клиник эстетической хирургии Санкт-Петербурга, Москвы и Краснодара. Подготовлена и подана в совет для защиты по правилам СПбГУ диссертация на соискание степени к.м.н. СПбГУ на основе изучения клинической патофизиологии последствий силиконовой маммопластики. Кроме того, на основе биоптатов соединительной ткани из области имплантатов проведена патоморфологическая оценка изменений, сопровождающих силиконовое эндопротезирование, на момент отчета завершена морфометрия и идет статистическая обработка полученных результатов.

По второму направлению (проблеме аутоиммунных нарушений репродуктивности) – в отчетный период проведено патоморфологическое и морфометрическое изучение препаратов, полученных в ходе ранее проведённых экспериментов по моделированию аутоиммунного бесплодия на мышах с помощью IgG женщин, больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и утративших репродуктивный потенциал. В результате получены данные, свидетельствующие о нарушении формирования плаценты под влиянием иммуноглобулинов бесплодных больных АИТ (но не контрольных иммуноглобулинов здоровых доноров), в частности о негативном влиянии IgG больных АИТ на структурно-

функциональные характеристики трофобластических клеток лабиринтной части плаценты подопытных мышей. Кроме того, исследования показали, что IgG от пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и вторичным бесплодием вызывают на мышинной модели бесплодия достоверное снижение экспрессии ряда маркеров плацентогенеза: тромбоспондина, белка дифференцировки миелолейкозных клеток MCL 1, рецептора сосудистого фактора роста эндотелия VEGF, маркеров клеток-источников плацентогенных цитокинов, а именно естественных киллеров CD56 и макрофагов CD14. В то же время, вероятно, компенсаторно, значимо повышается экспрессия ингибитора миграции клеток трофобласта и индуктора иммунотолерантности кисспептина. Эти данные обладают мировой новизной. В клинко-патофизиологическом фрагменте данного направления исследований - начаты подбор и анализ историй болезни пациенток с АИТ и бесплодием, а также различными формами акушерских осложнений, и подбор архивного патоморфологического материала пациенток с АИТ и бесплодием. Изучен акушерско-гинекологический анамнез 476 амбулаторных пациенток с АИТ, выявлена повышенная встречаемость в этой когорте первичного и вторичного бесплодия, сравнение параметров эндокринной регуляции у женщин с АИТ, сохранивших и утративших репродуктивный потенциал показало связь акушерско-гинекологической патологии с гипотиреозом и с дефицитом витамина D₃. У 152 больных обоего пола с впервые установленным диагнозом АИТ был изучен обмен витамина D и его корреляция с параметрами пролактиновой регуляции. В Санкт-Петербургской популяции уровень витамина D₃ у больных АИТ, особенно, — у женщин, оказался, в большинстве случаев, недостаточен. При этом наблюдалась обратная взаимосвязь уровней D₃ и пролактина (ПРЛ): при самом низком уровне D₃ были самые высокие концентрации ПРЛ, а при самом высоком уровне D₃ уровни ПРЛ были ниже всего. Таким образом, как гиперпролактинемия, так и дефицит D₃ участвуют в патогенезе тиреоидита Хасимото и его акушерско-гинекологических осложнений, будучи связаны со снижением репродуктивности и способствуя аутоиммунным процессам. У части женщин с АИТ, обследованных амбулаторно (72 наблюдения), была выявлена алопеция. Изучение их иммуноэндокринной реактивности показало, что алопеция при АИТ связана с гиперпролактинемией и тенденцией к андрогенизму, что также может вносить вклад в патогенез бесплодия при АИТ.

Так как бесплодный брак — проблема, требующая изучения состояния здоровья обоих партнеров, нами проведено пилотное исследование иммуноэндокринного статуса и спермограммы у 174 мужчин — амбулаторных пациентов с АИТ. У них выявлены гипотироз и гиперпролактинемия при высокой частоте пролактином гипофиза, а также

аномалии спермограммы, чувствительные к лечению левотироксином и пролактостатиками. При изучении вторичного мужского бесплодия на фоне аутоиммунного тиреоидита выявлено, что патологическая спермограмма коррелирует с более высокими концентрациями аутоантител к тиропероксидазе и более выраженными проявлениями гипотироза. По результатам опубликована статья в журнале базы SCOPUS Q2.

По третьему направлению (проблеме аутоиммунных звеньев патогенеза психических заболеваний) — в отчетный период было продолжено и завершено изучение иммунопатологических аспектов поражений центральной нервной системы и поведенческих расстройств при дисфункции щитовидной железы, при этом в 2020 г. произведен дополнительный набор 38 участников в соответствующие группы, проведены лабораторные и инструментальные исследования, включая определение аутоантител к альфа-енолазе у всех 150 вовлеченных в исследование за 2017-2021 гг. участников, а также проведен полный статистический анализ всей совокупности данных, полученных за 2017-2021 гг., от начала этого фрагмента работы.

Были получены результаты, доказывающие, что:

1. У больных АИТ с коморбидными психотическими нарушениями существует нейтрогенная, не связанная с лекарственным лечением психических нарушений гиперпролактинемия.
2. Выявлена прямая статистически значимая связь между уровнем пролактина и свободного тироксина, таким образом, возможно, что у больных АИТ антипсихотики, вмешиваясь в метаболизм пролактина, нарушают нормальное ингибирование тиреоидными гормонами пролактиногенеза.

В группе пациентов с АИТ были выявлены положительные корреляции между anti-ENO1-Ab и antiTG, пролактином, а также статистически значимая обратная корреляция между anti-ENO1-Ab и FT3. Таким образом, ввиду существования антигенной общности пептидов из состава этих аутоантигенов и совместной экспрессии, в частности, ENO1 и ТПО — в митохондриях типичных для АИТ клеток Хюртле-Асканази в щитовидной железе, не исключено, что anti-ENO1-Ab могут быть вариантом неклассического аутоантитела, вторичного по отношению к аутоиммунным реакциям на другие маркерные для АИТ тиреоидные аутоантигены.

Были выявлены статистически значимые связи между психоневрологическими симптомами в клинической картине АИТ и anti-ENO1-Ab в общей группе пациентов, однако по мере прогрессирования психиатрической симптоматики, установки психиатрического диагноза и проведения терапии различными препаратами (в том числе и

пролактогенными нейролептиками) эти связи нивелировались. Уместно предположить, что усиленный аутоиммунитет к альфа-енолазе играет роль, в основном, в начальных стадиях формирования психиатрического расстройства, ассоциированного с АИТ, а затем превалируют другие психопатогенные звенья его патогенеза.

Выявленные клиничко-патофизиологические корреляции между аутоантителами к альфа-енолазе и психиатрической симптоматикой энцефалопатии Хасимото — это данные, обладающие мировой новизной в изучении этого иммунонейроэндокринного расстройства. Они подкрепляют мировую тенденцию выделять данную форму патологии как подтип лимбического аутоиммунного энцефалита.

Далее, в рамках исследований данного направления выявили особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и цитокинового профиля у психически больных пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, в отличие от психически здоровых лиц с этим заболеванием, причем эти особенности (повышение доли фолликулярных Т-хелперов и уровня их цитокина ИЛ-21, снижение содержания Tfh2 и повышение — «дважды позитивных» Tfh, с повышением уровней ИЛ-5 и ИЛ-13, повышение уровня экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4 и CXCR3 на поверхности Т-лимфоцитов центральной памяти) — статистически значимо прямо коррелировали с рядом клинических симптомов психических нарушений (бред, галлюцинации, панические атаки, тревожность, суицидальные попытки). Корреляции содержания функционально полярных Tfh с симптомами психического расстройства были разнонаправленными. Указанные особенности спектра Т-лимфоцитов коррелировали также с иммуноэндокринными параметрами больных: уровнями аутоантител к тироглобулину и альфа-1-енолазе, показателями гипотироза (уровнем свободного тироксина, объемом щитовидной железы, присутствием клинических симптомов гипотироза), причем корреляции уровней полярных по своим эффектам субпопуляций Tfh с этими параметрами и признаками оказались, опять-таки, разнонаправленными. Все это свидетельствует о патогенетической значимости обнаруженного дисбаланса в спектре Т-лимфоцитов для развития симптомокомплекса, известного как «энцефалопатия Хасимото». По данному фрагменту исследований подготовлена и принята к защите в диссертационном совете Института Экспериментальной Медицины диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Получены положительные отзывы ведущего учреждения и официальных оппонентов. Защита назначена на 28 декабря 2021 г.

Кроме того, при изучении иммунопатологических аспектов шизофрении пополнен банк биоматериала пациентов с заболеваниями шизофренического спектра (сыворотки

крови пациентов с шизотипическим расстройством и с параноидной шизофренией), исследователями освоены и применены методики нейропсихологического тестирования с использованием ряда шкал. У вовлеченных в исследование больных параноидной шизофренией преобладала негативная симптоматика, доминировали нарушения мышления, эмоциональной сферы, а также аутизация, негативизм, психомоторная заторможенность, без проявлений депрессии. Когнитивные нарушения были выявлены у всех пациентов с шизофренией, прежде всего исполнительного функционирования, зрительно-моторной координации, внимания и скорости психомоторной реакции. Их выраженность когнитивных нарушений коррелировала с тяжестью клинической симптоматики. Уровень тироидных и тиротропного гормонов у больных был в норме. Однако уровень пролактина превышал норму, гиперпролактинемия зафиксирована у 41.2% больных, без строгой корреляции с проводимой терапией. 12% пациентов имели повышенный уровень аутоантител к тироглобулину и тиропероксидазе. Выявлена положительная корреляция между уровнем аутоантител к тиропероксидазе и поведенческими и когнитивными нарушениями (в частности, рабочей памяти). Отмечалось умеренно негативное влияние высокого гиперпролактинемии на функцию вербальной памяти. Выявлены существенные особенности спектра Т-лимфоцитов при шизофрении, включая: значительное снижение содержания Т-регуляторов центральной памяти, увеличение содержания CXCR3+CCR4+ Th 1, а также ряда «классических» Th 17 и «дважды позитивных» Th 17. Доля дважды-негативных Th 17 типа была снижена. Изменения в спектре Th 17 коррелировали с уровнем пролактина. Совокупность этих данных согласуется с гипотезой об участии усиленных аутоиммунных и воспалительных процессов в патогенезе шизофрении. По итогам данного фрагмента работы защищена на отлично выпускная квалификационная работа аспирантки.

По четвертому направлению (проблеме аутоиммунной патологии при онкологических заболеваниях и их иммунобиотерапии) — в отчетный период:

получено одобрение на проведение исследования от Этического комитета СПбГУ; проведен анализ литературы по изучению маркеров-предикторов иммуноопосредованных полиорганных поражений у онкологических больных при терапии ингибиторами контрольных точек лимфоцитов; отобраны пациенты по критериям включения и исключения, прописанным в протоколе исследования; проведено ретроспективное исследование с использованием аутоиммунологического опросника АСИА по изучению возникновения симптомов аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА) на фоне лечения ингибиторами контрольных

точек Т-лимфоцитов. Было показано, что исследуемые препараты вызывают симптомы АСИА независимо от наличия или отсутствия предшествующих аутоиммунных заболеваний в анамнезе и независимо от различных типов анамнестических триггерных воздействий. Это характеризует степень иммунной стимуляции, вызванной ингибиторами контрольных точек, которая приводит к аутоиммунным проявлениям и у лиц без предрасполагающих анамнестических факторов. Можно предположить, что использование одного только опросника АСИА, без параллельного применения лабораторных методов не позволяет выявить пациентов с высоким риском развития аутоиммунных осложнений, хотя и способствует более детальному выявлению клинических признаков, наблюдаемых при аутоиммунных реакциях. За отчетный период по данному фрагменту исследований создан биобанк, представленный сыворотками крови 120 пациентов на разных этапах отслеживания побочных эффектов терапии. Исследуя последствия применения ингибиторов контрольных точек Т-лимфоцитов для иммунореактивности онкологических больных, разработали индекс Ia, основанный на наличии аутоиммунных заболеваний в анамнезе, развитии сыпи, артралгии, лихорадки и органоспецифических расстройств во время терапии. Сопоставив эффективность прогнозирования на основе этого индекса, на основе экспрессии маркера PD-L1 и путем комбинирования обоих критериев, показали, что наиболее эффективно прогнозирование аутоиммунных осложнений на основе сочетанного применения двух критериев: PD-L1 и Ia (диагностическая чувствительность 100%, специфичность 70%).

В другом фрагменте этого направления исследований прослеживалась связь между лимфомами и АИТ. При изучении более чем 7500 историй болезни в когорте амбулаторных пациентов с АИТ ретроспективно было выявлено многократное учащение лимфоидных неоплазий, по сравнению с общей популяцией. Лабораторные исследования выявили при АИТ абсолютный и относительный лимфоцитоз, коррелирующий с концентрацией аутоантител к ТПО, а также с уровнем тироксина, кортизола и, особенно, пролактина. Полученные данные интерпретируются как результат влияния этих регуляторов на миграцию лимфоцитов при АИТ. Мировой новизной обладают полученные в отчетный период данные о субпопуляционном составе Т-лимфоцитов периферической крови при АИТ. Его изучение выявило ряд существенных отличий от такового у здоровых доноров. Отмечено явное снижение доли Th1-лимфоцитов, что может повышать у них вероятность неопластических процессов, поскольку именно данные лимфоциты вовлечены в противоопухолевый иммунитет. Содержание дважды отрицательных (CCR4–CXCR3–) Th17 у больных АИТ было статистически значимо ниже,

в то время как дважды положительных (CCR4+CXCR3+) Th17 лимфоцитов – выше, чем в норме. Статистически значимые различия между лицами с АИТ и контролем наблюдались в большинстве субпопуляций фолликулярных Т-лимфоцитов-хелперов (Tfh), чья функция связана с центральной иммунологической памятью.

Ввиду участия ферритина в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний и в патогенезе осложнений иммунотерапии онкологических болезней, нами впервые в мире было проведено изучение уровня ферритина (Ф) в большой когорте амбулаторных пациентов с АИТ. Содержание Ф при АИТ оказалось в норме, ее нижней границе. Впервые в динамике обследована группа больных АИТ, переносивших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), включая изучение у них обмена Ф. Данные говорят о том, что COVID-19 может изменять функцию щитовидной железы и влиять на анти tiroидный аутоиммунитет, усугубляя течение тиреоидита. Ф – это важный показатель тяжести COVID-19, особенно, при пневмонии. У пациентов с гипотирозом при заболевании COVID-19 в лечении показаны гормоны щитовидной железы, что может стать важным звеном в их реабилитации после COVID-19. У всех пациентов, перенесших COVID-19, необходимо периодически проверять уровень Ф как ценный показатель успешности реабилитации. Лечение левотироксином и пролактостатиками вызывало тенденцию к нормализации содержания лимфоцитов в периферической крови больных АИТ. Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске лимфоидных неоплазий при АИТ, связанной с особенностями иммуноэндокринной реактивности тенденции к лимфоцитозу при этом аутоиммунном заболевании, существенных различиях в судьбе Th1-лимфоцитов и Т-лимфоцитов центральной памяти в норме и при АИТ и требуют дальнейшего изучения.

По итогам исследований в 2021 г. в научных журналах, индексируемых в WoS Core Collection и SCOPUS, уже опубликовано 33 статьи и 51 статья, соответственно, до конца года ожидается еще 8 и 11 готовятся к подаче, из них 7 статей в журналах первого квартала. Вышел из печати учебник, освещающий основы иммунопатологии (2020), опубликована на основе результатов исследований глава в учебнике (внедренная в учебный процесс в вузах), цикл из нескольких научно-популярных статей в журнале и научно-популярная книга по основам иммунологии. Опубликовано 5 приглашенных глав с участием членов коллектива лаборатории в коллективной монографии *“Pavlovo poslanje. 100 godina patofiziologije u hrvatskoj” (Zdenko Kovač i suradnici. Medicinska naklada: Zagreb, 2021: 931 S. ISBN: 978-953-176-857-3)*. Принята в печать приглашенная глава в международном руководстве по биологической психиатрии под редакцией M. Jakovlević, издаваемом издательством Springer Verlag по аутоиммунным аспектам патогенеза

шизофрении, готовится еще одна приглашенная глава в то же руководство, посвященная энцефалопатии Хасимото и приглашенная глава в международное руководство «Infection and Autoimmunity», издаваемое Elsevier – об аутоиммунных процессах при туберкулезе.

Был опубликован ряд монографий (одну за отчетный период переиздали дважды) — см. список в конце отчета.

Общее число публикаций, аффилированных с грантом за 2020-2021 г. – более 130.

Проведена в 2020 г. 6-я Санкт-Петербургская Академия аутоиммунитета, школа-конференция ведущих аутоиммунологов мира (в онлайн-формате). За период пандемии проведено 78 международных вебинаров по аутоиммунологии «Shoenfeld's Fridays», на которых заслушано около 800 научных сообщений ученых и клиницистов из десятков стран всех континентов, включая не менее 90 сообщений сотрудников лаборатории мозаики аутоиммунитета и обучающихся СПбГУ, в том числе апробировались их квалификационные работы. Готовится к проведению в смешанном формате в СПбГУ 27-28 ноября «2-й Санкт Петербургский международный конгресс по аутоиммунитету «COVID-19 и аутоиммунитет» с участием ведущих ученых из России и из-за рубежа, в том числе сотрудников лаборатории.

Сотрудники лаборатории приняли участие во множестве Всероссийских и Международных конференций (в форматах, предложенных организаторами), в том числе — с приглашенными докладами, в качестве председателей и сопредседателей этих форумов и их секций. Всего за время работы лаборатории на научных мероприятиях сделано более 60 приглашенных докладов, более 60 устных докладов и около полусотни постерных докладов. Среди них в отчетный период крупнейшие в своем роде события, на которых сотрудники лаборатории выступили как с приглашенными лекциями, так и с сообщениями о результатах своих исследований — 12-й Международный конгресс по аутоиммунитету в Афинах 28 мая — 1 июня 2021 г. (онлайн), 14-й Международный конгресс LUPUS-CORA – Controversies in Rheumatology and Autoimmunity — в Венеции 6-9 октября 2021 (онлайн), 24-я и 25-я Международные медико-биологические конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье» (26 сентября 2020 г. (онлайн) и 21 апреля 2021 г. (смешанный формат) , Санкт Петербург, СПбГУ), 15-й и 16-й Международные конгрессы «Рациональная фармакотерапия — Золотая осень» 15-17 .10. 2020 и 14-16. 10.2021 гг., 3-й Всегреческий Междисциплинарный конгресс с международным участием по аутоиммунным заболеваниям, ревматологии и клинической иммунологии (Ларисса, Греция, 26 сентября 2021 г. онлайн формат), 2-я Школа-конференция Международного

общества патофизиологов по патофизиологии (Дубровник, Хорватия, 28 сентября 2021 г., онлайн формат), Конференция «30 лет Международному обществу патофизиологов» (Попрад, Словакия, 28-29 ноября 2021 г., онлайн формат) и др. (см. список в конце отчета).

Из числа членов научного коллектива подготовлены за 2020-2021 гг. один дипломированный специалист и защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и две 2 ВКР аспирантов. В 2021 г. запланировано и начато 2 аспирантские работы. Защищено 6 выпускных квалификационных работ студентов-медиков по тематике проекта, причем одна — с отличием. Запланировано и начато еще 3 ВКР студентов-медиков, включая члена коллектива лаборатории, по тематике проекта.

В 2020 г. созданы и в 2021 г. внедрены в образовательный процесс новые образовательные курсы: «Репродуктивно значимые аутоиммунные заболевания в клинике ВРТ», «Аутоиммунные заболевания и программирование беременности».

Всего с 2017 года по тематике гранта подготовлены три ВКР аспирантов, три диплома специалиста, два диплома ординатора, защищены три кандидатские диссертации.

Опубликованы и внедрены в учебный процесс два учебника и три учебных пособия.

По тематике НИР подано 2 патентных заявки, получены 2 патента, сотрудниками лаборатории выигран грант РФФИ (совместно с Катаром), контракт 13.2251.21.0066 «Роль нейропатии малых волокон в патогенезе новой коронавирусной инфекции и сахарного диабета», в рассмотрении еще одна грантовая заявка, в процессе подготовки еще одна, еще 2 за этот период подавались, но не были поддержаны. Заключены и выполняются сотрудниками Лаборатории 2 коммерческих договора с внешними организациями, на выполнение НИР, исполняемые в настоящее время сотрудниками лаборатории.

За 4,5 года функционирования Лаборатории ее сотрудниками получено 132 сертификата о повышении квалификации, они прослушали 6 циклов международной академии аутоиммунитета и стажировались в профильных лабораториях Израиля.

Сотрудники за отчетный период удостоены научных наград, в частности — Л.П. Чурилов - медали Е.И. Шварца Ассоциации специалистов в области молекулярной медицины, медицинской генетики и лабораторной диагностики (2020) — за вклад в развитие молекулярной медицины, а также Медали Н. Пэулеску «В ознаменование столетия открытия инсулина» - АН Республики Молдова — за вклад в изучение диабетологии, молодые сотрудники лаборатории — дипломов международных и всероссийских конференций.

В 2020-21 гг. карантинные меры в учреждениях системы здравоохранения и в научно-образовательных учреждениях, в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, -

резко ограничили возможности для сбора клинического материала, прямой работы с пациентами, в дистанционный характер переведено было научное общение, невозможными были массовые научно-образовательные мероприятия, резко ограничились возможности для командировок за пределы С.-Петербурга и отсутствовала возможность очных международных контактов. Несмотря на трудности, связанные с этими ограничениями, лаборатория мозаики аутоиммунитета развивалась успешно, решила запланированные задачи, а по некоторым аспектам исследований работа идет с опережением и расширением первоначальных планов. Руководством и сотрудниками нашей Лаборатории была создана научно-профессиональная инфраструктура для клиники аутоиммунитета, которая оказалась крайне востребована при создании в СПбГУ первого в мире Центра по изучению аутоиммунных заболеваний и последствий новой коронавирусной инфекции - на базе Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ. Центр силами сотрудников Лаборатории мозаики аутоиммунитета начал работу в сентябре 2021 г. Специалистами центра имени профессора И. Шенфельда станут российские и израильские ученые и врачи. На момент отчета в Центре уже прошли всестороннее обследование 27 пациентов с пост-ковидным синдромом, сотрудниками лаборатории при участии соответствующих служб СПбГУ развернута работа по его оснащению, опубликована первая научная статья на материале работы Центра (база РИНЦ), а в конце октября состоялись выступления по итогам первого месяца его функционирования на международном вебинаре и на Всероссийской конференции. Получены первые научные данные о роли иммуноэндокринных нарушений в патогенезе постковидного синдрома. Данный центр, ввиду большой научной и медико-социальной актуальности проблемы постковидных нарушений здоровья и ключевой роли аутоиммунитета в их патогенезе, будет эффективно содействовать развитию трансляционных медицинских исследований в СПбГУ. Для этого требуются достаточные ресурсы для поддержания деятельности коллектива на ближайшие несколько лет. Коллектив ведет поиск заинтересованных в развитии центра внешних спонсоров, состоялись экспертное выступление ведущего ученого по вопросу новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома в корпорации «Газпром-нефть» и обмен письмами о сотрудничестве в этом направлении с заместителем председателя областной думы Мурманской области Г.В. Степахно. Готовится совещание по развитию Центра с участием структур СПбГУ и внешних заинтересованных в его работе партнеров. Деятельность лаборатории и ведущего ученого пользовалась в отчетный период полной поддержкой СПбГУ.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	21
Введение	28
1. Основная часть	29
1.1. Направление «Формирование и обоснование концепции существования синдрома аутоиммунной дисавтономии и раскрытие его патогенеза»	31
1.2. Направление: исследование аутоиммунных механизмов патогенеза бесплодия	66
1.3. Направление: изучение аутоиммунных механизмов патогенеза шизофрении	77
1.4. Направление: изучение патогенеза и путей профилактики аутоиммунных полиорганных поражений у онкологических больных при терапии ингибиторами контрольных точек лимфоцитов	90
2. Публикации и выступления по данным гранта в 2021 г	106
2.1. Статьи в журналах	106
2.2. Выступления членов научного коллектива на международных конференциях	110
2.3. Выступление членов коллектива на международных семинарах в рамках еженедельных Шенфельдовских пятниц «Мозаика аутоиммунитета»	125
2.4. Монографии (главы)	152
2.5. Учебники	153
3. Курсы повышения квалификации	154
4. Дипломированные специалисты (бакалавры, специалисты, магистры) и кадры высшей квалификации (научные кадры) из числа членов научного коллектива, подготовленные за отчетный период	155
Список использованных источников	155

Список сокращений

Латинская графика

Ab – antibodies (антитела)

a-b2GP – antibodies towards beta-2-glycoprotein (Антитела к бета2 гликопротеину)

ACLA - antibodies towards cardiolipin (Антитела к кардиолипину)

AdrM-D/C-0 - membrane antigen of adrenal cells (мембранный антиген клеток надпочечников)

AMA – antimitochondrial antibodies (Антимитохондриальные антитела)

Ampl - amplitude of variation spread (амплитуда вариационного разброса)

ANA – antinuclear factor HEp2 cell line (Антинуклеарный фактор на перевиваемой клеточной линии HEp2)

ANCA G – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies class G (Антинейтрофильные цитоплазматические антитела класса IgG)

Ann V –annexin 5 (аннексин 5)

anti-ENO1-Ab – antibodies to enolase 1 (антитела к енолазе 1)

ASIA – Autoimmune-Inflammatory syndrome induced by adjuvants (Аутоиммунно-воспалительный синдром, вызванный адъювантами)

a-TG – anti-thyroglobulin antibodies (Антитела к тироглобулину)

a-TPO – anti-thyroperoxidase antibodies (Антитела к тиропероксидазе)

BAC-S - Brief assessment for cognitive in schizophrenia (Краткая оценка когнитивных функций при шизофрении)

bAR β 1-adrenergic receptor of cardiomyocytes (β 1-адренорецептор кардиомиоцитов)

Breg – regulatory B cells (регуляторные В-клетки)

BSA - bovine serum albumin (бычий сывороточный альбумин)

Ca ++ - ionized calcium (ионизированный кальций)

CDSS - Calgary depression schizophrenia scale (Шкалы депрессии Калгари)

CI – confident interval (доверительный интервал)

CNS – central nervous system (центральная нервная система)

CoM-02 - membrane antigen of cardiomyocytes (мембранный антиген кардиомиоцитов)

COVID-19 - CoronaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019-nCoV)

CTLA-4- receptor associated with cytotoxic T lymphocytes (рецептор, связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами)

Cv - the coefficient of variation (коэффициент вариации)

D₃ - cholecalciferol (холекальциферол)

DAB - diaminobenzidine solution (раствор диаминобензидина)

DaR - dopamine receptor (дофаминовый рецептор)

dsDNA – double-stranded DNA (двухспиральная ДНК)

E - excess (эксцесс)

ENO1 – enolase 1 (енолаза 1)

Fc-Ig - Fc fragments of a molecule, immunoglobulins, rheumatoid factors (Fc-фрагмент молекул иммуноглобулинов, ревматоидные факторы)

FDA – Food and Drug Administration (администрация по контролю за едой и лекарствами)

FT3 - Free triiodothyronine (свободный трийодтиронин)

GABAR - γ -aminobutyric acid receptor (рецептор γ -аминомасляной кислоты)

GaM-02 - membrane antigen of stomach wall cells (мембранный антиген клеток стенки желудка)

GluR - glutamate receptor (глутаматный рецептор)

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Больничная шкала тревожности и депрессии)

HeS-08/hes - soluble cytoplasmic antigen of hepatocytes (растворимый цитоплазматический антиген гепатоцитов)

HHV - Human herpesvirus (вирус герпеса человека)

HLA – human leucocytes' antigens (антигены главного комплекса гистосовместимости человека)

HMMP - membrane antigen of mitochondria of hepatocytes (мембранный антиген митохондрий гепатоцитов)

HolR - H-cholinergic receptor (H-холинорецептор);

HPV - Human papillomavirus (Вирус папилломы человека)

HRP - peroxidase (пероксидаза)

IFN – interferon(s) (интерферон(ы))

IL – interleukin(s) (интерлейкин(ы))

Ins - insulin (инсулин)

Ins-R - insulin receptor (рецептор инсулина)

ItM-07 - small intestinal wall cell membrane antigen (мембранный антиген клеток стенки тонкого кишечника)

JTA – Japanese Thyroidological Association (Японская тироидологическая ассоциация)

KiM-05 - membrane antigen of renal glomeruli cells (мембранный антиген клеток клубочков почек)

KiS-07 - cytoplasmic antigen of renal glomeruli cells (цитоплазматический антиген клеток клубочков почек)

LKM – Lung-Kidney-Microsomes (микросомы печени-почек)

LuM-02 - membrane antigen of pulmonary alveolar epithelial cells (мембранный антиген клеток эпителия легочных альвеол)

LuS-06-80 - soluble cytoplasmic antigen of epithelial cells of pulmonary alveoli with a molecular weight of ~ 80 kDa (растворимый цитоплазматический антиген клеток эпителия легочных альвеол с молекулярной массой ~80 кД)

LuS-300 - soluble cytoplasmic antigen of epithelial cells of pulmonary alveoli with a molecular weight of ~ 300 kDa (растворимый цитоплазматический антиген клеток эпителия легочных альвеол с молекулярной массой ~300 кД)

M – mean (средняя арифметическая величина)

MAP – microtubule-associated protein (белок, связанный с микротрубочками)

MBP - myelin basic protein (основной белок миелина)

MCV– modified citrullinated vimentin (Модифицированный цитруллин-содержащий виментин)

Mo – moda (мода)

MOG - Myelin-oligodendrocyte glycoprotein (олигодендроцитарный гликопротеин миелина)

MS – multiple sclerosis (рассеянный склероз)

NF200 - neurofilament protein NF200 (белок нейрофиламентов NF 200)

NMDA - N-methyl-D-aspartate receptor (НМДА-рецептор)

OR – odd ratio (отношение шансов)

PANSS - Positive and negative syndromes scale (Шкала положительных и отрицательных синдромов)

PBS – Phosphate-buffered physiological solution (фосфат-забуференный физиологический раствор)

PD-1- programmed cell death receptor-1 (запрограммированный рецептор гибели клеток-1)

PD-1- the main ligand for the programmed cell death receptor-1 (основной лиганд к запрограммированному рецептору гибели клеток-1)

RR – relative risk (относительный риск)

S100 - calcium binding protein S100 (кальций-связывающий белок S100);

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

SE– standard error (стандартная ошибка)

Ser-R - serotonin receptor (серотониновый рецептор)

SFN-SL - the small fiber neuropathy screening list (список скрининга невропатии мелких

волокон)

Spr-06 - membrane antigen common to prostate cells and sperm (мембранный антиген, общий для клеток простаты и сперматозоидов)

SREAT – steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (стероид-реактивная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом)

Tfh - follicular helper T (фолликулярные Т-хелперы)

TG – thyroglobulin (тироглобулин)

TGF- β – transforming growth factor- β (трансформирующий фактор роста – β)

TNF- α – tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухолей- α)

TPO – thyroperoxidase (тироидная пероксидаза)

TRH – thyroliberin (тиролиберин)

TrM-03 - platelet membrane antigen (мембранный антиген кровяных пластинок)

TSH – thyrotropin (тиротропин, тиротропный гормон)

TSHR- thyroid-stimulating hormone receptor (рецептор тиреотропного гормона)

VDCh - voltage-dependent calcium channel (вольтаж-зависимому кальциевому каналу)

Vmax - maximum value (максимальное значение)

Vmin - minimum value (минимальное значение)

Кириллическая графика

АИТ – аутоиммунный тиреоидит (Хасимото)

АСИА - аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами

АТ - антитела

Б - беременность

ВПГ - вирус простого герпеса

ВЭБ-NA – ядерные антитела к Вирусу Эпштейн-Бар

ВЭБ-VCA- Антитела к капсидному антигену Вируса Эпштейн-Бар

ДИ – доверительный интервал

ДСТ - дисплазия соединительной ткани

Ж - женщины

ЗД – здоровые доноры

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЭМ – Институт экспериментальной медицины

КЗ -кортизол

ЛООД - Ленинградского областного онкологического диспансера

М - мужчины
МЕ – международные единицы
МЖ — молочная железа
МКБ – международная классификация болезней
МРТ - магнитно-резонансная томография
НМВ – нейропатия малых (тонких) волокон
НМО – непрерывное медицинское образование
ОП – оптическая плотность
ПМС - предменструальный синдром
ПО - пластическая операция
ПОТС – синдром постуральной ортостатической тахикардии
ПРЛ – пролактин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
СвТ4-трийодтиронин – свободный тироксин
СД1 – сахарный диабет первого типа
СвТ3 – свободный трийодтиронин
СКВ - системная красная волчанка
СНО – студенческое научное общество
СПбГУ – Санкт-Петербургский государственный университет
СПбНИИФ – Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии
СХУ – синдром хронической усталости
Т3- трийодтиронин
ТГ – тироглобулин
ТПО – тиропероксидаза
ТС - тестостерон
ТТГ — тиротропный гормон, тиротропин
УЗИ – ультразвуковое исследование
Ф - Ферритин
ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЗФР – фосфат-забуференный физиологический раствор
ФМ – фибромиалгия
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система

ЩЖ – щитовидная железа

Э - эстрадиол

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭХ – энцефалопатия Хасимото

Введение

В современном мире распространенность и разнообразие аутоиммунных заболеваний непрерывно растет, составляя на настоящий момент около 100 клинических форм и несколько сотен симптомов и синдромов. Аутоиммунные осложнения типичны и для болезней, первично не связанных с аутоиммунитетом, например, новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1].

Природно-географическое распределение аутоиммунопатий было и остается крайне неоднородным, что заставляет предполагать существенное влияние природных и антропогенных факторов. Развитие аутоиммунных заболеваний мультифакториально и подчиняется закономерностям аддитивно-полигенного наследования с пороговым эффектом ряда природных и социокультурно-антропогенных эпигенетических факторов. Поскольку аутоиммунные болезни разных органов и систем имеют много общего в патофизиологии, клинике, профилактике и лечении, на наших глазах сложилась новая междисциплинарная отрасль медицины – аутоиммунология [2]. Не исключено, что частое сочетание аутоиммунных форм патологии в мультиорганные комплексы отражает единство их этиологии и патогенеза. Возможно, существует фундаментальная общая «аутоиммунопатия». На роль такой пра-аутоиммунопатии или преднозологического состояния, отражающего начальные стадии формирования системных и органоспецифических аутоиммунных болезней выдвигается, в частности, описанный впервые И. Шенфельдом и Н. Агмон-Левин в 2011 г. аутоиммунно-аутовоспалительный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА-синдром или синдром Шенфельда) [3]. В силу всех вышеуказанных обстоятельств, в сфере изучения и лечения аутоиммунных болезней на наших глазах происходят интегративные процессы. Развитие аутоиммунитета и аутоиммунных заболеваний зависит от взаимодействий генов, нейроэндокринных биорегуляторов и окружающей среды, что еще в 1989 году было обозначено И. Шенфельдом и Д.А. Айзенбергом [4] как «мозаика аутоиммунитета». Это сложное взаимодействие иммунной системы и различных внешних факторов, составляющих кусочки своего рода мозаичной «смальты», контролируется обширным набором механизмов [5-7]. На сегодня около 90 болезней являются доказано аутоиммунными [8]. На первом месте по глобальной пораженности среди них стоят аутоиммунные заболевания щитовидной железы [9]. Список тех нозологических форм, которые пока не удовлетворяют всем модифицированным критериям Э. Витебского для отнесения к

группе аутоиммунных [10], но имеют аутоиммунные и иммунопатологические звенья патогенеза, значительно шире. Он постоянно пополняется и включает уже сегодня такие разные недуги как саркоидоз [11] и ряд психических расстройств [12]. Многие заболевания аутоиммунной плеяды – тяжелые, инвалидизирующие, текущие жизненно-прогрессирующе и торпидные к лечению [13].

Для изучения клинической патофизиологии аутоиммунных и предположительно аутоиммунных заболеваний в СПбГУ в 2017 г. была создана и функционирует лаборатория мозаики аутоиммунитета под руководством проф. И. Шенфельда (расположение: Университетская наб. д. 7-9-11, Здание 12-ти коллегий, помещения 1043-1046), и сформирован коллектив лаборатории, в котором в отчетный период в 2020 г. работал (весь год или его часть) 21 сотрудник, включая обучающихся (студенты, аспиранты, ординатор) и молодых ученых. Ввиду актуальности и новизны наиболее насущных проблем аутоиммунологии (см. выше), сотрудниками лаборатории ведутся научные исследования по следующим основным направлениям:

- 1) Формирование и обоснование концепции существования синдрома аутоиммунной дисавтономии и раскрытие его патогенеза;
- 2) Исследование аутоиммунных механизмов патогенеза бесплодия;
- 3) Изучение аутоиммунных механизмов патогенеза шизофрении;
- 4) Изучение патогенеза и путей профилактики аутоиммунных полиорганных поражений у онкологических больных при терапии ингибиторами контрольных точек лимфоцитов.

Развитие этих исследований, начатых в 2017 г., привело к формированию внутри основного русла поисков еще двух межгрупповых направлений:

- геоэпидемиология аутоиммунных заболеваний в РФ; и
- аутоиммунологическая реактивность организма при силиконовом протезировании.

1. Основная часть

В отчетном 2021 г. получили продолжение и развитие исследования 2017-2020 гг.

Согласно «Плану работ научного исследования на 2021 г.», на пятом году проекта лабораторией выполнялись следующие виды научно-исследовательских работ:

Научно-исследовательские работы:

- по первому направлению «Поиск общих этиологических факторов и патогенетических механизмов синдрома аутоиммунной дисавтономии и его моделирование»:

1. Экспериментальное воспроизведение на мышинной модели различных проявлений

аутоиммунной дисавтономии иммуноглобулинами больных синдромом хронической усталости, силиконозом, поствакцинальным синдромом, постуральной ортостатической тахикардией, фибромиалгией.

2. Клинико-патофизиологическое исследование пациентов с вышеназванными формами патологии на предмет выявления общих риск факторов в анамнезе и общих проявлений аутоиммунитета и поражения нервной системы.

3. Создание коллекции биоматериала.

- по второму направлению «Исследование аутоиммунных механизмов патогенеза бесплодия»:

1. Экспериментальная оценка влияния иммуноглобулинов больных на возникновение и течение беременности у подопытных животных.

2. Клинико-патофизиологическое исследование пациенток, получавших HPV-вакцину.

3. Создание коллекции биоматериала.

- по третьему направлению «Исследование аутоиммунных механизмов патогенеза шизофрении»:

1. Клинико-эпидемиологическое обследование больных с параноидной формой шизофрении при различной эффективности лечения нейрорептиками.

2. Создание банка сывороток крови пациентов.

3. Изучение иммунологических параметров сывороток.

4. Изучение биохимических параметров сывороток.

- по четвертому направлению «Изучение спектра и механизмов аутоиммунных расстройств при иммунотерапии онкологических больных ингибиторами контрольных точек лимфоцитов»:

1. Клинико-эпидемиологическое обследование больных до лечения и на разных сроках терапии.

2. Создание банка сывороток крови пациентов.

3. Изучение иммунологических параметров сывороток.

4. Изучение биохимических параметров и уровня биорегуляторов сывороток.

5. Выделение маркеров прогноза и уточнение персонализированных показаний и противопоказаний.

Кроме того, проводились согласно плану:

- Подготовка и публикация статей в научной периодике;

- Участие в конференциях по тематике исследований;

- Повышение квалификации сотрудников научного коллектива;

- Организация профессиональной подготовки для повышения квалификации сотрудников сторонних организаций на базе лаборатории;

- Организация конференций по тематике исследования;

Кроме того, лаборатория взаимодействовала с привлеченными к выполнению проекта сторонними научными и клиническими учреждениями.

Научно-вспомогательные виды работы включали:

Предоставление материалов научного проекта в Этический комитет СПбГУ;

Подготовку методов исследований;

Обучение исполнителей проекта методам исследования.

Оснащение лаборатории оборудованием и расходными материалами для проведения исследования.

По запросам Клиники высоких медицинских технологий СПбГУ, согласно плану, могла осуществляться консультативная и организационно-методическая помощь сотрудников лаборатории и привлеченных ведущих специалистов в создании Клинического центра аутоиммунных заболеваний при Клинике высоких медицинских технологий СПбГУ, однако в отчетный период такие запросы не поступали.

За отчетный период произведены виды работ и достигнуты результаты, описанные ниже.

1.1. Научное направление «Формирование и обоснование концепции существования синдрома аутоиммунной дизавтономии и раскрытие его патогенеза»

Данное исследование продолжает нейроиммунологические исследования лаборатории мозаики аутоиммунитета (в 2017-2019 гг. посвященные рассеянному склерозу) и вытекает из результатов работ лаборатории мозаики аутоиммунитета по саркоидозу (2017-2019 гг.), которые отражали присутствие при этом иммунопатологическом заболевании проявлений нейропатии тонких (малых) нервных волокон.

Оно заключается в проверке рабочей гипотезы о том, что клинически разные заболевания, принадлежащие в сфере здравоохранения к различным специальностям, среди проявлений которых важную роль занимает синдром дисфункции вегетативной нервной системы (дизавтономии), имеют общие этиологические факторы и общие звенья патогенеза, связанные с аутоиммунитетом. К таким заболеваниям, наряду с саркоидозом, были отнесены:

- Синдром хронической усталости;
- Синдром постуральной ортостатической тахикардии;
- Фибромиалгия

По мнению ряда авторов, к этой тетраде примыкают и нарушения реактивности и состояния здоровья у реципиентов силиконовых эндопротезов, в частности — при силиконовой маммопластике, которая нередко приводит к воспроизведению ряда симптомов дизавтономии (адьювант-ассоциированное заболевание протезированной молочной железы, вызванное хроническим контактом с силиконом – силиконоз или адьювантная болезнь груди, она же – болезнь грудных имплантов, breast implants illness) [14-16].

На данном этапе исследование предполагает анализ результатов анкетирования и клинического обследования лиц, страдающих данными заболеваниями. На следующем этапе планируется выявление аутоантител, нейропатии малых волокон, нарушений микроциркуляции и вазомоторной регуляции, в развитии которых, вероятно, важную роль играют аутоиммунные механизмы. В ходе проведения исследования возможно выявление новых факторов, связанных с широким распространением синдрома дизавтономии. Возможно доказательство аутоиммунной природы нарушений, ранее не считавшихся таковыми, получение важной информации для улучшения диагностики данных заболеваний и качества жизни пациентов.

Хроническая, не снимаемая сном и отдыхом усталость является широко распространенным состоянием – около 10% мирового населения страдают от постоянной усталости, не устраняющееся даже после продолжительного отдыха [17]. Этот синдром характерен для многих заболеваний, однако, после исключения вторичных причин, распространенность идиопатического синдрома хронической усталости (синоним — миалгический энцефаломиелит) остается весьма высокой и достигает 0,2-1,2%. Помимо выраженного снижения работоспособности, среди других проявлений заболевания важную роль занимают симптомы нарушения вегетативной регуляции внутренних органов и ауторегуляции сосудов, когнитивная дисфункция, множественные болевые симптомы и нарушения сна. Несмотря на то, что патогенез идиопатического синдрома хронической усталости (СХУ) не установлен, это заболевание, согласно современным представлениям, представляет собой пример нарушения сложных нейроиммуноэндокринных взаимодействий [18]. В 1999 г. А.Ш. Зайчик и Л.П. Чурилов впервые охарактеризовали синдром хронической усталости как возможное проявление аутоиммунного гипоталамита [19]. В последние годы появились работы, указывающие на роль аутоиммунных реакций, спровоцированных инфекционными, в частности — вирусными агентами, в развитии СХУ [20].

Клинически выраженная хроническая усталость вне проявлений первичных терапевтических или нейроэндокринных заболеваний может быть связана с разными

этиологическими факторами, такими как: дистресс в исходе хронических стрессов — по МКБ-10: **F48.0** – неврастения на почве дистресса; последствиями вирусной инфекции, в особенности - вирусами группы герпеса — по МКБ-10: **G93.3**. или поствирусная астения. Но также она может быть «идиопатической», без признаков данных первично предрасполагающих факторов (по МКБ-10: **R53.83** — хронические недомогание и усталость, не классифицированные иным образом).

Представляет интерес сравнительное изучение возможного вклада аутоиммунных процессов в патогенез таких этиологически различных видов клинически значимой хронической усталости.

Несмотря на наличие нескольких наборов валидизированных критериев для диагностики СХУ, широко применяемых в мире (весьма распространены, в частности, так называемые канадские критерии) [21], низкая информированность о нем врачей (особенно в отечественной системе здравоохранения) является основной причиной того, что до 80% случаев идиопатического СХУ остаются нераспознанными [22,23].

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ) представляет собой клиническую форму дисавтономии, которая отмечается у 0,2-1% населения в развитых странах [24]. Этот синдром наблюдается, как правило, у женщин молодого возраста, выражаясь в головокружении, сердцебиении, дрожи, общей слабости, расплывчатости зрения, чувстве утомлённости и избыточном приросте частоты сердечных сокращений при переходе человека в вертикальное положение. Синдром ПОТ часто ассоциирован с перенесенным инфекционным заболеванием, и иммуно-опосредованные процессы рассматриваются среди вероятных механизмов его развития [24].

Фибромиалгический синдром, характеризующийся распространенной хронической болью, болезненностью мышц, зон прикрепления сухожилий и соседних мягких тканей, часто сопровождающихся нарушением сна, усталостью и когнитивными нарушениями — одна из самых сложных проблем клинической практики [25]. Несмотря на высокую распространенность (2-7% популяции) и значительный уровень обращаемости за медицинской помощью (фибромиалгия выявляется у 10% больных в стационарах и у 25% пациентов ревматологов), диагностика этого заболевания осуществляется неудовлетворительно [26]. Дискуссионными являются вопросы его клинических проявлений, нозологической самостоятельности и выбор приоритетных методов лечения, однако роль иммунных факторов в развитии этого синдрома привлекает все больше внимания в свете представлений о едином нейроиммунноэндокринном аппарате [27].

При изучении состояния здоровья пациенток с длительным анамнезом использования силиконовых имплантатов многие авторы отмечали группу схожих с вышеназванными

расстройствами симптомов, выделяя так называемую «адьювантную болезнь груди» [28-30]. У ряда пациенток силиконовой маммопластики регистрировались явления хронической усталости и вегетативные нарушения, причем, удаление имплантатов приводило у них к улучшению клинической картины [31]. Некоторые исследования трактуют эту нозологическую форму как разновидность «АСИА-синдрома» - аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, вызванного адьювантами [32-34].

Таким образом, синдромы идиопатической хронической усталости, фибромиалгии и постуральной ортостатической тахикардии, а также силиконоз имеют общие клинические черты, в частности, симптомы генерализованного расстройства вегетативной регуляции, затрагивающего как сердечно-сосудистую систему, так и другие системы органов. Таким образом, в группу пациентов с диагнозом «соматоформная дисфункция вегетативной системы», который традиционно относят к группе невротических расстройств, могут попадать и те, у кого синдром дисавтономии или вегетативной дисфункции имеет органическую причину, предположительно связанную с иммунопатологическими процессами.

Около 7% популяции страдает от хронических нейропатических болей, значительно снижающих качество жизни пациентов, в этиологии которых важное место занимает нейропатия малых волокон, поражающая нервные волокна типов А-дельта и С. К основным ее симптомам относятся боли и парестезии, связанные с нарушением болевой и температурной чувствительности, а также спектр вегетативных нарушений, к которым относится сухость слизистых, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и тазовых органов, боли в грудной клетке и животе, мышечные спазмы и судороги и многие другие проявления дисавтономии [35, 36].

Существует предположение о возможной аутоиммунной природе заболевания, подтверждаемое развитием нейропатии малых волокон у пациентов с синдромом Шегрена и целиакией, выявлением аутоантител в некоторых случаях «идиопатической» нейропатии и развитием заболевания у детей и подростков, лишенных иных (метаболических и токсических) факторов риска. Данная нейропатия (как и клинически значимая степень хронической усталости) обнаруживаются при саркоидозе [37], аутоиммунные основы которого ранее изучались сотрудниками лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ.

Предпринимаются первые успешные попытки терапии нейропатии малых волокон с использованием иммуноглобулинов и глюкокортикостероидов, требующие дальнейших исследований [38, 39].

Стоит отметить, что поражение малых волокон требует специфических методов диагностики и не выявляется при проведении электронейромиографии, в связи с чем подобные нейропатические жалобы пациентов могут быть расценены как проявление аггравации или психосоматических расстройств и оставлены без внимания лечащим врачом.

В 2011 году был описан новый аутоиммунный синдром, провоцируемый компонентами вакцин, протезных материалов, лекарствами, косметическими продуктами (аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами – АСИА — см. выше) [40]. Исследованиями И. Шенфельда и его коллег выявлено, что синдром хронической усталости, синдром постуральной ортостатической тахикардии и фибромиалгический синдром нередко являются проявлениями АСИА синдрома и могут характеризоваться снижением плотности малых волокон [41].

Аутоиммунная сенсоневральная потеря слуха определяется как двусторонняя сенсоневральная тугоухость, вызванная неконтролируемым аутоиммунным ответом на аутоантигены внутреннего уха [42]. Однако это состояние остается плохо изученным и на сегодняшний день представляет собой диагноз исключения [42]. Вместе с тем, нарушение слуха является одной из частых жалоб, предъявляемых пациентами с ПОТС и фибромиалгией, СХУ и ASIA-синдромом на почве разных адьювантных воздействий [43, 44]. Существует вероятность, что сенсоневральная потеря слуха у этих пациентов связана с патогенными эффектами аутоантител и нейропатией малых волокон.

Цель данного направления исследования: выявление общих факторов риска развития синдрома хронической усталости или миалгического энцефаломиелита (СХУ), синдрома постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС) и фибромиалгии (ФМ), определение спектра аутоиммунных реакций и выявление поражения малых нервных волокон у пациентов, страдающих этими заболеваниями для улучшения диагностики и качества жизни пациентов.

Задачи данной части исследования:

1. Изучить сходные клинические и иммунологические характеристики СХУ, ПОТС, фибромиалгии и дисплазий соединительной ткани (ДСТ).
2. Выявить возможное наличие нейропатии малых волокон и локального нейрогенного воспаления у пациентов с СХУ, ПОТС и фибромиалгией.
3. Объективно оценить слуховую функцию у пациентов с СХУ, ПОТС и фибромиалгией, предъявляющих жалобы на снижение слуха

4. Сопоставить напряженность и спектр аутоиммунных процессов при клинически значимой хронической усталости разной этиологии — поствирусной, постстрессорной и соответствующей критериям идиопатического СХУ.

В 2020-21 гг. выполнен следующий объем работ:

Все включенные участники дали информированное согласие на участие в исследовании и хранение биологического материала в Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ.

Исследуя клиническую патофизиологию дисавтономии как возможного аутоиммунного синдрома, в отчетный период сопоставили клиническую картину, иммунологический статус и параметры регуляции кровообращения у лиц с фибромиалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости различной, в том числе — пост-COVID-19 этиологии. Среди принявших участие в исследовании больных, подозревающих у себя МЭ/СХУ, 73,7% лиц соответствовали диагностическим критериям данного заболевания. Среди больных с сохраняющимися более 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами 100% лиц соответствовали диагностическим критериям МЭ/СХУ, что подтверждает наличие тесной связи между т.н. «пост-ковидным синдромом» и МЭ/СХУ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что МЭ/СХУ и пост-ковидный синдром не являются психическими заболеваниями: распространенность клинически выраженных и субклинических тревоги и депрессии при МЭ/СХУ, в том числе пост-ковидного генеза статистически значимо не отличалась от таковой среди здоровых лиц. Между тревожной/депрессивной симптоматикой и выраженностью усталости при МЭ/СХУ отсутствовала статистически значимая корреляция, хотя такая связь была установлена между усталостью и рядом других синдромов в картине МЭ/СХУ, в частности: постэксерциональным истощением, иммунной дисфункцией, дисавтономией, нарушениями сна, болевым синдромом и др. Наличие иммунной дисфункции было выявлено у 100% пациентов с МЭ/СХУ. Были получены данные, свидетельствующие о нарушении макро- и микроциркуляции крови при МЭ/СХУ и, особенно — при его пост-ковидной этиологии. В частности, распространенность постуральной ортостатической тахикардии у больных МЭ/СХУ составила 37,5%, а при его пост-ковидной этиологии — уже 75,0% (у здоровых лиц данная дисфункция наблюдалась лишь в 11,1%, $p=0,02$). Методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены изменения микроциркуляции, характерные для МЭ/СХУ, особенно - постковидного генеза, которые соответствуют гиперемической форме нарушений микроциркуляции, наблюдаемой при острых воспалительных процессах или дефиците системной вазоконстрикторной активности. По результатам данного фрагмента работ защищена с отличием ВКР.

Лабораторные исследования профиля аутоиммунной реактивности проведены у 53 испытуемых.

Выделялись лица с клинически значимой, сопровождаемой тревожно-депрессивным состоянием хронической усталостью, подпадающей под критерии СХУ. Диагноз СХУ верифицирован на основании критериев Центра контроля за заболеваниями (США), разработанных в 1994 г., в упрощенной строгой версии 2005 г. [47]. Под термином «СХУ» подразумевалось клиническое состояние пациента в период значимой физической и умственной усталости, не проходящей после адекватного отдыха, сопровождающееся другими проявлениями СХУ, при условии, что такое состояние длится более полугода. Клиническую значимость подобной усталости оценивали по наличию и тяжести сопряженных с нею тревожности и депрессии. Степень выраженности тревожности и депрессии оценивали по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [48]. Клинически значимой считали хроническую усталость при сумме баллов по шкале HADS ≥ 11 . Все обследуемые при установлении диагноза СХУ не имели каких-либо установленных диагнозов органических локальных или системных ревматологических и эндокринных заболеваний, не придерживались режима дня, образа жизни или питания, которые могли бы имитировать основную симптоматику СХУ. На момент взятия крови они не находились в периоде каких-либо острых заболеваний или обострений хронических заболеваний и не болели острыми респираторными заболеваниями, острыми вирусными респираторными инфекциями или острыми кишечными инфекциями не только в момент обследования, но и как минимум в течение двух недель, предшествовавших ему. У всех испытуемых в этом фрагменте исследования верифицировалось наличие или отсутствие признаков перенесенной инфекции вирусами группы герпеса. Установление возможной роли в этиологии СХУ вирусов данной группы (а именно, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса типов 1 и 2 и человеческого герпес-вируса типа 6) было не только анамнестическим, но и подтверждалось иммунологически по результатам определения в сыворотке крови IgG (перенесенная инфекция), и IgM (первичный контакт с инфекцией) против корового антигена соответствующих вирусов методом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов «Векто ВПГ-1,2-IgG», «Векто ВПГ-IgM», «Векто HHV-6-IgG», «Векто ВЭБ-VCA-IgM», «Векто ВЭБ-NA-IgG», «Векто ЦМВ-IgG», «Векто ЦМВ-IgM» (Санкт-Петербург, Россия). При этом все включенные в обследование лица были отрицательны по тестам на антитела к капсидным антигенам этих вирусов и по данным ПЦР на ДНК этих вирусов. Данная часть обследования проведена в содружестве с клинической базой

Санкт-Петербургского государственного университета СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина». Факт наличия по меньшей мере контакта с вирусом группы герпеса считался достоверным при $\text{Кобсл.} > \text{Ккрит.}$, где Кобсл. — концентрация антител к вирусу в сыворотке обследуемого пациента, Ккрит. — пограничный численный показатель концентрации антител к вирусу в контрольной сыворотке, умноженный на коэффициент R, указанный производителем индивидуально для каждого диагностического набора реагентов. Только пациенты с доказанным СХУ и значением $\text{Кобсл.} > \text{Ккрит.}$ включались в группу исследования **G93.3**. При $\text{Кобсл.} = \text{Ккрит.}$ результаты считались сомнительными, лица с такими результатами в исследовании не участвовали. При $\text{Кобсл.} < \text{Ккрит.}$ факт контакта с вирусом исключался, а такие испытуемые, в зависимости от преобладающей симптоматики и анамнеза входили в группы **F48.0** — пост-дистрессорная неврастения или **R53.83** — идиопатическая хроническая усталость (см. выше).

Определение 36 аутоантигенов в сыворотках периферической венозной крови лиц с хронической клинически значимой усталостью разной этиологии, подпадающей под критерии СХУ (n=33, возраст — 28-40 лет), и здоровых доноров - **Z00.0** по МКБ-10 (подгруппа молодых клинически здоровых, не предъявляющих абсолютно никаких жалоб и отрицательных по вирусологическим тестам, n=12, возраст — 20-30 лет и старшая подгруппа практически здоровых, отрицательных по вирусологическим тестам но имеющих жалобы на рецидивирующую острую усталость не достигающую клинически значимого уровня, при сумме баллов по HADS \leq 10, n=8, возраст 45-55 лет) — производилось методом неконкурентного твердофазного иммуноанализа с наборами «ЭЛИ-тест», варианты «ЭЛИ-Висцero-24», «ЭЛИ-Нейро-12» и «ЭЛИ-Пульмо-6» (МИЦ «Иммункулус», Москва, РФ).

Было определено и оценено относительно контрольного пула сывороток здоровых доноров и относительно собственной средней иммунореактивности каждого индивида содержание аутоантител к следующим антигенам:

- дс-ДНК или DNA d/s) (двухспиральной ДНК);
- β 2-гликопротеину I (β 2GP, основному фосфолипидсвязывающему белку плазмы крови);
- Fc-Ig (Fc-фрагменту молекул иммуноглобулинов, ревматоидные факторы);
- CoM-02 (мембранному антигену кардиомиоцитов);
- bAR (β 1-адренорецепторам кардиомиоцитов);
- TrM-03 (мембранному антигену кровяных пластинок);
- ANCA (цитоплазматическим антигенам нейтрофилов);
- KiM-05 (мембранному антигену клеток клубочков почек);

- KiS-07 (цитоплазматическому антигену клеток клубочков почек);
- LuM-02 (аутоантитела к мембранному антигену клеток эпителия легочных альвеол);
- LuS-06-80 (растворимому цитоплазматическому антигену клеток эпителия легочных альвеол с молекулярной массой ~80 кД);
- к LuS-300 (растворимому цитоплазматическому антигену клеток эпителия легочных альвеол с молекулярной массой ~300 кД);
- легочному коллагену (IV типа);
- легочному эластину;
- GaM-02 (мембранному антигену клеток стенки желудка);
- ItM-07 (мембранному антигену клеток стенки тонкого кишечника);
- HeS-08 или hes (растворимому цитоплазматическому антигену гепатоцитов);
- HMMP (мембранному антигену митохондрий гепатоцитов);
- Ins (инсулину);
- Ins-R (рецепторам инсулина);
- TG (тироглобулину);
- TSH-R (рецепторам тиротропина);
- AdrM-D/C-0 (мембранному антигену клеток надпочечников);
- Spr-06 (мембранному антигену, общему для клеток простаты и сперматозоидов);
- hamma-*ifn* (γ -интерферону);
- S100 (кальций-связывающему белку S100);
- Gfar (кислоту фибриллярному астроглиальному белку);
- MBP или ОБМ (основному белку миелина);
- VDCh (вольтаж-зависимому кальциевому каналу);
- HolR (H-холинорецепторам);
- Ser-R (серотониновым рецепторам);
- GABAR (рецепторам γ -аминомасляной кислоты);
- DaR (дофаминовым рецепторам);
- GluR (глутаматным рецепторам);
- NF200 (белку нейрофиламентов NF200).

Для каждого изучаемого аутоантитела, согласно методике производителя [49-51], на основе показателя иммуноферментного определения абсолютного содержания аутоантител в условных единицах оптической плотности были рассчитаны:

- процент отклонения от показателя пула контрольных сывороток здоровых доноров со знаком «+» (выше пула), со знаком «-» (ниже пула);

- Средняя аутоиммунореактивность индивида, представляющая алгебраическую сумму всех отклонений от контрольного пула по каждому из видов аутоантител набора, деленная на их количество;

- Аутоиммунологический профиль индивида, представляющий вариации отклонений каждого из видов аутоантител, определяемых набором, от индивидуальной средней иммунореактивности, принятой за изолинию.

Сывороточный уровень аутоантител против рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) (адренергических, мускарин-холинергических, эндотелиновых и ангиотензиновых) был оценен иммуноферментным методом у 93 женщин, в течение нескольких лет носящих силиконовые эндопротезы грудных желез, и предъявлявших подпадающие под критерии СХУ/ФМЭ жалобы на хроническую усталость, фибромиалгию, депрессию, сердцебиения, сухость во рту и глазах, снижение слуха и др., в сравнении с 36 не имеющими эндопротезов здоровыми женщинами того же возраста. Выявилось значительное снижение у первых сывороточных концентраций аутоантител против β 1-адренорецептора, рецепторов ангиотензина II типа 1 и эндотелина типа А. Уровень аутоантител против β 1-адренорецепторов сильно и отрицательно коррелировал у носительниц силиконовых эндопротезов молочных желез с рядом жалоб из числа симптомов ASIA, такими как нарушения сна, фибромиалгия, сухость во рту, депрессия, нарушения стула. В экспериментальной части исследований последствий силиконовой маммопластики с целью создания экспериментальной модели этого нарушения IgG женщин с силиконовыми эндопротезами, имевших проявления МЭ/СХУ и АСИА, IgG здоровых доноров и фосфат-забуференный физраствор, которые служили контролями, вводили мышам стереотаксически интрацеребровентрикулярно. В батарее поведенческих тестов было показано, что введение антител вызывает повышение двигательной и исследовательской активности и снижение тревожности у животных, а также повышение болевой чувствительности, наиболее явно - на 16 день после введения препаратов, причем эффект снижался через 1 месяц. Значимых различий между группами, получавшими IgG больных и здоровых при этом, не было. Единственное исключение — сила хватки передних конечностей, которая на 16 день опыта превышала норму лишь у животных, получавших IgG больных. Таким образом, пассивная иммунизация не позволила создать мышиную модель МЭ/СХУ. Все данные, приведенные выше, касающиеся патогенеза СХУ/МЭ обладают мировой новизной.

В отчетный период также продолжилось и было завершено начатое в 2018-2019 гг. динамическое диспансерное наблюдение за пациентками силиконовой маммопластики, сбор их биоматериала (сыворотка периферической венозной крови и биоптаты ткани

области имплантата) и были завершены сравнительные лабораторные исследования отдаленной (годовой) динамики иммуноэндокринных показателей у пациенток с операциями на молочной железе (МЖ), как с использованием силиконовых имплантатов, так и без использования силикона.

В клинико-патофизиологической части исследования оценили динамику симптомов аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, вызванного адъювантами (АСИА) у женщин после силиконовой маммопластики и после других, не связанных с силиконом операций на молочной железе. Наблюдая пациенток в течение одного года после операций, зарегистрировали статистически достоверное увеличение числа женщин с АСИА-синдромом, однако оно не было связано именно с применением силиконовых имплантатов, хотя и коррелировало с нарастанием сывороточных концентраций ряда аутоантител (к кардиолипину (IgG и IgM) и к бета2-гликопротеину I), причем в сроки наблюдения не достигающим диагностических порогов.

То есть, в пределах годовых сроков наблюдения, пациентки оставались в рамках донозологической адаптации, хотя и начинали предъявлять первые субъективные жалобы, что отразилось в появлении критериев синдрома ASIA. Полученные данные подкрепляют новую трактовку создателем концепции ASIA И. Шенфельдом данного синдрома как преднозологического состояния, отражающего результат длительного перенапряжения иммунной системы.

Далее мы проследили хирургические исходы и динамику параметров аутоиммунитета и нейроэндокринной регуляции у 106 пациенток с эстетическими коррекциями формы и объема, а также лечебными и реконструктивными вмешательствами на МЖ, до и на протяжении года после операций. Включение в исследование было добровольным, анонимным, с оформлением информированного согласия на участие в исследовании и хранение биологического материала в Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ. Все пациентки проходили стандартное предоперационное обследование и подготовку традиционными клиническими, биохимическими и инструментальными методами. Средний возраст женщин составил $39,2 \pm 11,4$ лет, из 106 пациенток 35 были курящими (33%). Пациентки включались в исследование и подвергались оперативному лечению с сентября 2018 по ноябрь 2019 года с последующим наблюдением до года после операций. Операции и последующее наблюдение за пациентками выполнялись на пяти клинических базах исследования, включая: Центр пластической хирургии "PARADA" клиники «Балтмед-Гавань», г. Санкт-Петербург; онкологическое отделение хирургических методов лечения №2 Ленинградского областного онкологического диспансера (ЛООД), г. Санкт-Петербург; онкологическое отделение Клиники высоких медицинских технологий им.

Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург; Клинику пластической хирургии «БИОС», г. Москва; Клинику современной хирургии «ЗДРАВА», г. Краснодар. Пациентки включались в исследование и подвергались оперативному лечению с сентября 2018 по ноябрь 2019 года с последующим наблюдением до года после операций (ноябрь 2020 г.).

Показаниями к эстетическим операциям служили: постлактационная инволюция и/илиптоз молочных желез, гипоплазия молочных желез, микромастия, асимметрия молочных желез, гигантомастия, тубулярная грудь, капсулярная контрактура, состояние после введения полиакриламидного геля с маститом, грудь сапожника, эстетическая неудовлетворенность формой и объемом молочных желез.

Онкологические и реконструктивные операции были выполнены пациенткам по следующим показаниям: фиброаденома, филоидная аденома, организованная гематома молочной железы с подозрением на рак, спорадический рак молочной железы, генетически обусловленный билатеральный рак молочной железы (BRCA положительный), отсутствие молочной железы/молочных желез после лечения рака, семейный рак молочной железы, канцерофобия. При этом 23 из 106 (21,7%) получали химиотерапию, 10 из 106 (9,4%) получали лучевую терапию, а 16 из 106 (15,1%) - гормонотерапию.

Операции на молочных железах осуществлялось по рекомендуемым методикам [52]. До операции (точка «0»), а также после нее – через 3 (точка «1»), 6 (точка «2») и 12 (точка «3») месяцев производили взятие венозной крови. Сведения о пациентках и их лабораторных и инструментальных данных, получаемые при регулярном анкетировании и контрольных обследованиях, пополняли компьютерную базу данных со сроками наблюдения: до операции, через 3, 6 месяцев и 12 месяцев после нее.

По разным причинам на контроль в 12 месяцев удалось привлечь 79 пациенток из 106. Они были разделены на 2 группы по наличию силиконового имплантата/эспандера на момент годового контроля. Основную группу составили 60 пациенток с силиконовой маммопластикой, а контрольную 19 пациенток после операций на МЖ без использования силикона. Ввиду того, что эстетическая маммопластика наиболее популярна среди молодых пациенток, группы несколько отличались по возрасту - 36,7 ($\pm 8,8$) лет в основной группе и 47,4 ($\pm 14,7$) года в контрольной.

В сыворотке периферической венозной крови всех участниц исследования, до операции и во все контрольные сроки определяли содержание: трийодтиронина (Т3), тиреотропина (ТТГ), эстрадиола (Э), тестостерона (ТС), пролактина (ПРЛ), а также аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (MCV-Ab), кардиолипину (ACLA

IgG и ACLA IgM), бета2-гликопротеину 1 (Anti- β 2-GP1), рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab), тиреоглобулину (TG-Ab), аннексину V (aAnV, IgG и IgM). Измерения вышеназванных иммунных и гормональных параметров производили методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов, предназначенных для этой цели («Алкор-Био» - Россия, «Euroimmun» и «Orgentec» - Германия).

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Применялись методы вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое, m - стандартная ошибка. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). При оценке результатов определения профиля аутоантител для сравнения групп применены критерий χ^2 Пирсона и критерий Wilcoxon. Оценены опорные данные описательной и вариационной статистик — минимальное значение (V_{min}), максимальное значение (V_{max}), лимит ($Lim = V_{min} - V_{max}$), доверительный интервал 95% (ДИ 95%), доверительный интервал 75% (ДИ 75%), мода (M_o), среднее значение (M), квадратичное отклонение ($\pm sd$, или $M \pm sd$), эксцесс (E), амплитуда вариационного разброса ($Ampl$), коэффициент вариации (Cv). Различия считались достоверными как по методу Пирсона, так и при использовании коэффициента Фишера при $p < 0,05$. Проводили также корреляционный анализ по Спирмену связи между присутствием хронической усталости и параметром «количество аутоантител X» (где X — количество аутоантител к каждому из антигенов нервной ткани набора «ЭЛИ-Нейро-12» и сравнивали изученные группы непараметрическим методом по критерию Манна–Уитни (U-test).

При статистической обработке данных годичной динамики иммуноэндокринных показателей при силиконовой маммопластике для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — $n(\%)$. Остальные параметры описывались средним и стандартным отклонением ($M(\sigma)$), медианой, 1-3 квартилями ($Md[q1;q3]$), минимальным и максимальным значением ($min-max$). Для оценки динамики титров гормонов и аутоантител использовалась бета-регрессия со смешанными эффектами (библиотека GLMMadaptive) [53]. Результат представлялся в виде коэффициента регрессии и его стандартной ошибки либо в виде их разницы в случае попарного сравнения ($b(se)$). В случае множественного тестирования гипотез использовалась поправка Беньямини-Хохберга для коррекции p-значений. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчёты производились на языке

программирования R v3.6.1 [54].

Результаты исследования.

1. Оценка наличия вегетативной дисфункции при онлайн-анкетировании пациентов с ФМ, СХУ, ПОТС (n=25) и здоровых добровольцев (n=6).

Таблица 1. Симптомы вегетативной дисфункции, выявляемые у пациентов-участников исследования.

	Пациентов с ФМ, ПОТС, СХУ, (n=25), n (%)	CI 95%	Здоровые добровольцы, (n=6), n (%)	CI 95%
Сердечно-сосудистые нарушения	19 (76.0)	74.5-78.0	0	0
Нарушение функции ЖКТ	3 (12.0)	11.8-12.3	1 (16.6)	13.3-17.0
Нарушение мочеиспускания	0	0	0	0
Опорно-двигательные нарушения	4 (16.0)	15.5-16.7	1 (16.6)	13.8-17.5
Нарушения со стороны слизистых оболочек и внутренних органов	7 (28.0)	27.6-29.0	0	0
Офтальмологические нарушения	5 (20.0)	19.4-20.9	0	0

2. Неврологический осмотр. Шести пациентам и шести здоровым добровольцам был проведен стандартный неврологический осмотр с оценкой активных и пассивных движений, мышечной силы, поверхностной, болевой и температурной чувствительности, глубоких рефлексов, состояния черепных нервов и координационных проб. В контрольной группе отклонений от нормы не выявлено. В группе пациентов поражения крупных нервных стволов не обнаружено, у 2 (30%) больных отмечалось наличие болевого синдрома, в том числе, по типу аллодинии. У одного из данных пациентов в связи с болевым синдромом осмотр был завершен досрочно.

Также проводилась оценка гипермобильности суставов по бейтонской методике [55] и пальпирование точек фибромиалгии. При пальпировании болевых точек, в группе здоровых добровольцев отклонений от нормы не выявлено. У двух больных с ФМ и одного больного с СХУ был достигнут диагностически значимый показатель

(болезненность более 11 из 18 точек). При оценке гипермобильности по упомянутой методике, статистически значимых различий между пациентами с ФМ, ПОТС и СХУ и здоровыми добровольцами на данный момент не выявлено.

3. Оценка наличия симптомов нейропатии малых волокон у пациентов с ПОТС, ФМ, СХУ [56].

Таблица 2. Симптомы нейропатии малых волокон.

Вопросы, задаваемые пациенту	Число пациентов, ответивших положительно - N (%)	Максимальное число баллов по данному вопросу (0-4)
У меня есть боль в руках	1 (16.6%)	1
У меня есть учащенное сердцебиение	5 (83.3%)	3
У меня есть нарушение моторики кишечника	2 (33.3%)	3
У меня есть проблемы с мочеиспусканием (невозможность опорожнить мочевой пузырь или наоборот слишком интенсивное мочевыделение)	0	0
У меня есть проблемы с проглатыванием пищи	0	0
У меня есть мышечные спазмы	0	0
Мои руки/ноги стали холоднее, чем раньше	2 (33.3%)	4
У меня есть боль в груди	5 (83.3%)	2
У меня есть чувство, что пища застревает в глотке	0	0
Ночью я откидываю одеяло с ног	1 (16.6%)	4
У меня есть проблемы с мочеиспусканием (невозможность опорожнить мочевой пузырь или наоборот слишком интенсивное мочевыделение)	0	0
У меня есть сухость глаз	3 (50.0%)	1
У меня есть размытость зрения	2 (33.3%)	4
У меня есть головокружения, когда я встаю с постели	5 (83.3%)	2
У меня неожиданно краснеет лицо	0	0
Мои руки или ноги холоднее, чем они были раньше	2 (33.3%)	0
У меня есть боль в руках	0	0

Кожа на моих ногах стала слишком чувствительной	5 (83.3%)	4
У меня есть ощущение покалывания в руках	0	0
У меня есть ощущение покалывания в ногах	0	0
У меня есть боль в груди	5 (83.3%)	2

4. Проведение конфокальной микроскопии роговицы

Пациентам указанных групп проводится конфокальная микроскопия роговицы для оценки и подсчета малых нервных волокон. В настоящий момент конфокальная микроскопия проведена 1 пациенту с ФМ, 1 пациентке с СХУ и 1 здоровому добровольцу (рис. 1, 2, 3). Данные, полученные в результате исследования, в последующем будут дополнены и статистически обработаны.

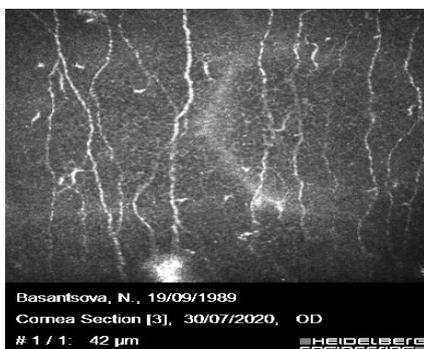


Рис. 1. Конфокальная микроскопия роговицы, здоровый контроль, 30 лет.

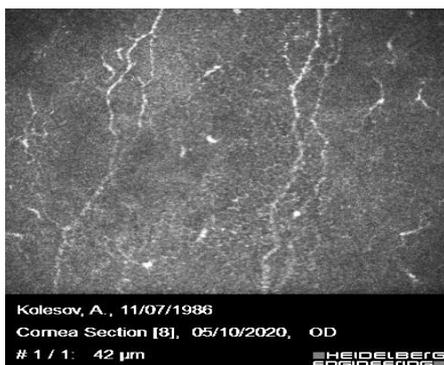


Рис. 2. Конфокальная микроскопия роговицы, пациент, страдающий фибромиалгией, мужчина, 33 года.

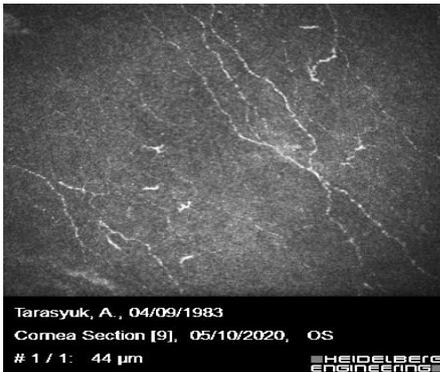


Рис. 3. Конфокальная микроскопия роговицы, пациент, страдающий СХУ, женщина, 36 лет.

Обращает на себя внимание наличие истонченных, извитых нервных волокон с высокими показателями ветвления у больных с ФМ и СХУ, а также наличие значительного количества клеток Лангерганса с увеличением их размера, тогда как в случае здорового добровольца на конфокальной микрофотографии роговицы не отмечалось подобных изменений.

5. Проведение аудиометрического исследования

Пациентам указанных групп, а также здоровым добровольцам проводится инструментальное исследование слуховой функции, включающей аудиометрию, тест Люшера, а также тест обнаружения паузы. Важно отметить, что пациент с ФМ, СХУ и ПОТС активно жалоб на нарушения слуха не предъявляли. В настоящий момент исследования проведены 6 пациентам, из них 2 - больные с СХУ, 3 - больные с ФМ и 1 пациент, страдающий ПОТС, а также 6 здоровым добровольцам. По результатам исследования, снижение слуховой функции отмечается у 40% пациентов, тогда как в группе здоровых добровольцев снижения слуха не отмечалось. На рис. 4 и 5 представлена аудиограмма пациентки, страдающей СХУ с первичным выявлением прогрессирующей тугоухости на фоне отсутствия иных провоцирующих факторов, помимо наличия основного заболевания.

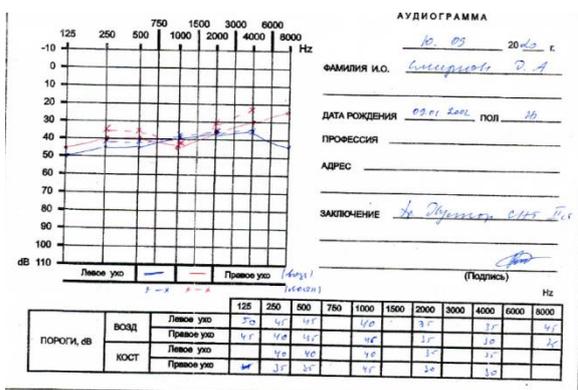


Рис. 4. Аудиограмма пациентки С., 18 лет при первичном осмотре.

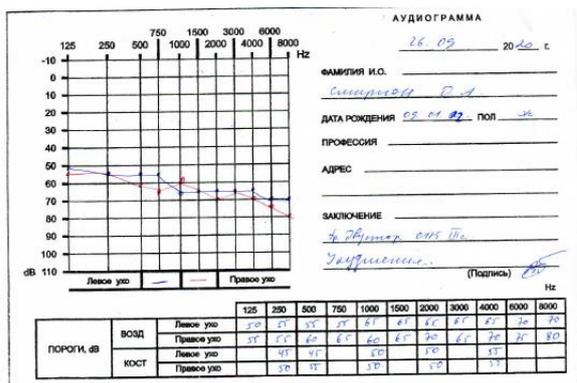


Рис. 5. Аудиограмма пациентки С., 18 лет, спустя 16 дней после первого обследования

Обращает на себя внимание прогрессирующее снижение слуха со второй степени к третьей в течение 16 дней на фоне прогрессирующего ухудшения общего состояния.

Кроме сбора нового клинического и лабораторного материала продолжалась обработка наших материалов, полученных в ходе исследований 2017-19 гг. с публикацией основанных на этих результатах статей, посвященных аутоиммунным и аутовоспалительным проявлениям заболевания, нередко сопровождающего дизавтономию и сближаемого многими авторами с болезнями дизавтономического круга – а именно саркоидоза.

6. Профиль аутоиммунной реактивности при клинически выраженной хронической усталости разной этиологии

Как показано на рис. 6 ниже, у лиц с клинически значимой хронической усталостью пост-вирусной этиологии (G93.3) выраженное в % по отношению к контрольному пулу сывороток здоровых доноров относительное количество аутоантител к ряду аутоантигенов, экспрессируемых в нервной ткани (рецепторы серотонина, γ -аминомасляной кислоты, глутамата, вольтаж-зависимые кальциевые каналы) — был статистически значимо повышен, по сравнению со здоровыми, не имеющими жалоб на усталость испытуемыми (группа Z00.0). Кроме того, статистически значимо повышен в

группе G93.3 оказался и относительный уровень аутоантител к аутоантигенам, связанным с тканевым дебрисом и апоптотическими телами (двуспиральная ДНК, коллаген и, в особенности, лиганд фосфолипидов β 2-гликопротеин-1). Вместе с тем, по отношению к подавляющему большинству аутоантигенов внутренних органов относительный уровень аутоиммунореактивности в этих группах достоверно не различался. Лишь по отношению к надпочечниковому аутоантигену adr относительная напряженность аутоиммунных процессов при наличии пост-вирусной хронической усталости статистически значимо возростала.

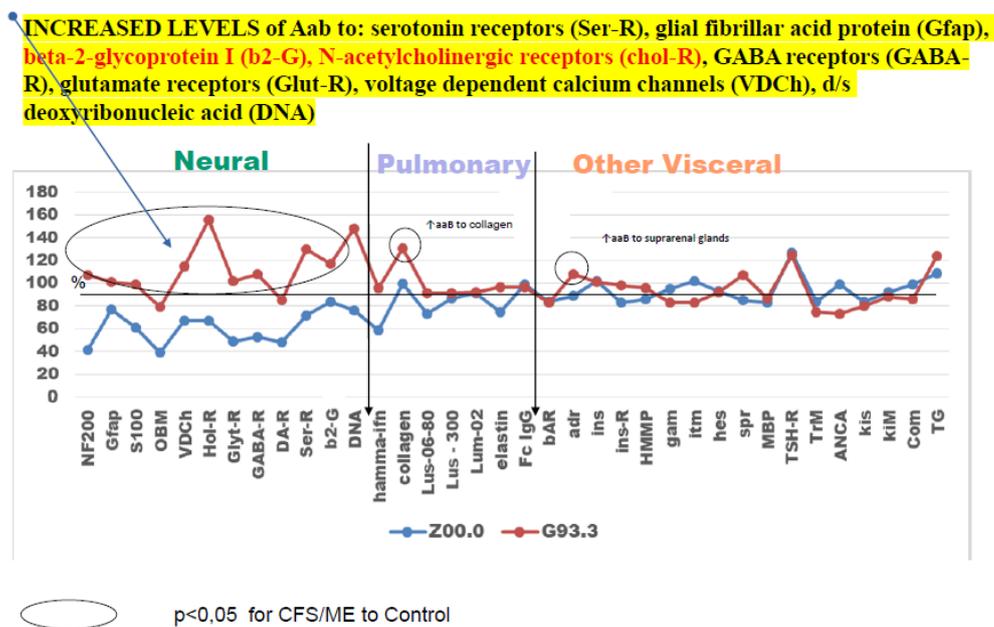


Рис.6. Сравнительный анализ концентрации антител у лиц с клинически значимой хронической усталостью пост-вирусной этиологии (G93.3) и здоровых лиц (Z00.0).

Относительный уровень аутоантител к различным аутоантигенам у лиц с клинически значимой пост-вирусной хронической усталостью (красная линия), в сравнении с клинически здоровыми не предъявляющими жалоб на усталость лицами (синяя линия). Изолиния соответствует средней иммунореактивности контрольного пула сывороток здоровых доноров. По вертикальной оси - % отклонений. Статистически значимые межгрупповые различия обведены черной линией. Обозначения — см. список аббревиатур и раздел, описывающий материал и методы, выше.

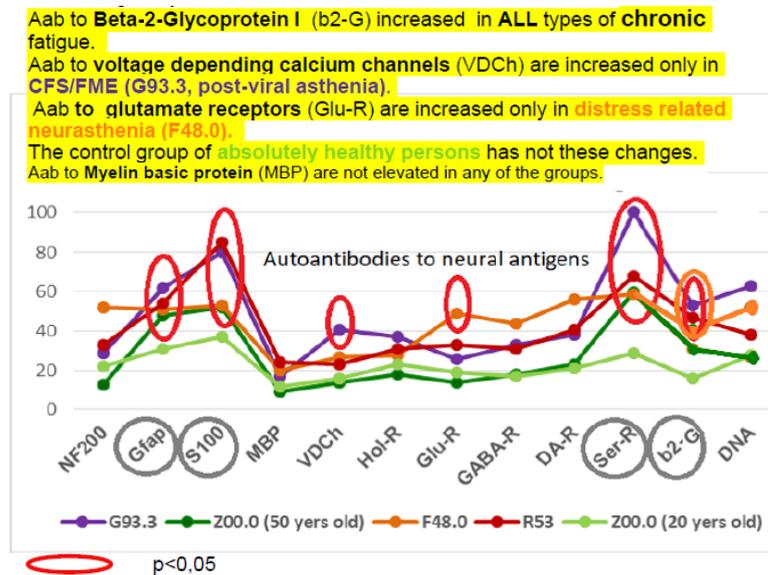


Рис. 7. Профиль аутоиммунной реактивности по отношению к аутоантигенам нервной ткани и неорганоспецифическим висцеральным аутоантигенам при клинически значимой хронической усталости различной этиологии в сравнении с контролем. По оси ординат — абсолютный уровень аутоиммунной реактивности в единицах оптической плотности. Обозначения — как в списке аббревиатур и описании материала и методов выше, статистически значимые межгрупповые различия обведены цветными линиями.

На рис. 7 выше показано, что профиль аутоантител к антигенам нервной ткани и неорганоспецифическим аутоантигенам отличается от нормального при всех изученных видах клинически значимой хронической усталости, но характер изменений зависит от особенностей этиологии усталости. Наиболее важные отличия, следующие:

- аутоантитела к бета-2 гликопротеину 1 присутствуют в повышенном количестве при всех видах хронической клинически значимой усталости, но не при жалобах на острую рецидивирующую усталость;
- только пост-вирусная астения (G 93.3) отличается статистически значимым повышением уровня аутоантител к вольтаж-зависимым кальциевым каналам, при этом подъем уровня аутоантител к ряду аутоантигенов именно при пост-вирусной хронической усталости наивысший по сравнению с другими ее типами;
- только дистрессорная неврастения (F 48.0) отличается статистически значимым повышением уровня аутоантител к глутаматным рецепторам;
- все виды усталости, включая и острую рецидивирующую субклиническую, характеризуются повышением уровня аутоиммунитета к серотониновому рецептору и белкам Gfar и S-100;
- ни один вид усталости не сопряжен с приростом аутоиммунной реактивности против основного белка миелина.

Изучение степени корреляции различных аутоантител с риском или антириском развития симптомокомплекса хронической усталости, проведенное путем сопоставления аутоиммунного профиля 24 испытуемых, подпадающих под критерии СХУ с группой клинически здоровых доноров, дало результаты, отраженные на рис.8 ниже.

Risk+/Antirisk- values of different Aab for presence of chronic fatigue syndrome. (CFS, n=24; Z00.0 (20-60 y.o.), n=20)

(f) Risk to CFS	p(χ^2) CFS:Z0 0.0	Correlation (f):CFS (Wilcoxon)
b2GP**	<0.001	+0.792 (VS)
Gfap**	0.006	+0.492 (S)
VDCh**	0.011	+0.458 (S)
HolR**	0.036	+0.385 (M)
SerR**	0.119	+0.305 (M)
GABAR	0.654	0.187 (W)
MBP	1	Irrelated
DaR	0.500	- 0.201(W)
S100	0.081	- 0.328 (M)
Glu-R*	0.044	- 0.377 (S)
NF200*	<0.001	- 0.612 (VS)

Рис. 8. Риском или антириск развития симптомокомплекса хронической усталости при наличии различных аутоантител. CFS – хронически клинически значимая усталость, Z 0.00 – здоровые испытуемые. VS – очень сильная корреляция; S — сильная; M — корреляция средней силы; W — слабая корреляция. Остальные обозначения — как в тексте выше и списке сокращений.

Оказалось, что наиболее выраженная корреляция существует между риском СХУ и присутствием аутоантител к бета-2 гликопротеиду 1. Менее сильно с диагнозом СХУ коррелируют аутоантитела к Gfap, Н-холинорецепторам и вольтаж-зависимым кальциевым каналам, а также серотониновым рецепторам. Аутоантитела к рецепторам гамма-аминобутирата и дофаминовым рецепторам слабо коррелировали с диагнозом СХУ. Аутоантитела к ОБМ не имели связи с диагнозом СХУ. Любопытно, что обнаружались и дискоррелирующие с диагнозом СХУ аутоантитела. Уровень аутоантител к глутаматному рецептору и, особенно, к белку нейрофиламентов NF200 был отрицательно связан с наличием СХУ, таким образом характеризуя аутоантитела этой специфичности как антириск-факторы СХУ.

Итак, уровень некоторых аутоантител повышен при усталости, но это не специфично для СХУ. Таковы аутоантитела к серотониновому рецептору и к глиальному кислому фибриллярному белку. Интересно, что ранее именно нарушение экспрессии

серотонинового транспортера и признаки активации нейроглии регистрировались в экспериментальной модели СХУ на крысах, полученной путем иммунизации полирибонуклеотидами [57].

Важной представляется обнаруженная корреляция симптомов всех типов клинически значимой хронической усталости с повышением уровня аутоантител к бета-2 гликопротеиду 1. Этот аутоантиген, как известно, мишень аутоиммунных воздействий в ходе антифосфолипидного синдрома [58].

Но еще 1999 г. группа американских авторов интерпретировала СХУ как разновидность антифосфолипидного синдрома с относительно мягким хроническим течением — на основании изучения коагулограмм пациентов [59]

По-видимому, полученные нами данные подтверждают правомочность такой гипотезы и иллюстрируют принцип калейдоскопа аутоиммунитета, то есть общей основы нозологически различных проявлений аутоиммунопатии.

Установлены связи определенных аутоантител с определенными особенностями этиологии хронической усталости.

Многие виды аутоантител к антигенам, представленным в нервной ткани, но лишь антиадреналовые из всех видов аутоантител к висцеральным органоспецифическим антигенам — коррелировали с хронической усталостью. Это говорит о том, что многочисленные жалобы таких пациентов на дисфункцию внутренних органов связаны, скорее, не с прямым поражением этих органов аутоиммунитетом, а с опосредованным через нарушение нейроэндокринной регуляции вторичным их вовлечением.

При пост-вирусной и дистресс-ассоциированной формах клинически значимой хронической усталости был повышен аутоиммунитет к неорганоспецифическим тканевым аутоантигенам, ассоциированным с апоптотическими процессами и тканевым дебрисом, что может свидетельствовать о роли нарушения клиренса апоптозного материала в индукции нарушений, связанных со СХУ.

Состояние иммуноэндокринной реактивности при силиконовом протезировании по данным годичного наблюдения

У пациенток силиконовой маммопластики МЖ и контрольной группы в отчетном году прослежена годовая динамика параметров аутоиммунитет по отношению к ряду аутоантигенов, типичных для форм патологии, включаемых в предполагаемый синдром аутоиммунной дизаутономии. Результаты отражены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика уровня аутоантител до и через 12 месяцев после операций (n=79). Сокращения: опер. – операции, мес. – месяцы, другие аббревиатуры – как в тексте. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму).

АТ	Точка контроля	Есть силиконовый имплантат (Md [Q1; Q3])	Нет силиконового имплантата (Md [Q1; Q3])	Межгрупповое сравнение (b(se), p)
		Внутригрупповая динамика (b(se), p)		
TSHR-Ab, МЕЛ, N<1	До опер.	0,3 [0,2;0,4]	0,4 [0,3;0,4]	-0,31(0,29), p=0,291
	12 мес.	2,5 [2,1;3,0]	0,5 [0,5;1,9]	1,13(0,26), p<0,001
		-2,45(0,30), p<0,001	-1,01(0,27), p<0,001	
TG-Ab, IU/ml, N<100	До опер.	12,9 [6,9;22,7]	9,6 [6,6;18,5]	0,08(0,29), p=0,933
	12 мес.	13,6 [7,7;36,2]	11,8 [8,9;23,7]	0,11(0,29), p=0,933
		-0,05(0,28), p=0,933	-0,02(0,29), p=0,933	
MCV-Ab, U/ml, N<20	До опер.	2,0 [1,5;3,9]	1,7 [1,2;2,8]	0,11(0,28), p=0,680
	12 мес.	7,3 [3,6;11,7]	3,3 [1,3;7,7]	0,63(0,28), p=0,050
		-0,80(0,27), p=0,013	-0,28(0,28), p=0,425	
Anti-β2-GP1 RU/ml, N<20	До опер.	5,2 [4,2;9,5]	4,7 [4,0;5,8]	0,11(0,23), p=0,626
	12 мес.	3,7 [3,0;4,7]	3,9 [3,2;4,9]	-0,26(0,26), p=0,439
		0,61(0,21), p=0,017	0,24(0,24), p=0,439	
ACLA IgG U/ml, N<10	До опер.	1,7 [1,2;2,9]	1,5 [1,1;2,8]	0,19(0,21), p=0,497
	12 мес.	3,6 [2,6;4,3]	4,0 [3,4;4,4]	0,09(0,20), p=0,667
		-0,67(0,19), p<0,001	-0,77(0,19), p<0,001	
ACLA IgM U/ml, N<10	До опер.	1,3 [0,7;2,5]	1,5 [1,1;2,3]	0,10(0,26), p=0,695
	12 мес.	3,4 [1,7;5,5]	1,9 [1,1;2,8]	0,19(0,28), p=0,679
		-0,28(0,23), p=0,679	-0,19(0,26), p=0,679	
aAnV IgG, U/ml, N<5	До опер.	1,3 [1,0;1,8]	1,2 [1,0;1,6]	0,19(0,23), p=0,456
	12 мес.	1,5 [1,0;2,2]	1,3 [1,0;1,6]	0,23(0,23), p=0,456

		-0,20(0,21), p=0,456	-0,16(0,22), p=0,456	
aAnV IgM, U/ml, N<5	До опер.	1,2 [0,7;2,1]	1,4 [1,1;2,2]	0,14(0,23), p=0,531
	12 мес.	2,1 [1,2;3,1]	1,6 [1,0;2,5]	0,16(0,22), p=0,531
		-0,34(0,21), p=0,213	-0,32(0,20), p=0,213	

Как видно из таблицы, перед операцией ни одна из пациенток не имела уровней каких-либо аутоантител выше верхней границы нормы, то есть проявлялся лишь физиологический аутоиммунитет.

Из таблицы 4 видно, что в динамике в большинстве случаев титр различных аутоантител был стабильным или нарастающим.

Статистически значимое число случаев повышения уровней аутоантител к году после операций было обнаружено для TSHR-Ab, MCV-Ab, Anti-β2-GP1 и ACLA IgG. Однако, средне групповой уровень аутоантител **превысил норму только в отношении аутоантител к рецептору ТТГ (TSHR-Ab) и лишь в основной группе пациенток с силиконовым имплантатом (p<0,001).**

Таблица 4. Доля пациенток с имплантатами и без, имевших до и через 12 месяцев после операций уровни аутоантител выше нормы, n (%). Жирным шрифтом помечены изменения при p≤0,05:

АТ	точка контроля	есть силиконовый имплантат, n(%)	нет силиконовог о имплантата, n(%)	межгруппово е р	Временное р
TSHR-Ab	до опер.	0(0%)	0(0%)	p=0,005	21,58(3009,03 , p=0,994
	12 мес.	50(78,1%)	5(33,3%)		
TG-Ab	до опер.	2(11,8%)	3(4,8%)	p=0,277	-0,14(0,98), p=0,886
	12 мес.	6(9,4%)	1(6,7%)		
MCV-Ab	до опер.	0(0%)	1(1,6%)	p=0,561	0,85(1,46), p=0,558
	12 мес.	4(6,2%)	0(0%)		
Anti-β2-GP1	до опер.	6(35,3%)	5(8,1%)	p=0,149	-1,02(0,72), p=0,153
	12 мес.	7(10,9%)	1(6,7%)		
ACLA IgG	до опер.	1(5,9%)	0(0%)	-	-

	12 мес.	0(0%)	0(0%)		
ACLA IgM	до опер.	1(5,9%)	1(6,7%)	-0,21(1,70), p=0,900	-0,10(1,43), p=0,945
	12 мес.	2(3,1%)	0(0%)		
aAnV IgG	до опер.	0(0%)	0(0%)	-	-
	12 мес.	0(0%)	0(0%)		
aAnV IgM	до опер.	0(0%)	2(3,2%)	1,42(2,09), p=0,498	2,10(1,95), p=0,282
	12 мес.	2(3,1%)	1(6,7%)		

Как видно из рисунка 9 и таблиц 5 -6, средне групповые уровни аутоантител к рецептору ТТГ (TSHR-Ab) в обеих группах уже к 6 месяцам послеоперационных наблюдений превысили норму, хотя статистически значимым это было только в основной группе. Далее в группе с силиконовыми имплантатами продолжился рост титра этих аутоантител до более чем двукратного, существенно превышающего верхнюю границу нормы к сроку 12 месяцев после установки силиконового имплантата МЖ. А в группе, оперированной без использования силикона – наоборот, уровень данных аутоантител вернулся за год к нормальным значениям.

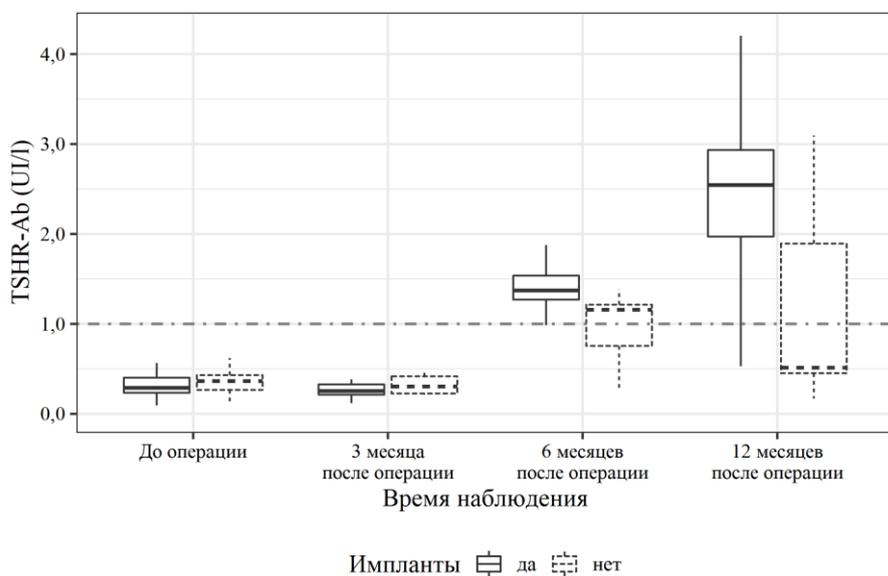


Рисунок 9. Динамика уровня аутоантител к рецептору ТТГ у 79 пациенток перед операцией и в различные сроки после нее. Штрихпунктирная линия соответствует верхней границе нормы

Этот график наглядно представляет табличные данные (см. таблицы 5), которые показывают, что 78,1% пациенток с имплантатом в годовой точке контроля имели

патологический уровень аутоантител к рецептору ТТГ, в то время как пациентки, оперированные без имплантатов – нормальный их уровень. Таким образом, не только средние значения, характеризующие напряженность аутореактивности по отношению к рецептору ТТГ, превысили нормальный физиологический диапазон, статистически значимо больше в группе с силиконовой маммопластикой (но не иными операциями на МЖ) стало число женщин, серопозитивных (то есть, с превышением верхней границы нормы) по данным аутоантителам.

Таблица 5. Доля пациенток с имплантатами и без, имевших на годовом контроле уровень TSHR-Ab выше нормы (n=79) (Сокращения: опер. – операции, мес. – месяцы, другие аббревиатуры – как в тексте. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму).

Точка контроля	имплантат	TSHR-Ab выше нормы	n	n всего	%	p для межгрупповой динамики
До опер.	да	нет	17	17	100	-
	нет	нет	62	62	100	-
12 мес.	да	нет	14	64	21,9	<0,001
	да	да	50	64	78,1	<0,001
	нет	нет	10	15	66,7	<0,001
	нет	да	5	15	33,3	<0,001

Изменения концентраций каждого из исследованных аутоантител в течение 12 мес. после операции представлены на рисунках. Точки – медианы величин, вертикальные линии – 95% доверительный интервал, штрихпунктирные горизонталь везде соответствуют верхней границе нормы по данным производителей наборов для определения соответствующих АТ.

Из графика на рисунке следует, что уровни АТ к аннексину V IgG в точке 12 месяцев опустились ниже начальных в обеих группах:

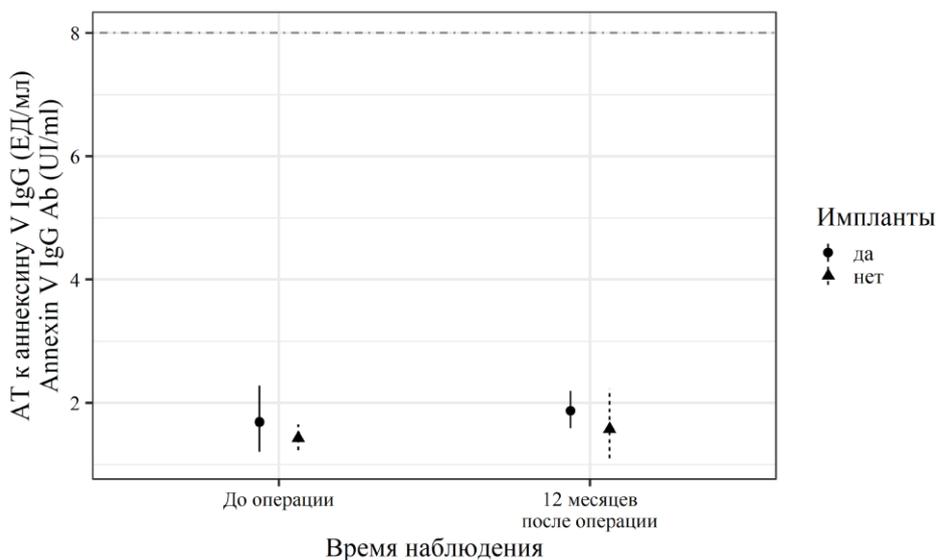


Рисунок 10. Динамика уровня аутоантител IgG к аннексину V в исследуемых группах. Концентрации АТ к аннексину V IgM, наоборот, выросли к 12 месяцам, меняясь реципрочно, по отношению к IgG той же аутоспецифичности:

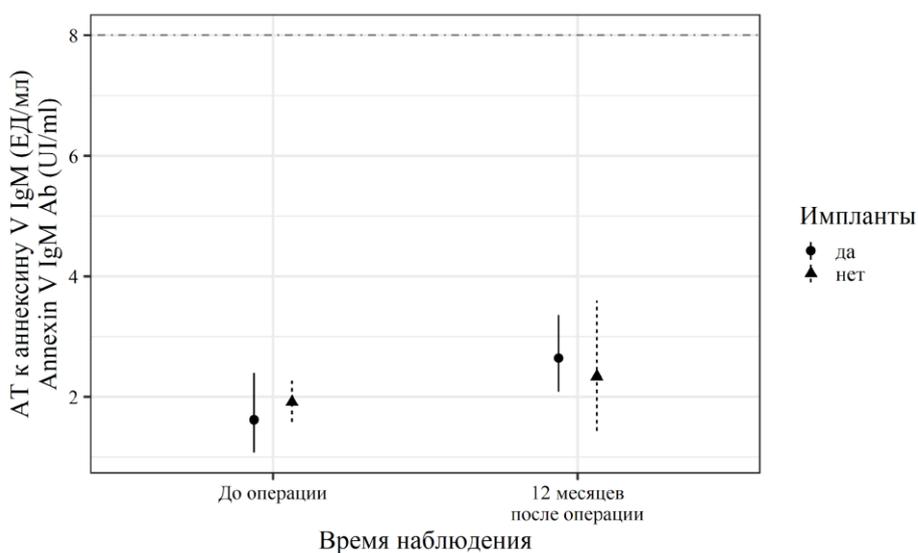


Рисунок 11. Динамика уровня аутоантител IgM к аннексину V в исследуемых группах.

Уровни АТ к β 2-гликопротеиду снижались в обеих группах и к 12 месяцу становясь ниже исходных (см. рис. 12):

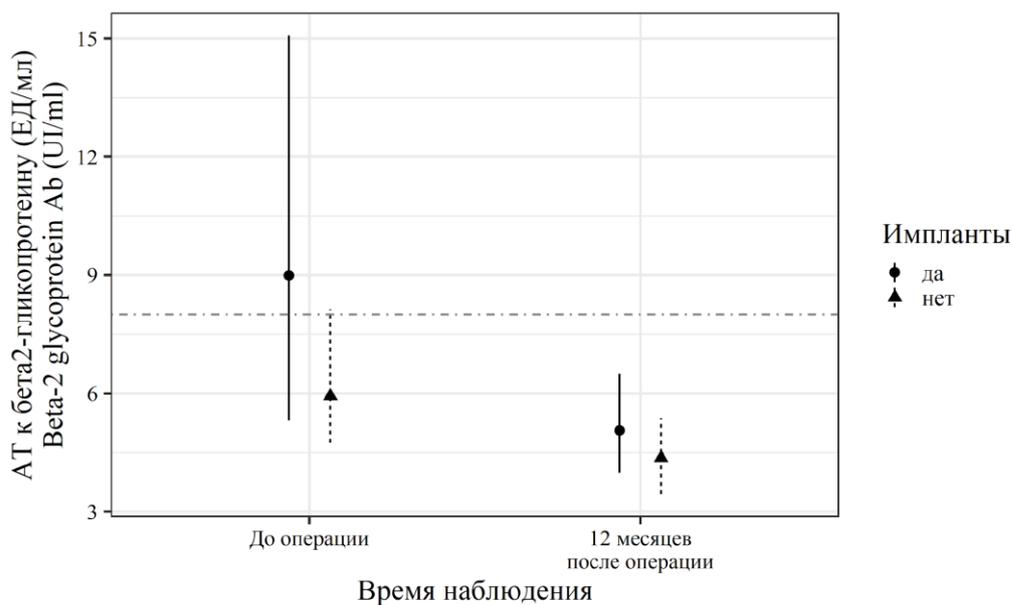


Рисунок 12. Динамика уровня аутоантител к β 2-гликопротеиду в исследуемых группах.

Концентрации АТ к кардиолипину IgG поднялись к 12-му месяцу наблюдения после ПО в обеих группах, но не превысили норму (рисунок 13):

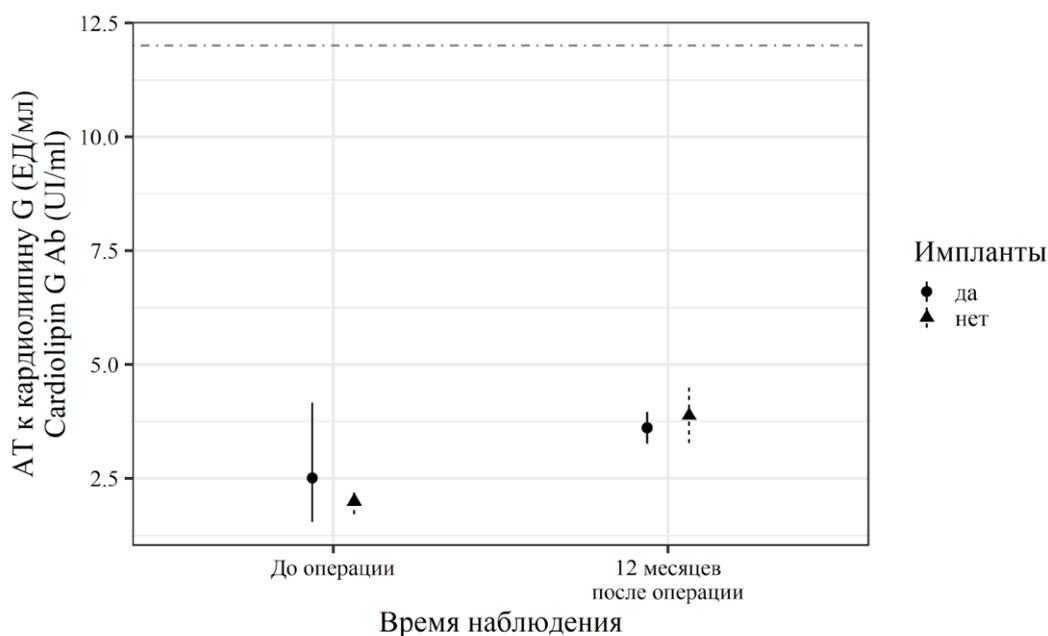


Рисунок 13. Динамика уровня аутоантител IgG к кардиолипину в исследуемых группах.

Концентрации АТ к кардиолипину IgM, наоборот, минимально снизились в обеих группах к 12 месяцам наблюдения, тоже реципрочно по отношению к динамике IgG этой аутоспецифичности (рисунок 14):

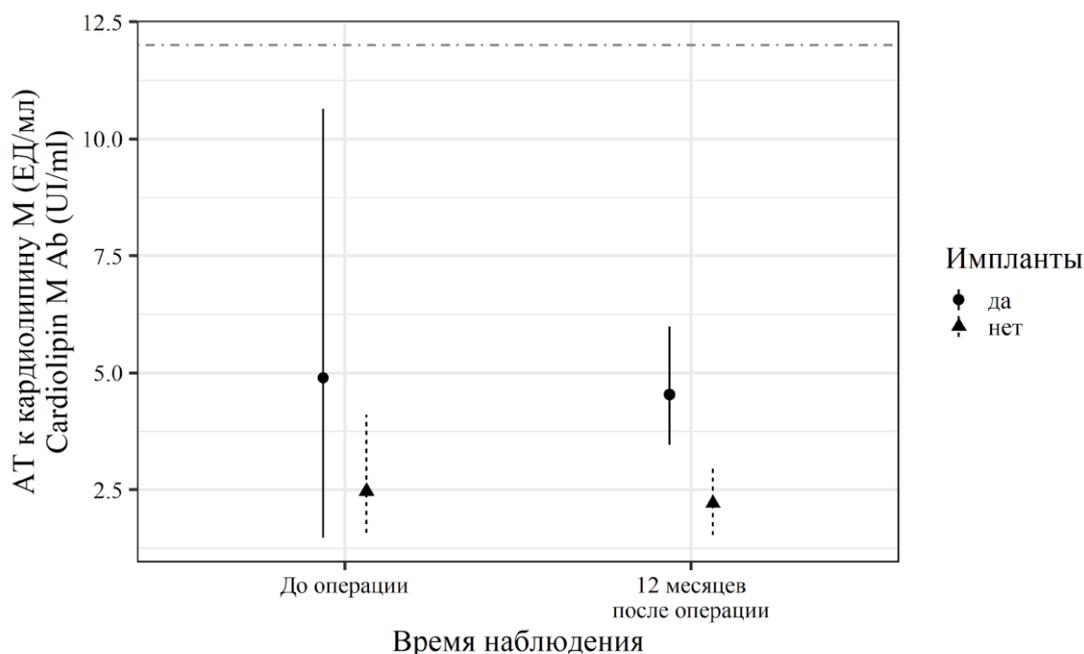


Рисунок 14. Динамика концентрации аутоантител IgM к кардиолипину в исследуемых группах.

Уровни АТ к тиреоглобулину в группе с имплантатами поднялись к 12 месяцам выше начального уровня, достигнув верхней границы нормы. В тоже время, титр АТ в группе, оперированной без имплантатов, снизился относительно начального уровня (см. рисунок 15):

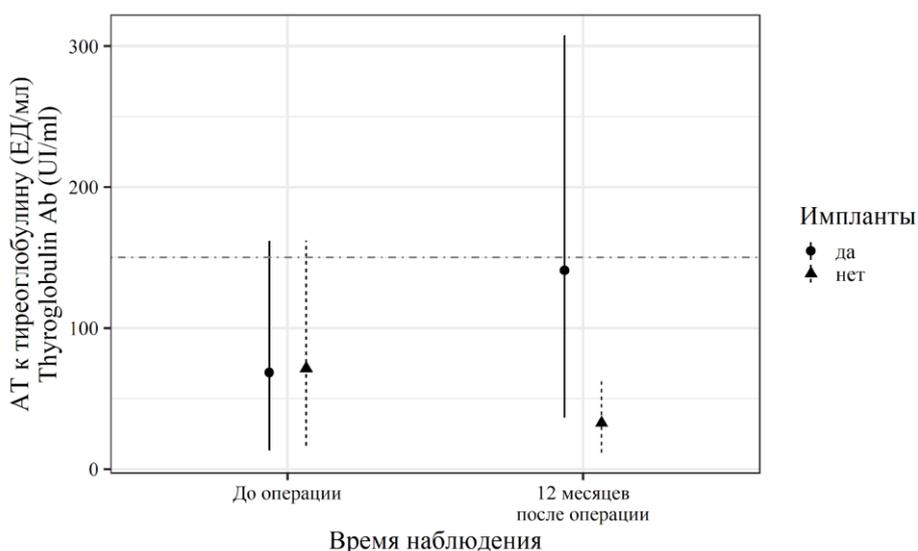


Рисунок 15. Динамика титров аутоантител к тиреоглобулину в исследуемых группах. Штрихпунктирная линия соответствует верхней границе нормы

Уровни АТ к модифицированному цитруллинированному виментину в обеих группах выросли к 12 месяцам исследования и, но не превысили нормального (см. рис. 16):

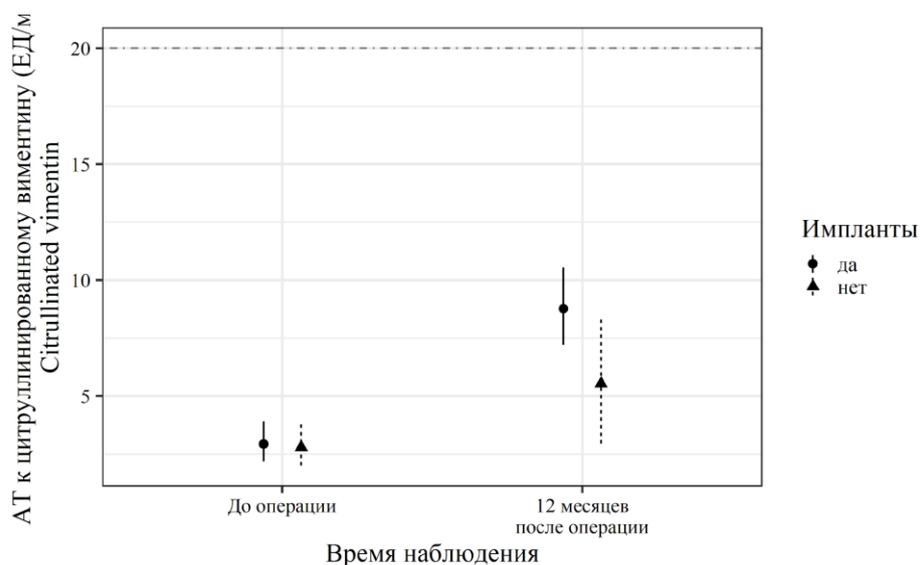


Рисунок 16. Динамика титров аутоантител к цитрулинированному виментину в исследуемых группах.

Таким образом, тенденции колебаний титров АТ к различным аутоантигенам подтвердили как статистически значимое увеличение абсолютного числа серопозитивных пациенток, перенесших ПО с силиконовыми имплантатами, для аутоантител к рецептору ТТГ (см. Таблицы 4-5.), так и превышение нормы по абсолютным концентрациям данных аутоантителам более чем в 2 раза (таблица 3, рисунок 1). Отметим, что и уровень аутоиммунитета к другому тиреоидному аутоантигену (тиреоглобулину) поднялся до верхней границы нормального.

Не случайным кажется и то, что силиконовая маммопластика приводила не только к нарастанию исходного уровня аутоантител, но в некоторых случаях — напротив, имелась тенденция к его снижению, хотя и не значимая статистически. В последнее время появились работы, зафиксировавшие у носительниц силиконовых имплантатов МЖ значимое понижение концентраций аутоантител к некоторым рецепторам медиаторов вегетативной нервной системы [60]. Реципрокность динамики иммуноглобулинов классов М и G при продолжающемся иммунном ответе — общеиммунологическая закономерность в отношении как экзогенных, так и эндогенных антигенов, в данном случае проявилась применительно к некоторым аутоантигенам.

При сравнительном изучении годичной динамики параметров эндокринной регуляции у носителей силиконовых имплантатов МЖ и в контрольной группе, оперированной без применения силикона, результаты были следующие.

У половины исследованных пациенток в точке 0 (до операции) уровень пролактина был значительно повышен по сравнению с возрастной нормой (что отражено в предыдущем

отчете за 2019 г.). Причем, это явление было характерно как для основной группы (пациентки с имплантатами), так и группы контроля (операции без имплантатов). В динамике после операции уровень пролактина у пациенток снижался до нормы и оставался таким в 12 месяцев после операции (см. таблицу 6).

Таблица 6. Динамика уровня гормонов до и через 12 месяцев после операций (n=79). (Сокращения: опер. – операции, мес. – месяцы, другие аббревиатуры – как в тексте. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения, превысившие норму).

Гормон (нормальный интервал указан по сайту клиники Мейо)	Точка контро ля	Есть имплант (Md [Q1; Q3])	Нет имплантов (Md [Q1; Q3])	Межгрупповое сравнение (b(se), p)
		Внутригрупповая динамика (b(se), p)		
ПРЛ, мкМЕ/л, N=183-404	До опер.	389,5 [278,3;1932,3]	594,6 [298,6;3078,3]	0,06(0,29), p=0,864
	12 мес.	209,8 [144,5;312,8]	189,6 [172,5;223,2]	0,05(0,30), p=0,864
		130, p=0,009	0,78(0,30), p=0,020	
ТЗ, пмоль/л, N=2,5-7,5	До опер.	1,8 [1,5;2,3]	2,0 [1,6;3,7]	-0,38(0,28), p=0,359
	12 мес.	1,1 [0,8;2,2]	4,2 [1,4;4,9]	-0,68(0,29), p=0,071
		0,23(0,26), p=0,502	0,07(0,27), p=0,780	
ТТГ, мкМЕ/мл, N=0,23-3,4	До опер.	3,8 [2,0;5,5]	3,4 [2,3;5,2]	-0,00(0,27), p=0,994
	12 мес.	1,2 [0,8;1,9]	1,3 [0,9;2,3]	-0,06(0,28), p=0,994
		0,42(0,27), p=0,409	0,36(0,28), p=0,409	
Э, пг/мл, N=30-350	До опер.	60,6 [21,3;157,6]	63,4 [32,6;101,8]	0,08(0,27), p=0,904
	12 мес.	37,9 [18,4;101,8]	50,7 [40,6;102,1]	-0,17(0,28), p=0,904
		0,29(0,27), p=0,904	0,03(0,28), p=0,904	

ТС=нмоль/л, N 0,5-4,3	До опер.	2,6 [1,1;4,0]	2,3 [1,5;3,7]	-0,31(0,23), p=0,251
	12 мес.	2,0 [1,2;2,8]	1,4 [0,8;1,8]	0,37(0,27), p=0,251
		0,18(0,23), p=0,423	0,86(0,26), p=0,003	

Индивидуальные наблюдения показали, что уровень пролактина перед операцией был выше нормы почти у половины пациенток, готовящихся к хирургическому вмешательству на МЖ вне зависимости от вида предстоящей операции (47,1-48,4%), а через 12 месяцев он был выше только у 6,2% и только в группе с силиконовой маммопластикой.

График рис. 17 ниже указывает на то, что уровни концентраций пролактина были значительно выше нормальных в начале наблюдения (у предоперационных пациенток), но вернулись в пределы нормальных значений к 12 месяцам. При этом, медианы значений были выше и опустились ниже (то есть, разница была значительнее) в группе без имплантатов. При наличии имплантатов (но не при других операциях на МЖ) сохранялись случаи гиперпролактинемии и к году послеоперационного наблюдения, что повлияло на динамику средних показателей. Изменения статистически значимы: для динамики изменения пролактина $p < 0,05$.

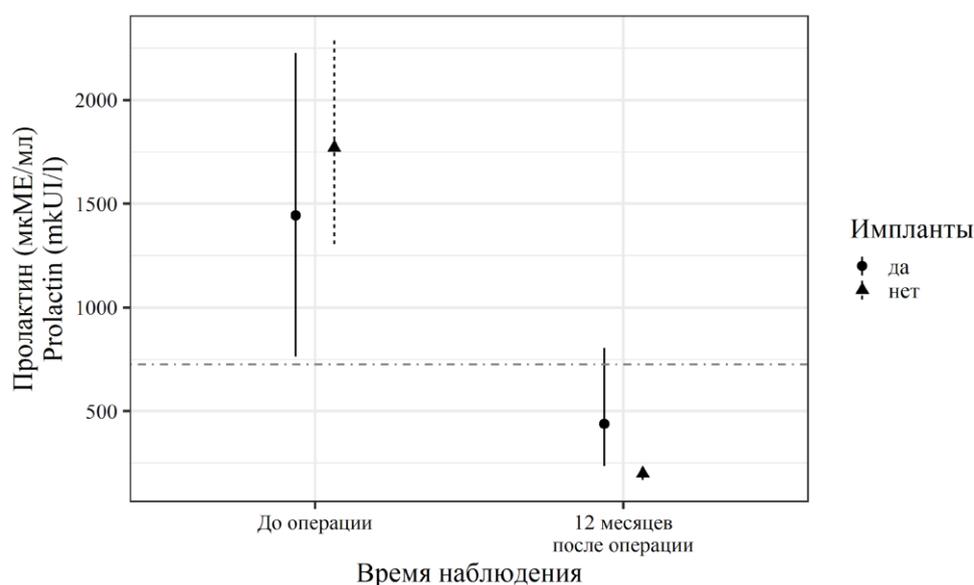


Рисунок 17. Тенденции колебаний уровней пролактина в исследуемых группах.

Что касается уровней ТТГ, тиреоидных и половых гормонов, то их динамика в течение всего периода наблюдения находилась в пределах нормальных значений и в табличной или графической форме не приводится.

На основании результатов статистической обработки всех полученных в 2018-2020 гг. данных, завершив в 2020 г. годовое наблюдение за пациентками мы пришли к следующему заключению:

В нашем исследовании 78,1% пациенток продемонстрировали статистически значимый прирост показателей аутоиммунитета к разным аутоантигенам до патологического уровня после установки силиконовых имплантатов, не имея на то иных причин в анамнезе и катамнезе. Это может объясняться общим, не антигенспецифическим адьювантным действием силикона по крайней мере – в сроки наблюдения до года. В особенности патологический прирост аутоиммунитета сказался в отношении рецептора ТТГ.

Силиконовые имплантаты молочных желез не стимулировали у пациенток выработки пролактина, вопреки нашей первоначальной рабочей гипотезе. Но, примерно у половины пациенток перед плановой, более или менее долго ожидаемой операцией на МЖ, вне зависимости от её вида, имеется предоперационная транзиторная гиперпролактинемия, вероятно, психогенного происхождения, которая компенсируется в сроки 3-6 мес. после операции.

Таким образом, силикон, по-видимому, обладает общим, не антигенспецифическим адьювантным действием на аутоиммунитет. У части пациенток после установки силиконовых имплантатов развивается превышение нормального уровня аутоантител к рецептору тиротропного гормона (TSHR-Ab).

Аутоиммунитет к антигенам ткани щитовидной железы у пациенток с силиконовыми имплантатами был описан ранее [61]. Известно, что рецептор ТТГ экспрессируется в молочной железе [62]. Стало быть, его аутопрезентация в условиях послеоперационного воспалительного процесса этой локализации может явиться объектом усиливающего действия силикона как адьюванта. Установлено, что высокие уровни TSHR-Ab – маркер болезни фон Базедова-Грейвса, что используется в ее диагностике, а их действие – главное звено патогенеза этого заболевания [63]. После силиконовой маммопластики ранее описывались единичные случаи развития аутоиммунных тиреопатий, причем как болезни фон Базедова-Грейвса [64], так и АИТ [65]. Надо отметить, что эти две формы аутоиммунного заболевания щитовидной железы нередко сочетаются («хаситоксикоз») [66,67] и дают ряд симптомов, укладывающихся в картину «дисавтономии». Вопрос о наличии и уровне аутоантител к рецептору ТТГ особенно актуален для пациенток онкологической маммопластики ввиду эпидемиологических данных о связи между этими аутоантителами и риском рака МЖ [68]. Наблюдавшиеся нами изменения согласуются с данными А. Vojdani et al. [69] и С.А. Brunner et al [70]. Последние наблюдали 236 пациенток после силиконовых эстетических и реконструктивных маммопластик, и

установили, что у 28% пациенток были выше нормы антитела к тиреоглобулину, а у 14,2% - антимикросомальные аутоантитела (в современной трактовке - аутоантитела к тиреопероксидазе). Усиление аутоиммунитета к антигенам щитовидной железе после силиконовой маммопластики – то общее, что объединяет все эти данные.

С другой стороны, у С.А. Brunner и соавт. сроки наблюдения составили, в подавляющем большинстве, более года; а все пациентки, включенные в исследование, имели осложнение - фиброзную контрактуру периимплататной капсулы разной степени тяжести [71]. Наши же пациентки наблюдались в течение года и не имели данного осложнения. В описанных в литературе случаях аутоиммунных тиреопатий после силиконовой маммопластики от операции до установления диагнозов проходило 6 лет и более 10 лет [72]. В нашем исследовании концентрация аутоантител к этому антигену уже к году наблюдений превысила верхнюю границу нормы. Известно, что аутоантитела в патологических титрах при большинстве аутоиммуннопатий появляются задолго до дебюта первых клинических признаков заболеваний и служат их предикторами [73].

Мы полагали, что воздействие силиконового имплантата на молочную железу может привести к гиперпролактинемии. Потенциально такая гиперпролактинемия могла бы дисрегулировать аутоиммунитет. Тем не менее, полученные данные продемонстрировали изначально не прогнозируемый результат: предоперационную гиперпролактинемия у половины пациенток независимо от характера показаний к операции на МЖ (см. таблицу * и рис. *). Далее уровень пролактина у них нормализовался без дополнительной пролактин-подавляющей терапии.

N.D. El-Hassan [74] и Е.А. Смирнова [75] в похожих по дизайну исследованиях показали концентрацию сывороточного пролактина после операции в пределах половозрастной нормы, что подтверждает наши результаты. Однако наши данные по предоперационному содержанию пролактина, противоречат данным этих авторов, а также J. Brooks et al. [76], которые регистрировали нормальные концентрации ПРЛ сыворотки крови перед операцией на молочных железах. Однако, феномен психогенной (стрессорной) гиперпролактинемии, связанной с ожиданием воздействий на МЖ и желанием таких воздействий (правда, не в хирургической практике) был неоднократно описан ранее как у людей, так и у подопытных животных [77-79], что, по-видимому, и объясняет предоперационную гиперпролактинемия в нашей когорте пациенток.

В нашем исследовании гиперпролактинемия развивалась не в результате операции на МЖ, а предшествовала ей, независимо от вида вмешательств на МЖ. Это означает, что «нулевая» гипотеза о возможной стимуляции секреции пролактина силиконовым имплантатом или операционной травмой не подтвердилась, что, однако, не отменяет

значимости самого явления гиперпролактинемии у лиц, готовящихся к вмешательствам на МЖ. Такая гиперпролактинемия может иметь значение для динамики иммунных показателей в ранние сроки после операции, но, видимо, не в отдаленные. Несмотря на явные сдвиги концентраций как пролактина, так и TSHR-Ab, концентрации ТТГ не имели выраженной динамики: первое отмечалось и ранее и могло объясняться тем, что пролакто/тиролиберин — не единственный стимулятор секреции ТТГ [80], а второе может свидетельствовать, что TSHR-Ab, продуцируемые у пациенток не обязательно влияли на функцию рецепторов ТТГ и могли, таким образом, не быть патогенными [81].

Итак, в данном фрагменте исследований — наиболее важные новые знания, полученные в результате, это факт статистически значимого увеличения концентрации аутоантител к рецепторам ТТГ до патологического уровня. Такие данные получены на большой когорте обследованных впервые в мировой литературе и согласуются с отдельными ранними клиническими наблюдениями случаев развития связанных с подобными аутоантителами заболеваний у реципиенток силиконовой маммопластики. Это косвенно подтверждает гипотезу об адьювантном действии силикона на аутоиммунитет и позволяет внести уточнения к рекомендованным показаниям и противопоказаниям к операции и внести модификации в методику диспансерного отслеживания состояния таких пациенток после операции. Изучение нейроэндокринных особенностей пациенток силиконовой маммопластики показало, что примерно у половины пациенток перед плановой, более или менее долго ожидаемой операцией на МЖ, вне зависимости от её вида, имеется предоперационная транзиторная гиперпролактинемия, вероятно, психогенного происхождения, которая компенсируется в сроки 3-6 мес. после операции, а также повышение концентрации ТТГ, что, по нашему мнению, могло быть следствием тиродиберинового эффекта на продукцию этих гормонов. Полученные данные легли в основу практических рекомендаций, внедренных в ряде клиник эстетической хирургии Санкт-Петербурга, Москвы и Краснодара. По итогам данного фрагмента исследований в июне 2020 г. с отличием защищена выпускная квалификационная работа аспиранта. Подготовлена и подана в совет для защиты по правилам СПбГУ диссертация на соискание степени к.м.н. СПбГУ на основе изучения клинической патофизиологии последствий силиконовой маммопластики, намеченная к защите на конец 2021 г. Кроме того, на основе биоптатов соединительной ткани из области имплантатов проведена патоморфологическая оценка изменений, сопровождающих силиконовое эндопротезирование, на момент отчета завершена морфометрия и идет статистическая обработка полученных результатов.

По данному фрагменту работы результаты доложены на международной телеконференции, Всероссийской конференции молодых исследователей. Доклад по итогам работы принят оргкомитетом в программу 12-го Международного конгресса по аутоиммунитету (Афины, Греция), Публикации по данному фрагменту исследований вышли в изданиях баз WoS, SCOPUS, РИНЦ и списка ВАК.

Полученные результаты внедрены в лечебно-диагностических учреждениях и используются в практике ряда клиник:

Центр пластической хирургии «Парада» клиники Балтмед, Санкт-Петербург.

Ленинградский областной онкологический диспансер, онкологическое отделение хирургических методов лечения №2 (маммологическое).

Клиника «БИОС», г. Москва.

Клиника «Здрава», отделение пластической хирургии, г. Краснодар.

1.2. Направление: исследование аутоиммунных механизмов патогенеза бесплодия

Бесплодие — одна из крупнейших проблем здравоохранения. Десятки миллионов супружеских пар в мире бесплодны. Многие формы бесплодия связаны с аутоиммунными заболеваниями, включая не только аутоиммунные оофориты и орхиты, но и последствия гиперпролактинемии, сопровождающей многие аутоиммунные болезни, например, аутоиммунный тиреоидит Хасимото, а также влияние аутоантител различной специфичности на плацентогенез и функции плаценты [82]. Известно, что около 80% всех случаев повторных потерь беременности (Б) связано с аутоиммунными процессами, которые у женщин чаще всего обусловлены весьма распространенным аутоиммунным тиреоидитом Хасимото (АИТ) [83]. Так, почти у 1/3 женщин с привычным невынашиванием выявляются анти tiroидные аутоаутоантитела. В таких случаях риск выкидышей даже в I триместре беременности может достигать 20% [84]. Для обеспечения репродуктивности необходим нормальный уровень тироидных гормонов, в частности – Т₃, а в период беременности – кратковременный прирост их продукции, обеспечивающий гормональную перестройку, связанную с деятельностью желтого тела. К тому же гипотироз беременных нарушает дифференцировку и развитие зародыша, что само по себе ведет к выкидышам [85]. Особое место в клинике АИТ занимает проблема гиперпролактинемии и связанного с ней нарушения репродуктивности, причем у лиц обоего пола.

Мужская фертильность при бесплодии вовлечена, по данным ВОЗ, почти в половине случаев. Эскалация аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и гипотиреоза – одна из

причин причина учащения гиперпролактинемии с исходом в пролактиномы гипофиза. Это сопровождается гиперпролактинемическим гипогонадизмом, гипоандрогенизмом и бесплодием мужчин. При этом часто нарушается сперматогенез вплоть до необструктивной азооспермии [86].

Начатые лабораторией мозаики аутоиммунитета в 2019 г. экспериментальные исследования аутоиммунного бесплодия на мышинной модели под воздействием IgG пациенток, больных аутоиммунным тиреоидитом Хасимото (АИТ) и утративших репродуктивный потенциал, были продолжены в 2020-21 годах. Экспериментальная оценка влияния иммуноглобулинов больных на возникновение и течение беременности у подопытных животных была дополнена проведением морфометрического анализа их плодов и плацент с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5 (Россия). С каждой исследуемой области плаценты делали по 5 микроскопических изображений, оценивали: относительную площадь клеток (%), как отношение площади клеток к общей площади препарата. После чего вычислялись средние величины исследуемых показателей, данные обрабатывались методами параметрической статистики с применением точного метода Фишера. Кроме того, начато иммуногистохимическое исследование полученных в экспериментальной модели биоматериалов: тканей плодов и плацент. Проводится их исследование с применением стандартного протокола:

1. Депарафинизация срезов в 2х порциях орто-ксилола при 37°C в течение 20 мин.
2. Помещение срезов в спирты нисходящей концентрации (96°-90°-70°-30°, по 5 мин).
3. Помещение срезов в wash bufer (pH – 6.0), отмывание на шейкере 3 раза по 5 мин.
4. Блокирование неспецифического связывания при помощи 3% бычьего сывороточного альбумина (BSA) на шейкере в течение 1 часа при комнатной температуре.
5. Нанесение антител, конъюгированных с пероксидазой (HRP), инкубация 24 ч при 4°C.
6. Помещение срезов в wash bufer (pH – 6.0), отмывание на шейкере 3 раза по 5 мин
7. Выявление иммуногистохимического окрашивания при нанесении на срезы раствора диаминобензидина (DAB).
8. Помещение срезов в буфер для промывки (pH – 6.0), отмывание на шейкере 3 раза по 5 мин
9. Удаление воды из срезов в одной порции 70° этанола, двух порциях 96° этанола (по 3 мин).
10. Просветление срезов в двух порциях орто-ксилола (по 5-10 мин).
11. Заключение срезов в канадский бальзам.
12. Оценка препаратов проводится через 24 часа после заключения.

Препараты оцениваются при помощи светового микроскопа Leica DM 2500 при увеличении x10, x40, x60, x100.

Параллельно в рамках данного направления изучается у мужчин с АИТ состояние аденогипофиза и влияние его дисфункции на сперматогенез и репродуктивность. За отчетный период обследовано на базе партнерского учреждения лаборатории мозаики аутоиммунитета клиники «Балтмед» 174 пациента-мужчины с АИТ и гипотиреозом и 30 здоровых добровольцев. В сыворотке периферической венозной крови у них определены ТТГ, св.Т3, св.Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО, ПРЛ, кортизол (КЗ), тестостерон (ТС). По показаниям отдельным пациентам проводилась контрастная МРТ гипофиза. У мужчин с жалобами на бесплодие исследовалась спермограмма.

Результаты

В группе мышей, получивших инъекции IgG больных, имеющих высокие титры антитиреоидных аутоантител, площадь ядер гигантских клеток трофобласта и клеток спонгиотрофобласта, а также площадь самих клеток была статистически значимо снижена по сравнению с таковой у животных, получавших IgG здоровых доноров ($p < 0,01$).

В лабиринтной части плаценты средняя площадь ядра клеток была достоверно выше ($p < 0,01$), а площадь самой трофобластической клетки не имела достоверных отличий между группами, однако, наблюдалась тенденция к увеличению площади трофобластических клеток в группе мышей, получивших инъекции IgG больных, обогащенные антитиреоидными аутоантителами. Полученные данные также свидетельствовали о негативном влиянии IgG больных АИТ на структурно-функциональные характеристики трофобластических клеток лабиринтной части плаценты, выражавшемся в утолщении трофобластических колонн, формировании трофобластических скоплений и ухудшении кровотока в сосудистом русле плаценты, что лежит в основе патогенеза хронической плацентарной недостаточности (табл. 7).

Таблица 7. Морфометрическая характеристика плацент мышей, получавших инъекции IgG здоровых доноров (IgG) в сравнении с мышами, получавшими инъекции IgG больных АИТ с нарушенной репродуктивностью и высоким титром аутоантител к тиропероксидазе (anti-TPO).

Средняя площадь клеток (%)	IgG	anti-TPO	Достоверность
Клетки спонгиотрофобласта	9,83 ± 0,61	6,39 ± 0,98	p<0,01
Гигантские клетки	7,99 ± 0,75	4,66 ± 0,61	p<0,01

трофобласта			
Клетки трофобласта лабиринтной части плаценты	11,94 ± 1,71	14,20 ± 1,06	p>0,05

Средняя площадь клеточных ядер (%)	IgG	anti-TPO	Достоверность
Ядра клеток спонгиотрофобласта	28,30 ± 1,64	20,00 ± 0,87	p<0,01
Ядра гигантских клеток трофобласта	25,31 ± 1,86	15,07 ± 0,96	p<0,01
Ядра клеток трофобласта лабиринтной части	18,17 ± 1,11	23,72 ± 1,31	p<0,01

Кроме того, исследования показали, что IgG от пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и вторичным бесплодием вызывают на мышинной модели бесплодия достоверное снижение экспрессии ряда маркеров плацентогенеза: тромбоспондина, белка дифференцировки миелолейкозных клеток MCL 1, рецептора сосудистого фактора роста эндотелия VEGF, маркеров клеток-источников плацентогенных цитокинов, а именно естественных киллеров CD56 и макрофагов CD14. В то же время, вероятно, компенсаторно, значимо повышается экспрессия ингибитора миграции клеток трофобласта и индуктора иммунотолерантности кисспептина. Эти данные обладают мировой новизной.

Результаты данной работы были опубликованы в отчетном году в следующей статье:

Borodina E, Katz I, Antonelli A, Gzgyan AM, Dzhemlikhanova LK, Ostrinski Y, Niauri D, Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A, Tincani A, Nalli C, Churilov LP, Shovman O, Halpert G, Blank M, Shoenfeld Y, Amital H. The pathogenic role of circulating Hashimoto's Thyroiditis-derived TPO-positive IgG on fetal loss in naïve mice. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Sep 6: e13331. doi: 10.1111/aji.13331. Epub ahead of print. PMID: 32893404.

В клиничко-патолофизиологической части исследований по данному направлению начат подбор и анализ историй болезни пациенток с АИТ и бесплодием, а также различными формами акушерских осложнений, имеющих в архиве партнерского учреждения лаборатории мозаики аутоиммунитета - ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта" (НИИ АГиР) . Проводится подбор

коллекции плацент (заключенных в парафиновые блоки) от пациенток с АИТ и бесплодием, а также различными формами акушерских осложнений. Данные биоматериалы были получены в результате родов пациенток в ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта", в настоящий момент они хранятся в архиве патоморфологического отделения данного учреждения. В дальнейшем планируется иммуногистохимическая оценка плацентарной ткани и сопоставление клинических и экспериментальных данных.

С целью уточнения клинико-патофизиологических аспектов связи между АИТ и женским бесплодием амбулаторно были обследованы 476 женщин (ср. возраст – $40,6 \pm 0,6$ года) с впервые установленным диагнозом АИТ, до его лечения. Проанализированы уровни свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тироксина (св. Т4), тиротропина (ТТГ), аутоантител (АТ) к тироглобулину (ТГ), АТ к тиропероксидазе (ТПО), АТ к рецепторам ТТГ (РТТГ) и пролактина (ПРЛ) в сыворотке периферической венозной крови. Все пациентки подверглись ультрасонографии (УЗИ) щитовидной железы, а при гиперпролактинемии – контрастной МРТ гипофиза.

У 460 (96,6%) из женщин с АИТ была клиника гипотироза разной степени тяжести, а у 16 (3,4%) – признаки хаситоксикоза. Акушерско-гинекологическая патология наблюдалась в основном у женщин с гипотирозом. При АИТ с гипотирозом был более высокий уровень АТ к ТПО ($124,4 \pm 27,5$ против $71,4 \pm 45,2$ МЕ/мл у лиц с хаситоксикозом; $p = 0,05$) и более высокий уровень ПРЛ ($412,6 \pm 38,2$ против $302,5 \pm 69,1$ мкМЕ/мл при хаситоксикозе; $p = 0,01$). АТ к РТТГ ожидаемо были выше при хаситоксикозе ($5,5 \pm 4,1$ против $0,67 \pm 0,3$ МЕ/л; $p = 0,01$).

Бесплодие было зарегистрировано у 68 из 476 женщин (14,2%): у 36 – первичное, а у 32 – вторичное. У женщин со вторичным бесплодием позже наступило менархе ($13,7 \pm 0,2$ против $12,8 \pm 0,3$ года; $p < 0,001$), и раньше – менопауза ($44,4 \pm 1,9$ против $47,5 \pm 2,0$ года; $p < 0,05$). При вторичном бесплодии отмечены более высокие уровни АТ к ТПО ($127,60 \pm 32,41$ против $52,78 \pm 25,62$ МЕ/мл при первичном; $p = 0,05$), и более высокий уровень ПРЛ ($503,64 \pm 49,18$ против $418,61 \pm 66,83$ мкМЕ/мл при первичном; $p < 0,01$). При контрастной МРТ гипофиза из 59 женщин с АИТ, гипотирозом и уровнем пролактина выше верхней границы возрастной нормы у 43 (73%) были обнаружены микроаденомы (пролактиномы) гипофиза, средний уровень ПРЛ в этой подгруппе был наивысшим ($768,11 \pm 74,3$ против $545,24 \pm 9,1$ мкМЕ/мл у 7 женщин с гиперпролактинемией при нормальной МРТ-картине гипофиза; $p < 0,01$). Таким образом, у женщин с АИТ частота бесплодия достигает 14,2%, в то время как в мире в общей женской популяции она не превышает 4,5-5,5% [87].

У бесплодных женщин с АИТ и гипотирозом обнаружены более высокие концентрации АТ к ТПО и ПРЛ, часто выявлялись пролактиномы гипофиза, особенно при вторичном бесплодии. Роль пролактина, как фактора, способствующего АИТ и противодействующего в этом отношении саногенному эффекту витамина D отмечена и другими авторами [88].

Для выяснения связи между этими биорегуляторами, АИТ и выкидышами был изучен акушерско-гинекологический анамнез у 108 женщин в возрасте от 25 до 50 лет, с впервые выявленным АИТ с исходом в гипотироз различной степени, причем в сыворотке периферической крови определялись уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, аутоантител к ТГ и ТПО, пролактина (ПРЛ), тестостерона (ТС), кортизола (КЗ), холекальциферола (D₃), ионизированного кальция (Са ++), проводилось также ультразвукографическое исследование (УЗИ) ЩЖ. Все женщины были разделены на две группы, сопоставимых по возрасту. Из 108 женщин с АИТ и гипотирозом у 71 (65,7%) никакой патологии беременности в анамнезе не было (I группа). Их средний возраст – 39,7±0,6 года, средняя масса тела – 71,9±2,0 кг. Месячные пришли у них в возрасте 13,2±0,2 года. Предменструальным синдромом (ПМС) в форме мастодинии страдали 54 (76%) женщины этой группы. В этой группе было в целом 100 эпизодов беременности: причем нормальных родов – 64 (64%), аборт – 36 (36%). Уровень ТТГ у них составил 3,6±0,4 мкМЕ/мл, св. Т3 – 4,3±0,2 пМ/л, св. Т4 – 12,90±0,65 пМ/л, аутоантител к ТГ – 72,1±42,1 МЕ/мл, аутоантител к ТПО – 93,6±41,3 МЕ/мл, ПРЛ – 446,3±133,3 мкМЕ/мл, ТС – 1,2±0,1 нг/мл, КЗ – 548±88 нМ/л, Са ++ – 2,48±0,06 мМ/л, D₃ – 32,7±6,0 нг/мл. II группа состояла из 37 (34, 3% от общей когорты) женщин в возрасте 38, 5±0, 9 года с различной патологией беременности в анамнезе. Средняя масса тела была у них 74,8±2,5 кг. Менструации установились в 13,3±0,3 года (p<0,05 – здесь и далее везде с группой I). ПМС присутствовал у 30 (81%) из 37 женщин. У них было всего 83 эпизода беременности, которые в 37(44,6%) случаях закончились родами, в 16 (19,2%) – абортами, в 14 (16,9%) – замершей беременностью, в 18 (21,7%) – выкидышем, в 8 случаях (9,6%) – внематочной беременностью. В этой группе уровень ТТГ составил 2,80±0,64 мкМЕ/мл, св. Т3 – 3,7±0,2 пМ/л, св. Т4 – 12,60±0,46 пМ/л, АТ к ТГ – 65,8±31,3 МЕ/мл, АТ к ТПО – 173,9±66,1 МЕ/мл, ПРЛ – 329,2±39,17 мкМЕ/мл, ТС – 1,10±0,15 нг/мл, КЗ – 376,5±47,4 нМ/л, Са ++ – 1,2±0,03 мМ/л. Во всех случаях по вышперечисленным параметрам межгрупповые различия между группами с патологией беременности и без таковой не были статистически значимыми. Лишь уровень витамина D₃ во II группе был статистически значимо ниже, чем в I группе – 18,8±6,7 нг/мл (p<0,01).

Таким образом, акушерско-гинекологический анамнез 108 женщин с АИТ показал, что среди них 183 беременности завершились физиологическими родами лишь в 91 случае (49,7%). При этом 9,8% беременностей закончились выкидышем, 16,9% – замершей беременностью, 9,6% – внематочной беременностью, а 28,4% были прерваны абортами. Существенной разницы в показателях функции аденогипофиза и ЩЖ у женщин, больных АИТ, с нормальными и патологическими беременностями не обнаружено, за исключением существенно более низкого уровня витамина D₃ при АИТ в группе с патологией беременности. Связь нарушений репродуктивности и сексуальной дисфункции с дефицитом витамина D₃ продемонстрирована и другими авторами [89].

Это побудило провести более широкий скрининг состояния обмена витамина D у амбулаторных пациентов обоего пола с впервые установленным диагнозом АИТ. Уровень D₃ исследован нами у 152 лиц с АИТ в возрасте от 4 лет до 81 года. Мужчин – 31 (ср. возраст – 32,3±2,53 г.), женщин – 121 (ср. возраст – 39,13±1,37 г.).

Гормоновитамин (витамон) D ограничивает развитие иммунного ответа по путям Т-хелперов 1-го и 17-го подтипов и стимулирует дифференцировку и активность Т-хелперов 2-го типа и Т-регуляторов, а также обуславливает усиление противоинфекционного и антипаразитарного иммунитета и ослабление аутоиммунитета. Доказана тесная связь дефицита D₃ с более чем 100 болезнями, включая как аутоиммунные тиропатии [90], так и акушерско-гинекологическую патологию, в том числе — бесплодие и выкидыши [91]. Адекватный уровень D₃ определяется как его концентрация в плазме крови более 30 нг/мл, недостаточность – как его концентрация в диапазоне 21-30 нг/мл, а явный дефицит – если она ниже 20 нг/мл [92,93]. В общей группе средний уровень D₃ составил 33,17±1,56 нг/мл: у мужчин – 40,90±3,47 нг/мл, но у женщин был статистически значимо ниже – 31,18±1,82 нг/мл (p<0,001). Самый низкий его уровень составлял всего 3,00 нг/мл, самый высокий – 104,80 нг/мл. В целом 83 пациента с АИТ (то есть более 54% обследованных) имели дефицит или явную недостаточность D₃. У больных детского возраста его величина составила 29,08±6,98 нг/мл, у подростков (10-19 лет) – 33,48±5,64 нг/л), в молодом возрасте 20-39 лет – 40,01±2,89, в зрелом возрасте (40-59 лет) – 32,43±2,27 нг/мл, у пожилых и стариков (60-81 год) уровень D₃ был самым низким (28,26±2,39 нг/мл). У 136 пациентов с АИТ в плазме крови были исследованы одновременно уровни D₃ (33,1±0,22 нг/мл) и ПРЛ (284,6±18,1 мкМЕ/мл). Сравнение показателей D₃ и ПРЛ обнаружило их обратную корреляцию. В подгруппе с дефицитом и недостаточностью D₃ (14,46±0,63 нг/мл) уровень ПРЛ составил 319,4±38,5 мкМЕ/мл, при нормальном содержании D₃ (23,92±0,36 нг/мл) уровень ПРЛ был лишь 280,91±28

мкМЕ/мл, при более высоких цифрах D_3 ($50,81 \pm 2,5$ нг/мл) показатели ПРЛ оказались самыми низкими – $259,8 \pm 14,7$ мкМЕ/мл.

Таким образом, при самом низком уровне D_3 обнаружались самые высокие показатели ПРЛ, а при самом высоком уровне D_3 цифры ПРЛ были ниже всего ($p < 0,05$). В Санкт-петербургской популяции уровень витамина D_3 у больных, особенно, — женщин, недостаточен. При этом наблюдается обратная взаимосвязь уровней D_3 и ПРЛ: чем ниже показатель D_3 , тем выше показатель ПРЛ. Как гиперпролактинемия, так и дефицит D_3 участвуют в патогенезе тиреоидита Хасимото и его акушерско-гинекологических осложнений, будучи связаны со снижением репродуктивности и способствуя аутоиммунным процессам. Поэтому лица с АИТ, в особенности женщины детородного возраста и старших возрастных групп нуждаются в обязательном приёме адекватных доз не только левотироксина, но и холекальциферола (D_3). Обратные взаимоотношения между уровнями ПРЛ и витамина D_3 у женщин детородного возраста отмечены и другими авторами [94].

Известную роль в нарушениях женской репродуктивности и привычных выкидышах могут играть не только аутоиммунная тиропатия и сопутствующая ей гиперпролактинемия, но и женский гиперандрогенизм, нередко сочетающийся с этими нарушениями [95]. Установлено, что гиперпролактинемия у женщин может приводить к усилению продукции надпочечниковых андрогенов, как при классическом синдроме поликистозных яичников (синдром Лесного-Штейна-Левенталя), так и вне его, при сходных с ним гиперпролактинемических нарушениях, которые в настоящее время не принято с этим синдромом отождествлять [96-98].

При всех подобных нарушениях имеют место гирсутизм и андрогенная алопеция [99]. Но алопеция нередко свойственна и женщинам с АИТ [100].

Для уточнения присутствия проявлений гиперандрогенизма у женщин с АИТ и их связи с алопецией было обследовано 475 женщин (ср. возраст – $37,6 \pm 1,6$ года), впервые обратившихся к эндокринологу в связи с АИТ, у 72 из них сопровождавшимся алопецией. У них изучены уровни св. Т3, св. Т4, ТТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО и к РТТГ, пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), тестостерона (ТС), проводилась ультрасонография щитовидной железы. При высоком уровне ПРЛ производилась также контрастная МРТ гипофиза. Контролем служили – 25 здоровых женщин — доноров. У всех обследованных пациенток АИТ сопровождался гипотирозом разной степени тяжести. У 15,2 % женщин с АИТ главным поводом для обращения к эндокринологу была именно алопеция, по степени выраженности которой они были разделены на подгруппы: легкая – у 23,6% женщин, средней тяжести – у 15,3%, тяжёлая – у 29,2%, вплоть до тотальной алопеции в 3 случаях.

По анамнестическим и объективным физикальным данным все женщины имели разные стигмы соединительнотканной дисплазии марфаноподобного фенотипа. Установлено, что в подгруппе женщин с сильно выраженной алопецией и гипотироз был более тяжелым и сопровождался более высоким уровнем ТТГ, чем при легкой алопеции ($4,66 \pm 1,34$ против $2,8 \pm 0,23$ мкМЕ/мл; различия между подгруппами статистически значимы с $p < 0,01$). При этом при более выраженной алопеции нарастали уровень ПРЛ ($456,43 \pm 5,32$ против $386,3 \pm 27,6$ мкМЕ/мл; $p < 0,001$) и индекс ПРЛ/КЗ ($1,28$ против $0,97$).

У женщин с АИТ без алопеции уровень ТТГ составил $1,4 \pm 0,2$ мкМЕ/мл, св. Т3 – $7 \pm 2,1$ пМ/л, св. Т4 – $19,3 \pm 4,9$ пМ/л, АТ к ТГ – $58 \pm 28,5$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $91,9 \pm 56,2$ МЕ/мл, ПРЛ – $262,3 \pm 36,9$ мкМЕ/мл, ТС – $1,1 \pm 0,2$ нг/мл. В зависимости от степени тяжести исследованные параметры, в сравнении с группой женщин с АИТ без алопеции, изменялись: снижались уровни св. Т3 и св. Т4, нарастали уровни ТТГ, ПРЛ и ТС. Так, при легкой алопеции ТТГ был – $1,6 \pm 0,65$ мкМЕ/мл, св. Т3 – $6,69 \pm 0,22$ пМ/л, св. Т4 – $18,68 \pm 1,23$ пМ/л, АТ к ТГ – $50,97 \pm$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $91,94,09 \pm 75,1$ МЕ/мл, ПРЛ – $313,06 \pm 55,7$ мкМЕ/мл, ТС – $1,2 \pm 0,19$ нг/мл. Уровни АТ к ТГ и АТ к ТПО особой динамикой не отличались. Однако при тяжелой алопеции в структуре симптоматики АИТ все параметры были хуже, чем во всех предыдущих группах: ТТГ – $2,1 \pm 0,3$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$), св. Т3 – $4,9 \pm 0,3$ пМ/л ($p < 0,05$), св. Т4 – $14,5 \pm 0,5$ пМ/л ($p < 0,001$), АТ к ТГ – $236 \pm 19,5$ МЕ/мл ($p < 0,01$), АТ к ТПО – $379,8 \pm 73,3$ МЕ/мл ($p < 0,01$). В сравнении с женщинами без алопеции, явно вырос уровень ПРЛ – $389,4 \pm 47,6$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$) с тенденцией к андрогенизму (ТС – $1,30 \pm 0,02$ нг/мл). Самая тяжёлая алопеция наблюдалась при самом высоком уровне ПРЛ ($795,5 \pm 60,2$ мкМЕ/мл), что в 50% случаев сочеталось с выявленной на МРТ пролактиномой гипофиза и сопровождалось андрогенизмом: уровень ТС составил $1,2 \pm 0,02$ нМ/л против $1,1 \pm 0,11$ нМ/л при нормальной МРТ гипофиза ($p < 0,001$). Через 8-12 мес. лечения женщин с АИТ левотироксином, витамином D₃ и, по показаниям, пролактостатическими агонистами дофамина - алопеция постепенно уменьшалась, а у 20% больных с тяжелой алопецией и даже у одной из трех женщин с тотальной алопецией - этот симптом вообще исчез. ПРЛ/КЗ-индекс при этом упал с 1,25 до 1,08. Таким образом, женская АП – один из ведущих симптомов АИТ, при этом основные звенья патогенеза, следующие: гипотироз – вторичная гиперпролактинемия – пролактогенный надпочечниковый андрогенизм – алопеция. Алопеция при АИТ может служить, по нашему мнению, неблагоприятным прогностическим фактором в отношении репродуктивности ввиду ее связи с андрогенизмом. Алопеция и, в частности, телогеновое выпадение волос при АИТ как характерный симптом описывались и другими авторами

[101, 102]. Более того, описана связь алопеции при АИТ с привычным выкидышем и успешное лечение классическим для аутоиммунопатий способом — введением внутривенных человеческих поликлональных донорских иммуноглобулинов [103], что подтверждает наши данные и их истолкование.

Бесплодный брак — проблема, требующая внимания к иммуноэндокринному здоровью обоих партнеров. В целях уточнения роли связанных с АИТ факторов при нарушении мужской репродуктивности, мы обследовали амбулаторных пациентов-мужчин с впервые выявленным АИТ. При клинико-анамнестическом обследовании и исследовании спермограммы и иммуноэндокринных показателей у мужчин с АИТ оказалось, что из 174 мужчин 22 (12,6%) имели сексуальные дисфункции. В общей группе уровень ТТГ в крови составил $2,23 \pm 0,47$ мкМЕ/мл (контроль — $0,99 \pm 0,06$ мкМЕ/мл; $p < 0,01$), св. Т3 — $4,38 \pm 0,24$ (контроль — $5,8 \pm 0,04$ пМ/л; $p < 0,001$), св. Т4 — $15,78 \pm 1,68$ (контроль — $16,4 \pm 0,5$ пМ/л; $p < 0,01$), АТ-ТГ — $18,46 \pm 9,96$ МЕ/мл, АТ-ТПО — $98,13 \pm 99,33$ МЕ/мл, ПРЛ — $237,57 \pm 18,3$ мкМЕ/мл (контроль — $182,3 \pm 5,3$; $p < 0,001$), ТС — $15,73 \pm 2,67$ нМ/л (контроль — $33,67 \pm 2,06$ нМ/л; $p < 0,001$), КЗ — $377,72 \pm 32,95$ нМ/л (контроль — $578 \pm 12,63$ нМ/л; $p < 0,001$). Из 86 мужчин с повышенным выше верхней границы нормы уровнем ПРЛ контрастная МРТ гипофиза оказалась нормальной лишь у 5,8%; 34 чел. имели пролактиному (39,4%), 43 (50%) — негомогенную МРТ-картину, сходную с наблюдаемой при аутоиммунном гипотизите [104], 4 (4,6%) — кисту кармана Ратке, 2 (2,3%) — «пустое» турецкое седло. Спермограмма изучена у 17 мужчин с бесплодием в семье. Она оказалась нормальной лишь у 5 из 16 мужчин; у 5 была астенотератозооспермия, у 3 — тератозооспермия, у 2 все сперматозоиды были неподвижными, а у 2 была необструктивная азооспермия. Лечение этих мужчин левотироксином на фоне пролактостатического действия улучшало показатели спермограммы, что положительно сказывалось и на их репродуктивности. В 1 случае у мужчины 21 года с уровнем ПРЛ 476 мкМЕ/мл после лечения левотироксином и агонистами дофамина азооспермия вообще исчезла, и он стал отцом.

При изучении вторичного мужского бесплодия на фоне аутоиммунного тиреоидита выявлено, что патологическая спермограмма коррелирует с более высокими концентрациями аутоантител к тиропероксидазе и более выраженными проявлениями гипотироза.

Пилотное исследование показало, что всем мужчинам с АИТ и гиперпролактинемией нужно проводить контрастную МРТ гипофиза, а бесплодный брак требует обследования обоих партнёров на АИТ.

По результатам работ студентов СНО и обучающихся СПбГУ, участвовавших в клинико-патофизиологических исследованиях по данному фрагменту, опубликованы 9 работ и сделаны соответствующие устные и стендовые доклады на двух международных конференциях молодых исследователей и 2 всероссийской конференции по клинической фармакологии:

1. Розыева Х. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ. Актуальные проблемы биомедицины. Сб. Тез. XXVI Всероссийской конфер. молодых ученых с междунар. участием. Под ред. Т.В. Власова. Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, с. 160-162.
2. Сапаргалиева А. ВИТАМИН D₃ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО, Актуальные проблемы биомедицины. Сб. Тез. XXVI Всероссийской конфер. молодых ученых с междунар. участием. Под ред. Т.В. Власова. Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, с. 166-167.
3. Мамбетова Ф. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, АНДРОГЕНИЗМ И ЖЕНСКАЯ АЛОПЕЦИЯ. Актуальные проблемы биомедицины. Сб. Тез. XXVI Всероссийской конфер. молодых ученых с междунар. участием. Под ред. Т.В. Власова. Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, с. 117-119.
4. Юхта А.И. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У МУЖЧИН, Актуальные проблемы биомедицины. Сб. Тез. XXVI Всероссийской конфер. молодых ученых с междунар. участием. Под ред. Т.В. Власова. Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, с. 202-203.
5. Розыева Х. ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНОСТЬ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020, с. 19-20. (РИНЦ)
6. Юхта А.И. РЕПРОДУКТИВНОСТЬ У МУЖЧИН С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО, XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020, с. 29-30. (РИНЦ)
7. Мамбетова Ф.М. К ПАТОГЕНЕЗУ АЛОПЕЦИИ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО, XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»,

посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020, с. 88-89. (РИНЦ)

8. Сапаргалиева А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. К патогенезу гиповитаминоза D₃ при аутоиммунном тиреоидите / Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса. Санкт-Петербург 15-17 октября 2020 г./ под ред. А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2020. – С. 116-119.

9. Юхта А. И., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Перспективы лечения мужского бесплодия при тиреоидите Хасимото. Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XVI международного научного конгресса. Санкт-Петербург 14-16 октября 2021 г./ под ред. А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2021. – в печати.

С участием членов коллектива лаборатории и обучающейся СПбГУ по результатам работы по аутоиммунным аспектам мужского бесплодия в 2021 г. опубликована статья в журнале “Pathophysiology” базы SCOPUS Q2, а автор — выпускница СПбГУ А.И. Юхта выступит в 5 ноября 2021 г. по ее материалам на международном вебинаре «79th Shoenfeld’s Friday”.

По результатам исследований по этому направлению в 2020-21 гг. успешно защищено 4 выпускных квалификационных работы студентов-медиков (начатых в 2019 г. под руководством члена коллектива лаборатории мозаики аутоиммунитета проф. Ю.И. Строева), а также запланирована и выполняется под руководством члена коллектива лаборатории проф. Д.А. Ниаури диссертационная работа врача, члена коллектива лаборатории - аспирантки СПбГУ:

1. Мамбетова Ф.М. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, АНДРОГЕНИЗМ, АЛОПЕЦИЯ.
2. Сапаргалиева А.Ф. РОЛЬ ВИТАМИНА D₃ (ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА) В ПАТОГЕНЕЗЕ ТИРОИДИТА ХАСИМОТО
3. Розыева Х. АУТОИММУННЫЙ АНТИТИРОИДНЫЙ СПЕКТР И ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНОСТЬ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО
4. Юхта А.И. НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОСТИ У МУЖЧИН С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО .
5. Бородина Е.В. (аспирантка) Клинико-экспериментальная оценка роли аутоантител к ткани щитовидной железы в патогенезе плацентарной недостаточности и репродуктивных потерь.

1.3. Направление: изучение аутоиммунных механизмов патогенеза шизофрении

Психические нарушения часто сопровождают аутоиммунные заболевания, а при классических психозах нередко обнаруживаются серологические и визуализируемые МРТ признаки очаговых аутоиммунных энцефалитов [105]. В центре внимания современной тирологии находится синдром энцефалопатии Хасимото — тяжелого нарушения функций ЦНС с психоневрологическими и поведенческими аномалиями, патогенез которого не сводится к последствиям гормональных нарушений, так как оно наблюдается и при эутирозе, и которое, вероятно, связано с иммунопатологическими процессами, так как в большинстве случаев оно проявляет чувствительность к терапии глюкокортикоидами [106].

Данное направление исследований лаборатории мозаики аутоиммунитета предусматривает клиничко-патофизиологическое и экспериментальное изучение патогенеза шизофрении и шизофреноподобных психоневрологических нарушений при АИТ.

В отчетный период из-за крайне строгих пандемических ограничений, введенных в профильных психиатрических и психоневрологических лечебно-профилактических учреждениях города, существовали трудности в сборе клинического и биологического материала по данному направлению.

Тем не менее, по изучению аутоиммунных аспектов патогенеза шизофрении в 2020 г. пополнен банк биоматериала.

Исследователи, занятые в этом фрагменте исследований освоили в отчетный период проведение нейропсихологического тестирования с использованием следующих методик:

1. ВАС-S (Brief assessment for cognitive in schizophrenia): для оценки когнитивного функционирования пациентов с заболеваниями шизофренического спектра.
2. PANSS (Positive and negative syndromes scale) — для оценки продуктивной и негативной симптоматики шизофрении.
3. Шкалы депрессии Калгари (Calgary depression schizophrenia scale / CDSS) — для оценки наличия депрессивной симптоматики у пациентов с шизофренией.
4. Корректирующей пробы Л. И. Вассермана — для оценка индекса утомляемости. Пополнен архив клинического материала: база данных нейропсихологического исследования пациентов (по шкалам ВАС-S, PANNS, опроснику ASIA, шкале депрессии Калгари и корректирующей пробе Л.И. Вассермана. Соответственно, за отчетный период была пополнена база данных клинических наблюдений, поскольку всеми этими методами в 2020 г. были обследованы все пациенты, от которых взят биоматериал.

При изучении клинических, эндокринных и иммунопатологических аспектов шизофрении было показано, что у вовлеченных в исследование больных параноидной

шизофренией преобладала негативная симптоматика, доминировали нарушения мышления, эмоциональной сферы, а также аутизация, негативизм, психомоторная заторможенность, без проявлений депрессии. Когнитивные нарушения были выявлены у всех пациентов с шизофренией, прежде всего исполнительного функционирования, зрительно-моторной координации, внимания и скорости психомоторной реакции. Их выраженность когнитивных нарушений коррелировала с тяжестью клинической симптоматики. Уровень тиреоидных и тиротропного гормонов у больных был в норме. Однако уровень пролактина превышал норму, гиперпролактинемия зафиксирована у 41.2% больных, без строгой корреляции с проводимой терапией. 12% пациентов имели повышенный уровень аутоантител к тироглобулину и тиропероксидазе. Выявлена положительная корреляция между уровнем аутоантител к тиропероксидазе и поведенческими и когнитивными нарушениями (в частности, рабочей памяти). Отмечалось умеренно негативное влияние высокого гиперпролактинемии на функцию вербальной памяти. Выявлены существенные особенности спектра Т-лимфоцитов при шизофрении, включая: значительное снижение содержания Т-регуляторов центральной памяти, увеличение содержания CXCR3+CCR4+ Th 1, а также ряда «классических» Th 17 и «дважды позитивных» Th 17. Доля дважды-негативных Th 17 типа была снижена. Изменения в спектре Th 17 коррелировали с уровнем пролактина. Совокупность этих данных согласуется с гипотезой об участии усиленных аутоиммунных и воспалительных процессов в патогенезе шизофрении. По итогам данного фрагмента работы защищена на отлично выпускная квалификационная работа аспирантки и опубликован ряд статей, в частности в 2020 г. опубликованы статьи:

1. Майорова М.А., Петрова Н.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2020; 1: 8-19.
2. Butoma B.G., Petrova N. N., Mayorova M. A. On the status of autoimmunity in the disorders of schizophrenic and depressive spectra. Вестник СПбГУ. 2019; Том 14, № 4. с. 284-287. Подана в редакцию в феврале 2020 г. , номер вышел из печати в августе 2020 г.

В 2021 г. вышла из печати статья: Mayorova M.A., Butoma B.G., Churilov L.P., Gilburd B., Petrova N.N., Shoenfeld Y. AUTOIMMUNE CONCEPT OF SCHIZOPHRENIA: HISTORICAL ROOTS AND CURRENT FACETS. Psychiatria Danubina. 2021. Vol. 33. № 1. Pp. 3-17. (WoS, Q3)

Другой фрагмент данного направления исследований - *иммунопатологические аспекты поражений центральной нервной системы и поведенческих нарушений при дисфункции*

цитовидной железы — в отчетный период продолжался и завершился, причем за период с 09.01. 2020 по 13.07.2020 в исследование был произведен дополнительный набор участников в соответствующие группы, проведены лабораторные и инструментальные исследования, а также был проведен статистический анализ всей совокупности данных, полученных за 2017-2021 гг, от начала этого фрагмента работы.

Таким образом, всего в исследование включены (Таблица 8):

Таблица 8. Количество участников исследования с распределением по группам:

Группы пациентов	Количество участников, включенных в исследование с 09.01. 2020 по 13.07.2020.	Общее количество участников, включенных в исследование с 2017 г по настоящее время.
Группа пациентов с АИТ в сочетании с психоневрологическими расстройствами	4	33
Группа пациентов с АИТ	25	103
Контрольная группа	9	33
Всего	38	169

Все участники исследования прошли следующие его этапы:

1. Сбор анамнеза (включая семейный, эпидемиологический, иммунологический, гинекологический).
2. Анкетирование и заполнение опросника – карты аутоиммунологического анамнеза.
3. Физикальный осмотр, взятие крови.
4. Этап инструментальных исследований (УЗИ ЩЖ) .
5. Этап лабораторных исследований .

Таблица 9. Выполненные лабораторные иммуноферментные исследования на базе РЦ Молекулярных и клеточных технологий СПбГУ в период с 09.01. 2020 по 13.07.2021:

Лабораторный показатель	Группа пациентов с АИТ в сочетании с психическими	Группа пациентов с АИТ	Контрольная группа	Всего

	расстройствами			
FT3 нмоль/л	4	25	9	38
FT4 нмоль/л	4	25	9	38
АТ к ТПО Ед/мл	4	25	9	38
АТ к ТГ Ед/мл	4	25	9	38
ТТГ мЕД/л	4	25	9	38
Пролактин мкМЕ/мл	4	25	9	38
Антитела к альфа-енолазе (anti-ENO1 Ab)	33	84	33	150

На этом клинико-патофизиологическом материале выполнены следующие исследования:

Гиперпролактинемия у пациентов с АИТ, получающих антипсихотическую терапию.

Была изучена группа пациентов с АИТ в коморбидности с шизофренией, получающих антипсихотическую терапию (N=17, средний возраст $46,5 \pm 12,8$ лет). По результатам лабораторных исследований у них был выявлен повышенный уровень антитироидных антител (Ат к ТГ, Ат к ТПО) и пролактина (рис. 18).

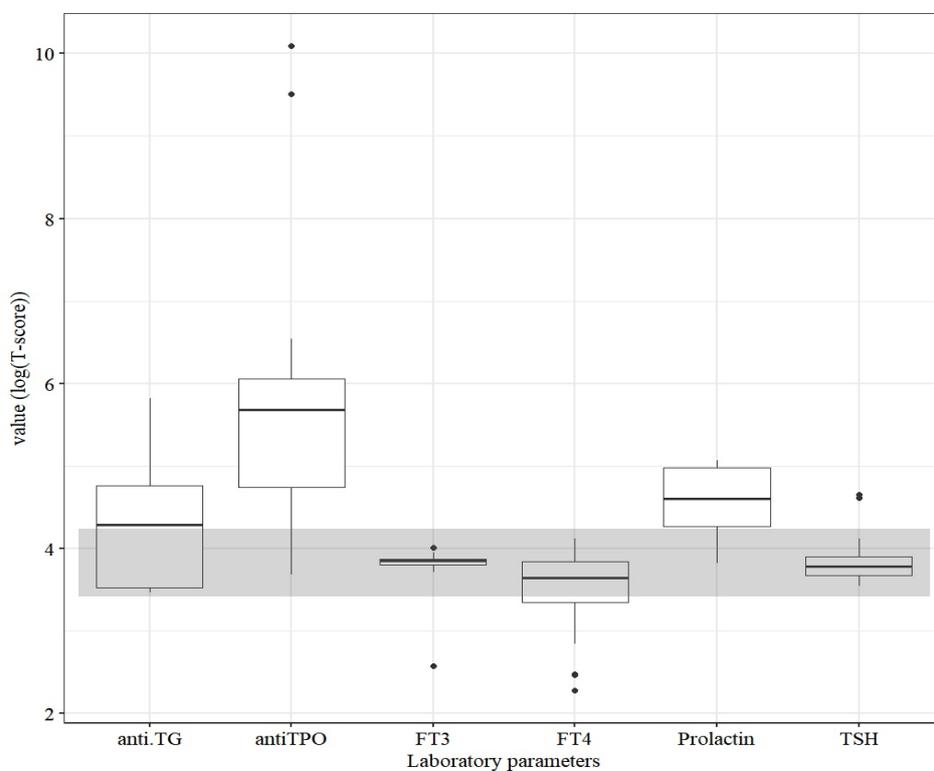


Рисунок 18. Средние стандартизированные уровни лабораторных параметров в исследуемой группе пациентов (серая зона- норма).

Пациенты были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от принимаемых ими антипсихотиков, которые отличаются разным риском провокации гиперпролактинемии как побочного эффекта (отсутствие риска, низкий риск, высокий риск). Оказалось, что в группах, принимавших препараты с минимальным риском гиперпролактинемии и с самым высоким её риском, повышенный уровень пролактина выявлялся в 25% наблюдений в каждой из групп, в то время как в группе, принимающей препарат с низким риском ятрогенной гиперпролактинемии, гиперпролактинемия определялась у 80%. Это позволяет предположить, что существует нелекарственная причина гиперпролактинемии у больных с АИТ и шизофреноподобным психозом (Рис.19).

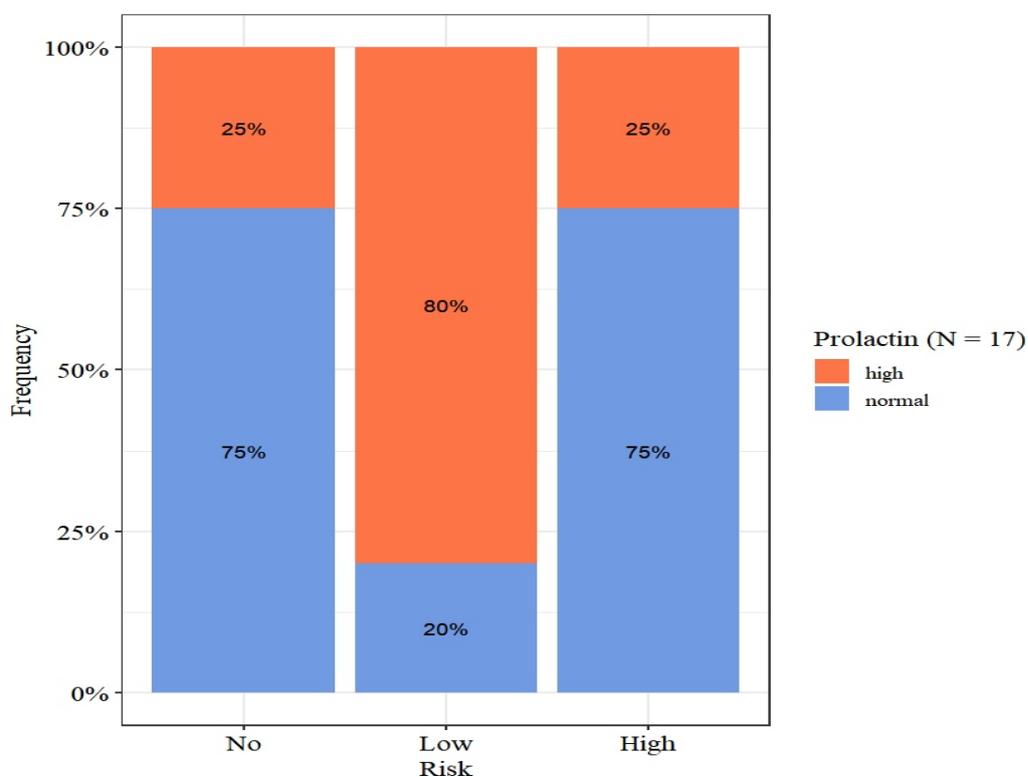


Рисунок 19. Распределение пациентов по группам в зависимости от риска развития гиперпролактинемии.

Также была выявлена обратная достоверная статистически значимая корреляция ($R=-0.51$, $p=0.037$, $R^2=0.26$) между уровнем пролактина и приписываемым различным антипсихотикам риском ятрогенной гиперпролактинемии, что опять -таки указывает на независимый от лекарственного лечения фактор, вызывающий гиперпролактинемию в подобных коморбидных случаях (рис 20).

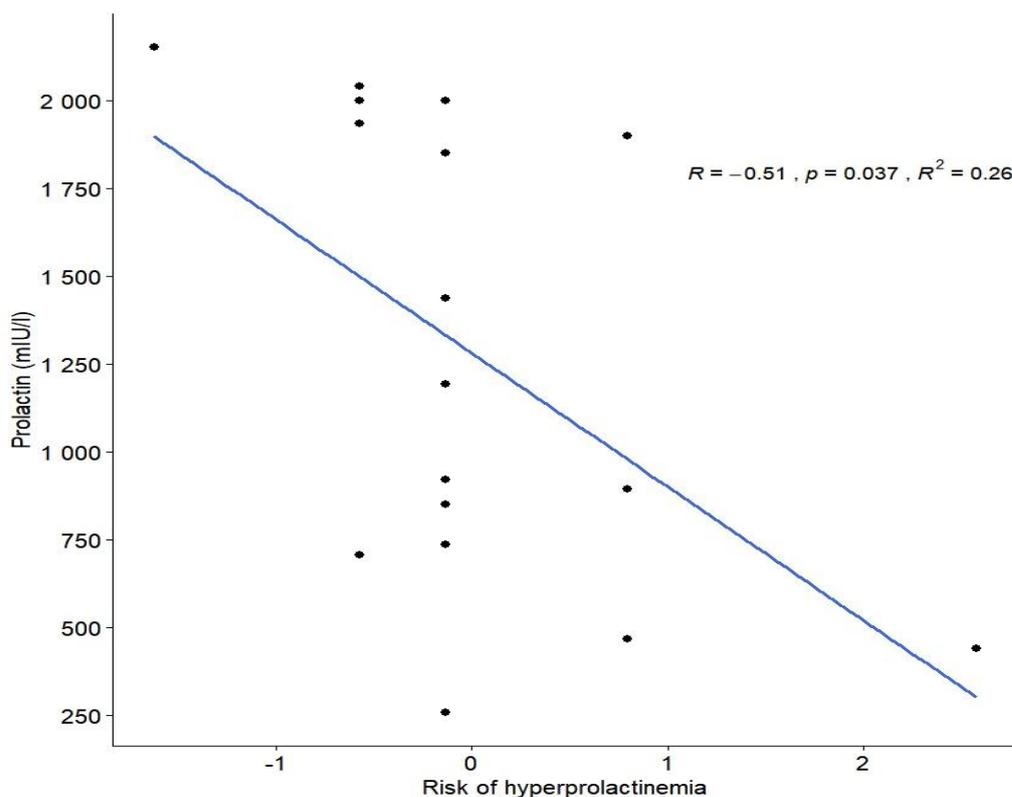


Рисунок 20. Обратная достоверная статистически значимая корреляция ($R=-0.51$, $p=0.037$, $R^2=0.26$) между уровнем пролактина и степенью риска ятрогенной гиперпролактинемии, свойственной принимаемым пациентами антипсихотикам.

Была выявлена прямая достоверная статистически значимая корреляция ($R=0.53$, $p=0.03$, $R^2=0.28$) между уровнем пролактина и уровнем свободного тироксина в крови (рис 21).

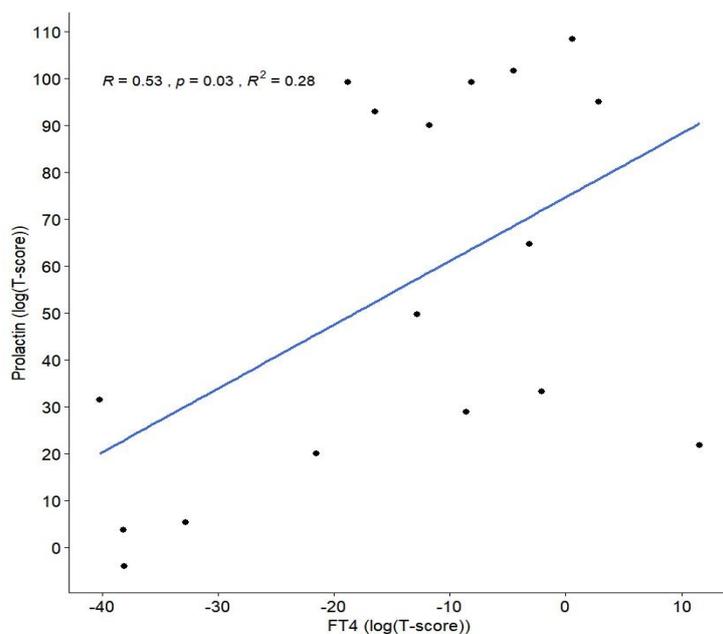


Рисунок 21. Прямая достоверная статистически значимая корреляция ($R=0.53$, $p=0.03$, $R^2=0.28$) между уровнем пролактина и уровнем свободного тироксина.

Выводы и обсуждение:

1. У больных АИТ с коморбидными психотическими нарушениями существует нейтрогенная гиперпролактинемия.
2. Выявленная прямая достоверная связь между уровнем пролактина и свободного тироксина делает уместным предположение, что у пациентов с АИТ антипсихотики, вмешиваясь в метаболизм пролактина, создают ложный эффект корреляции пролактина и свободного тироксина, поскольку в здоровом организме тироидные гормоны напротив, ингибируют образование тиролиберина/пролактолиберина и пролактина [107].

По данным М. Molitch, антипсихотики, нейролептики, антидепрессанты, опиаты, кокаин, антигипертензивные и гастроинтестинальные препараты, ингибиторы протеаз и эстрогены - все могут провоцировать гиперпролактинемия и галакторрею [108]. Но в нашем исследовании гиперпролактинемия не просто не коррелировала, а дискоррелировала со степенью пролактостимулирующих лекарственных влияний. Пролактин вырабатывается клетками иммунной системы, а гиперпролактинемия свойственна многим аутоиммунным и заболеваниям и обостряет их: перечень таких недугов включает тиреоидит Хасимото, системные ревматологические заболевания, псориаз, аутоиммунный гипофизит и др. [109,110]. Аутовоспалительное заболевание с выраженными аутоиммунными компонентами патогенеза — саркоидоз — тоже нередко сопровождается гиперпролактинемией [111].

Интерпретируя полученные данные, можно высказать и предположение о компенсаторном характере гиперпролактинемии при аутоиммунопатии, поскольку в последнее время накоплены данные о том, что пролактин, способствуя галактозилированию иммуноглобулинов, может ослаблять некоторые иммунопатологические процессы [112].

По данным результатам готовится статья «On the Pathogenesis of Hyperprolactinemia in Hashimoto's Patients with Psychotic Disorders Receiving Antipsychotic Therapy».

Антитела к альфа-енолазе у пациентов с АИТ.

В целях выяснения возможной патогенетической роли аутоантител к альфа-енолазе при психических нарушениях у больных АИТ было изучено 117 пациентов с АИТ. В первой группе (n=33) были пациенты с АИТ, коморбидным с различными верифицированными врачами-специалистами психиатрическими расстройствами (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, деменция, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Альцгеймера, депрессия, органическое заболевание головного мозга). Вторую группу (n=84) составляли пациенты с АИТ в состоянии эутироза или легкого гипотироза без каких-либо психиатрических диагнозов. Были изучены такие лабораторные параметры, как содержание в крови аутоантител к тиропероксидазе (antiTPO), аутоантител к тироглобулину (antiTG), тиротропного гормона (TSH), свободного тироксина (FT4), свободного трийодтиронина (FT3), пролактина и аутоантител к альфа-енолазе (anti-ENO1 Ab).

В обеих группах пациентов наблюдались различные психиатрические симптомы. В группе пациентов с АИТ наблюдались лишь фобии (50%) и нарушения сна (45,2%). Но у пациентов с АИТ и психиатрическими расстройствами наблюдались разнообразные психиатрические симптомы, в частности, фобии (45,5%), генерализованная тревога (87,9%), нарушения сна (84,8%), раздражительность (33,3%), панические атаки (48,5%), галлюцинации (69,7%), бред (78,8%), депрессия (9,1%), дефицит внимания (78,8%). В группе пациентов с АИТ и психиатрическими расстройствами тесты на anti-ENO1-Ab были положительными в 11 случаях (33,3%), в группе сравнения в 10 случаях (12%). Уровень antiTPO был выше нормы в обеих группах, гиперпролактинемия наблюдалась в группе пациентов с АИТ и психиатрическими расстройствами (Рис. 22).

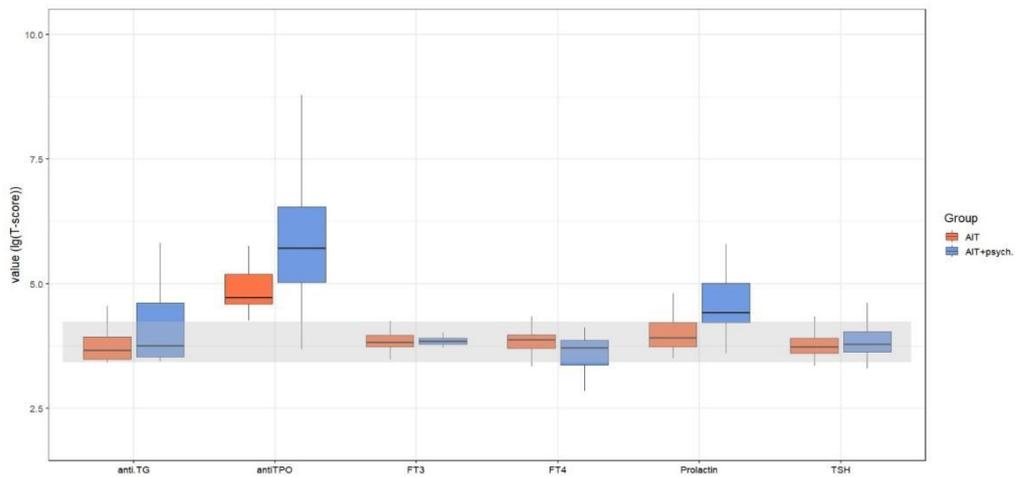


Рисунок 22. Средние стандартизированные уровни лабораторных показателей в изучаемых группах.

Были изучены корреляции между anti-ENO1-Ab и другими лабораторными показателями в обеих группах пациентов (n=117). Выявились достоверные положительные связи между anti-ENO1-Ab и antiTG ($r=0,31$; $p=0,002$), а также между anti-ENO1-Ab и пролактином ($r=0,39$; $p<0,001$) (Рис.23).

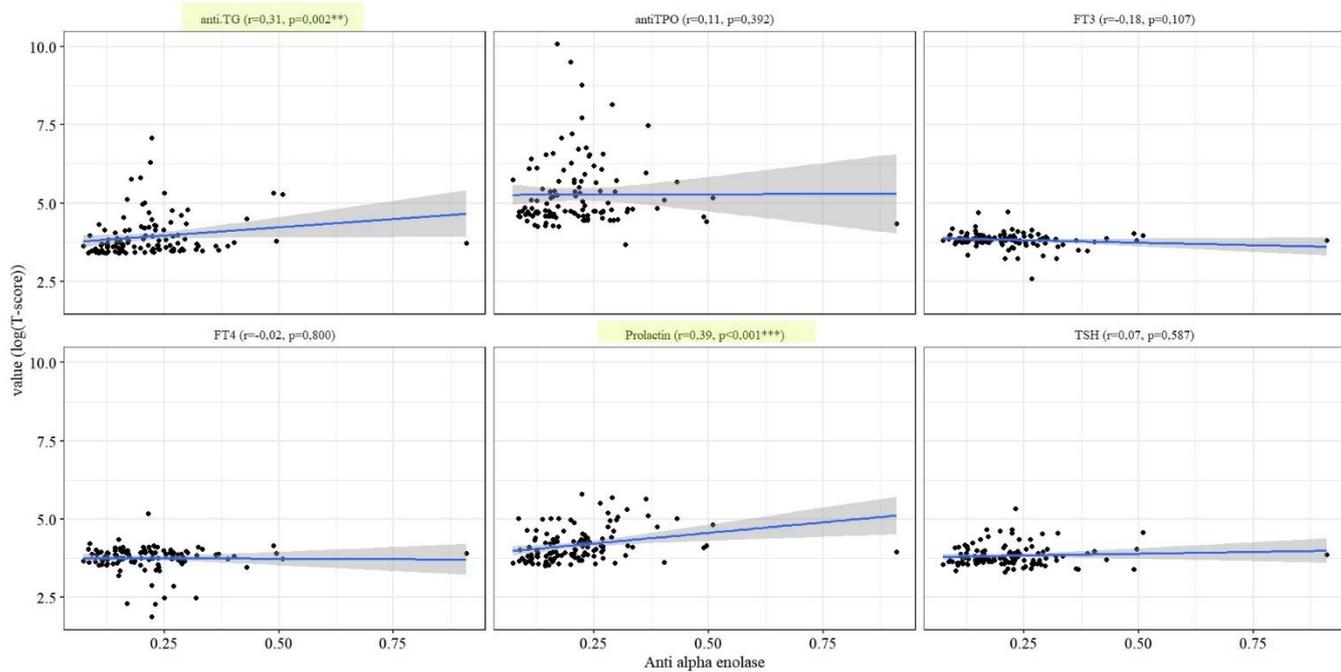


Рисунок 23. Корреляции между anti-ENO1Ab и другими лабораторными параметрами в обеих группах пациентов.

Затем мы попытались выявить корреляции в каждой группе. В группе пациентов с АИТ мы выявили достоверные положительные корреляции между anti-ENO1-Ab и antiTG ($r=0,39$; $p=0,002$), пролактином ($r=0,29$; $p=0,034$), а также была выявлена достоверная обратная корреляция между anti-ENO1-Ab и FT3 ($r=-0,26$; $p=0,045$) (Рис. 24). Были выявлены достоверные корреляции между anti-ENO1-Ab и галлюцинациями ($p=0,034$), генерализованной тревогой ($p=0,011$), бредом ($p=0,018$), и дефицитом внимания ($p=0,033$) (Рис. 25).

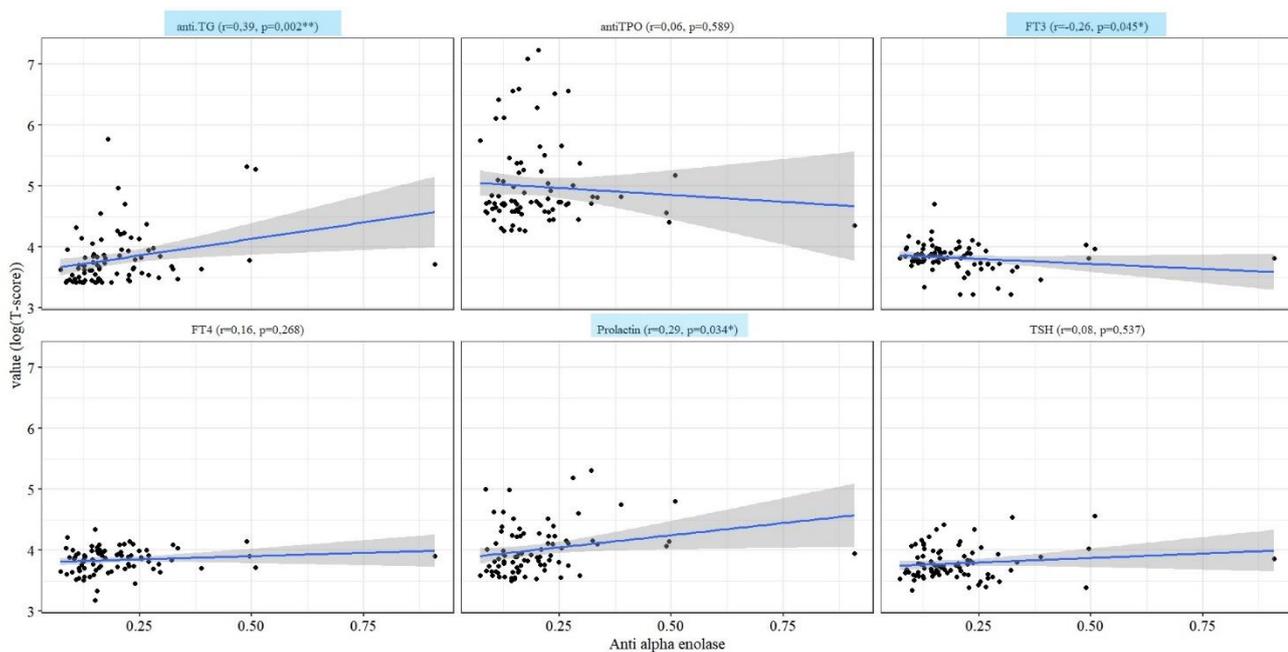


Рисунок 24. Корреляции между anti-ENO1Ab и другими лабораторными параметрами в группе пациентов с АИТ.

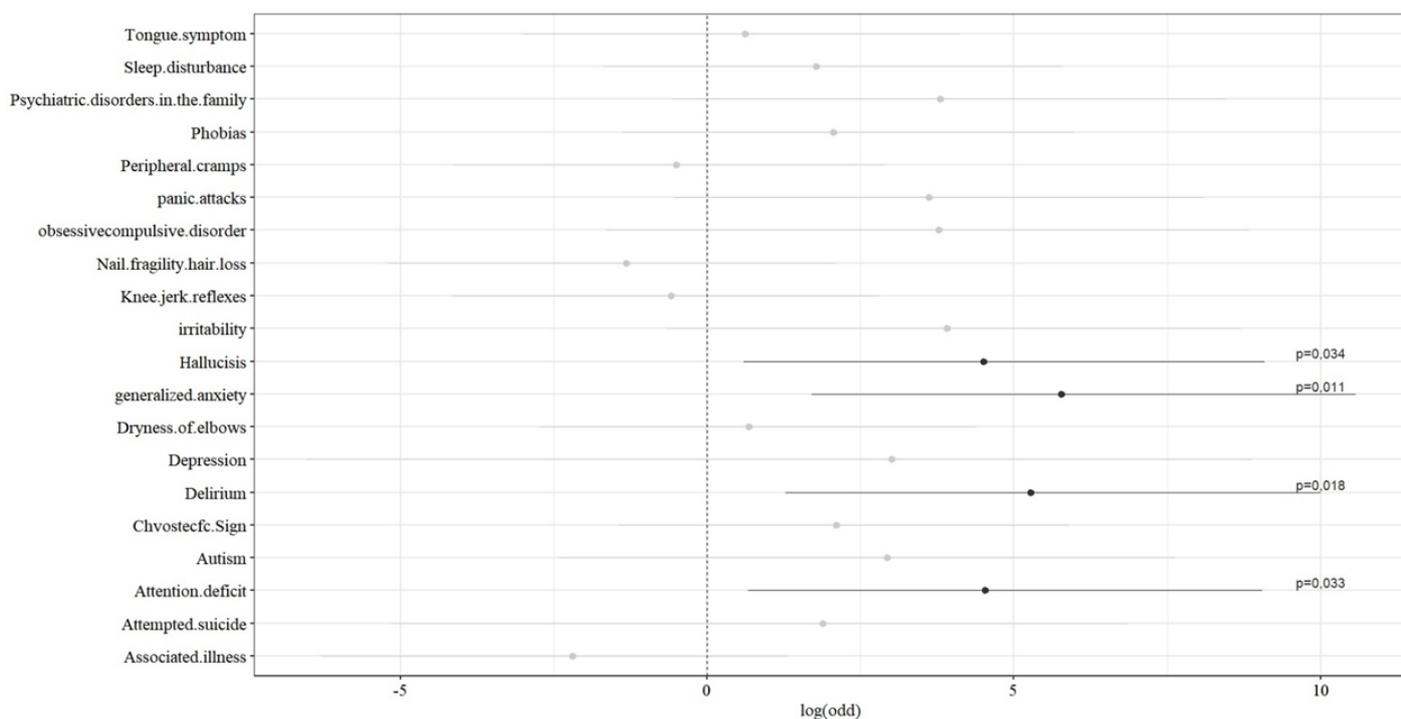


Рисунок 25. Связи между anti-ENO1Ab и психиатрическими симптомами в общей группе пациентов.

Выводы и обсуждение:

В группе пациентов с АИТ были выявлены положительные корреляции между anti-ENO1-Ab и antiTG, пролактином, а также достоверная обратная корреляция между anti-ENO1-Ab и FT3. Две последние корреляции вполне ожидаемы, ввиду стимулирующего эффекта пролактина на многие аутоиммунные процессы [113]. и способности тироидных гормонов ускорять апоптоз лимфоидных клонов и понижать титры различных антитироидных и экстратироидных аутоантител при АИТ [114,115].

Что касается параллелизма титров аутоантител к альфа-енолазе и тиреоглобулину, известно, что альфа-енолаза и тиреоглобулин обладают перекрестно-реагирующими антигенными пептидами, причем при развитии экспериментального АИТ на модели иммунизация первым антигеном, формируя anti- ENO1-Ab, также может индуцировать выработку антиTG и патоморфологическую картину АИТ [116]. Не исключено, что anti- ENO1-Ab могут быть вариантом неклассического аутоантитела, вторичного по отношению к аутоиммунным реакциям TG.

Альфа-енолаза экспрессируется не только в ЦНС, но и в щитовидной железе, в частности, наиболее интенсивно этот фермент экспрессируют как раз клетки Хюртле-Асканази (онкоциты), избыливающие именно при АИТ, для которого они служат одним из маркерных патоморфологических признаков, а по некоторым данным — и участниками его патогенеза. ТПО и альфа-енолаза также имеют общие пептиды и коэкспрессируются в

видоизмененных митохондриях диспластичных клеток Хюртле-Асканази, дефектных по некоторым компонентам окислительного фосфорилирования. [117-119]. Можно полагать, что они могут совместно повреждаться в условиях окислительного стресса в дефектных митохондриях этих клеток, что обуславливает аутоиммунитет не только к специфически тироидным, но и к представленному в ЦНС аутоантигену.

Нами были выявлены достоверные связи между психоневрологическими симптомами в клинической картине АИТ и anti-ENO1-Ab в общей группе пациентов, однако по мере прогрессирования психиатрической симптоматики, установки психиатрического диагноза и проведения терапии различными препаратами (в том числе и пролактогенными нейролептиками) эти связи нивелировались. Уместно предположить, что усиленный аутоиммунитет к альфа-енолазе играет роль, в основном, в начальных стадиях формирования психиатрического расстройства, ассоциированного с АИТ, а затем превалируют другие психопатогенные звенья его патогенеза.

Выявленные нами клиничко-патофизиологические корреляции между аутоантителами к альфа-енолазе и психиатрической симптоматикой энцефалопатии Хасимото — это данные, обладающие мировой новизной в изучении этого иммунонейроэндокринного расстройства. Они подкрепляют мировую тенденцию выделять данную форму патологии как подтип лимбического аутоиммунного энцефалита [120].

Далее были изучены особенности клеточного иммунитета при энцефалопатии Хасимото. Выявлены особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и цитокинового профиля у психически больных пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, в отличие от психически здоровых лиц с этим заболеванием, причем эти особенности (повышение доли фолликулярных Т-хелперов и уровня их цитокина ИЛ-21, снижение содержания Tfh2 и повышение — «дважды позитивных» Tfh, с повышением уровней ИЛ-5 и ИЛ-13, повышение уровня экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4 и CXCR3 на поверхности Т-лимфоцитов центральной памяти) — статистически значимо прямо коррелировали с рядом клинических симптомов психических нарушений (бред, галлюцинации, панические атаки, тревожность, суицидальные попытки). Корреляции содержания функционально полярных Tfh с симптомами психического расстройства были разнонаправленными. Указанные особенности спектра Т-лимфоцитов коррелировали также с иммуноэндокринными параметрами больных: уровнями аутоантител к тироглобулину и альфа-1-енолазе, показателями гипотироза (уровнем свободного тироксина, объемом щитовидной железы, присутствием клинических симптомов гипотироза), причем

корреляции уровней полярных по своим эффектам и функциям субпопуляций Tfh с этими параметрами и признаками оказались, опять-таки, разнонаправленными. Все это свидетельствует о патогенетической значимости обнаруженного дисбаланса в спектре Т-лимфоцитов для развития симптомокомплекса, известного как «энцефалопатия Хасимото». По данному фрагменту исследований подготовлена и принята к защите в диссертационном совете ИЭМа диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Получены положительные отзывы ведущего учреждения и официальных оппонентов. Защита намечена на декабрь 2021 г.

По данному фрагменту исследований вышли следующие публикации:

1. Sobolevskaia P.A., Dolina A.A., Stepochkina A.M. THE ROLE OF ANTI-ALPHA-ENOLASE AUTOANTIBODIES IN PSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020. с. 282-284. (РИНЦ)
2. Sobolevskaia P.A., Fedotkina T.V., Gvozdetskiy A.N., Efimova E.V., Stroeв Yu.I., Utekhin V.J., Churilov L.P. ANTI-THYROID AUTOIMMUNITY AND PSYCHIC DISORDERS. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2019. v. 14. № 4. Pp. 288-291. (подано в феврале 2020 г., журнал вышел в августе 2020 г.)
3. Соболевская, П.А. Взаимосвязь психоневрологических нарушений и эндокринных параметров при аутоиммунном тиреоидите Хасимото / П.А. Соболевская, Б.В. Андреев, А.Н. Гвоздецкий, А.А. Долина, А.М. Степochкина, Ю.И. Строев, В.И. Утехин, Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов // Педиатр. – 2020. – Т. 11, No 4. – С. 55-68.
4. Строев, Ю.И. Роль гипокальциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото / Ю.И. Строев, П.А. Соболевская, Л.П. Чурилов, В.И. Утехин // Педиатр. — 2017. — Т. 8, N 4. — С. 39–42.
5. Churilov, L.P. On the pathogenesis of psychic disorders in Hashimoto's thyroiditis : Abstracts of the 8th International Congress of Pathophysiology / L.P. Churilov, P.A. Sobolevskaia, Y.I. Stroeв, V.J. Utekhin, A.N. Gvozdetskiy, L.R. Mikhailova, Y. Shoenfeld, B. Gilburd, M. Blank // Pathophysiology. – 2018. – V. 25, N 3. – P. 201.
6. Lerner, A. Alpha-enolase involvement in intestinal and extraintestinal manifestations of celiac disease / A. Lerner, P. Sobolevskaia, L. Churilov, Y. Shoenfeld // Journal of Translational Autoimmunity. — 2021. — V. 4. — P. 100-109.
7. Соболевская, П.А. Экспериментальное моделирование поведенческих нарушений, сопровождающих тиреоидит Хасимото, с помощью специфических иммуноглобулинов /

П.А. Соболевская, А.Н. Гвоздецкий, В.И. Утехин, Е.В. Ефимова, С.Р. Куварзин, Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 32–41.

8. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Фесенко Ю.А., Даниленко О.В., Соболевская П.А. О метаболической обусловленности поведения человека: невротическо- и психопатоподобные реакции при обменных нарушениях / Неврозы и стресс. Под ред. Ю.А. Фесенко, Л.П. Чурилова, В.А. Худика. СПб.: Изд-во «Фолиант», 2018; глава 5: с. 266-284. ISBN 978-5-93929-284-9

9. Соболевская П.А., Утехин В.И., Ефимова Е.В., Куварзин С.Р., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СВОЙСТВЕННЫХ ТИРОИДИТУ ХАСИМОТО ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПАССИВНОЙ ИММУНИЗАЦИЕЙ МЫШЦ. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2021. № 3. С. 54-55.

10. Соболевская П.А., Долина А.А., Степочкина А.М., Станова А.К. ПАЦИЕНТКА С КОМОРБИДНЫМИ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ, ИМЕЮЩАЯ АУТОАНТИТЕЛА К ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И К ГАВА-В-РЕЦЕПТОРУ: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. В кн.: Фундаментальная наука и клиническая медицина. XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей. Санкт-Петербург, 2021. С. 957-959.

Приняты в печать еще 5 статей в журналах баз WoS, а также РИНЦ — списка ВАК со сроками выхода в конце 2021 — начале 2022 г.

4. Направление: Изучение патогенеза и путей профилактики аутоиммунных полиорганных поражений у онкологических больных при терапии ингибиторами контрольных точек лимфоцитов.

Иммунотерапия является одним из главных достижений в противоопухолевом лечении. Основным принципом этой терапии является усиление иммунного ответа против раковых клеток. К методам иммунотерапии относят активную иммунизацию, включающую в себя противоопухолевые вакцины и ингибиторы контрольных точек, пассивную иммунизацию, представленную клеточной терапией (Til, CAR-T) наряду с различными моноклональными антителами, и адьювантную терапию, при которой используют различные иммуномодуляторы. Эти методы способствуют не только удалению опухоли, но и сохранению противоопухолевых клеток памяти [121].

Ингибиторы контрольных точек оказались наиболее эффективными и доступными препаратами. Данные препараты представляют собой моноклональные антитела (МАТ,

ингибирующие точки иммунного контроля (ICI): рецептор, связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), запрограммированный рецептор гибели клеток-1 (PD-1) и его основной лиганд PD-L1. Эти рецепторы необходимы для предотвращения аутоиммунной агрессии против собственных тканей. Однако опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать описанные молекулы и таким образом ускользать от иммунного ответа [122].

Современные ингибиторы контрольных точек не обладают специфичностью к опухолевым клеткам, что ведет к развитию аутоиммунных осложнений вовремя или после терапии (123). Согласно Michot JM et al (123), аутоиммунные осложнения во время иммунной терапии встречаются у 90% пациентов, получающих антитела против CTLA-4, и у 70% пациентов, получающих антитела против PD-1/PD-L1. Было отмечено, что тяжелые осложнения чаще возникают при наличии комбинированной терапии, в которой используется CTLA-4 с антагонистами PD-1 или PD-L1 (124). Аутоотоксичность обычно появляется через 3-6 месяцев после начала лечения, однако, также зарегистрировано, что ее развитие происходит через год или более (125). Наиболее распространенными осложнениями являются поражения кожи (до 30%), расстройства желудочно-кишечного тракта (до 40%), различные эндокринопатии (до 9%), пневмонит (до 10%) (126).

Аутоиммунные осложнения могут возникать в легкой форме. В таком случае лечение не требуется, поскольку осложнения исчезают сами собой. Кроме того, исследования показывают связь между эффективностью терапии и развитием аутоиммунных реакций (127). Аналогичная картина была обнаружена в исследовании Downey SG (128). Среди 139 пациентов с метастатической меланомой у 62% наблюдалось развитие аутоиммунных осложнений, связанных с увеличением противоопухолевого ответа. У пациентов с полным ответом была диагностирована более тяжелая форма IRAE, которая требовала лечения стероидами (128).

С другой стороны, тяжелые состояния наблюдаются у 3% пациентов и требуют системного лечения стероидами и постоянного мониторинга. Такие осложнения чаще регистрируются при наличии комбинированной терапии. Согласно исследованию Jiang Y et al (124), желудочно-кишечная токсичность развивается в 35% случаев, легочная токсичность - в 25%, а печеночная или сердечная недостаточность - в 10%.

Существуют различные исследования по анализу генетических, клеточных, биохимических, серологических, гормональных биомаркеров возникновения аутоиммунной токсичности. Из изученных биомаркеров большой интерес представляют уровень лимфоцитов (129) и эозинофилов в периферической крови (130), а также соотношение уровня нейтрофилов к уровню лимфоцитов (131), наличие аутоантител до

лечения и их возникновение во время терапии (132), повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, TNF- α , или пониженный уровень IL-6, IL-8 до лечения (133). Была показана взаимосвязь определенных HLA-генотипов с развитием некоторых форм аутоиммунной токсичности (134). Уровень гормонов также может служить предиктивным маркером развития аутоиммунных эндокринопатий (135). Однако в настоящее время нет клинически доказанных биомаркеров для оценки прогноза риска развития аутоиммунных осложнений (136).

Поиск предиктивных биомаркеров развития аутоиммунных осложнений, индуцированных приемом ингибиторов контрольных точек, позволит не только в последующем выделять группы риска пациентов, но и определять индивидуумов, у которых с большой вероятностью будет достигнут эффективный противоопухолевый иммунный ответ.

На протяжении 2020-2021 гг. по данному направлению было выполнено следующее:

1. Получено одобрение на проведение исследования от Этического комитета СПбГУ;
2. Проведен анализ литературы по изучению маркеров-предикторов иммуноопосредованных полиорганных поражений у онкологических больных при терапии ингибиторами контрольных точек лимфоцитов;

Среди клинических предиктивных маркеров на данный момент можно выделить тип терапии и схему лечения для конкретной формы патологии. Анализ лабораторных показателей выявил взаимосвязь развития иммуно-опосредованных нежелательных явлений с наличием генотипов HLA-DRB1/DQ1, высоким числом лимфоцитов или низким уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, высоким числом эозинофилов, высоким уровнем IL-17, низкими концентрациями IL-10, IL-6, появлением различных аутоантител и нарушением состава микрофлоры с увеличением количества представителей Firmicutes.

3. Были отобраны пациенты по критериям включения и исключения, прописанным в протоколе исследования.

4. Было проведено ретроспективное исследование с использованием аутоиммунологического опросника АСИА по изучению возникновения симптомов АСИА на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. Было показано, что исследуемые препараты вызывают симптомы АСИА независимо от наличия или отсутствия предшествующих аутоиммунных заболеваний в анамнезе и независимо от различных типов анамнестических триггерных воздействий, в том числе не было установлено связи с наличием в анамнезе пациентов аллергических реакций, вакцинаций, наличием в семейно-генетическом анамнезе родственников с аутоиммунными заболеваниями. Полученные результаты могут характеризовать степень иммунной стимуляции, вызванной

ингибиторами контрольных точек, которая приводит к аутоиммунным проявлениям и у лиц без предрасполагающих анамнестических факторов. Можно предположить, что использование одного только опросника АСИА, без параллельного применения лабораторных методов не позволяет выявить пациентов с высоким риском развития аутоиммунных осложнений, но способствует более детальному выявлению клинических признаков, наблюдаемых, в частности, и при аутоиммунных реакциях, таких как хроническая усталость, нарушение сна и когнитивных функций.

5. Исследуя последствия применения ингибиторов контрольных точек Т-лимфоцитов для иммунореактивности онкологических больных, разработали индекс Ia, основанный на наличии аутоиммунных заболеваний в анамнезе, развитии сыпи, артралгии, лихорадки и органоспецифических расстройств во время терапии. Сопоставив эффективность прогнозирования на основе этого индекса, на основе экспрессии маркера PD-L1 и путем комбинирования обоих критериев, показали, что наиболее эффективно прогнозирование аутоиммунных осложнений на основе сочетанного применения двух критериев: PD-L1 и Ia (диагностическая чувствительность 100%, специфичность 70%).

6. Создан биобанк, представленный сыворотками крови 120 пациентов, участвующих в исследовании в разных точках отслеживания побочных эффектов терапии ингибиторами контрольных точек Т-лимфоцитов.

7. Были подготовлены:

- Обзорная статья «Biomarkers of autoimmune complications and the efficacy of checkpoint inhibitors therapy»
- Статья «Clinical Predictive Factors of ASIA in Patients On Check-Point Inhibitor Therapy»
- Обзорная статья «Маркеры предикторы развития иммуно-опосредованных нежелательных явлений. Перспективы применения в реальной клинической практике»
- Методические указания по применению опросника для выявления «аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адъювантами» (АСИА) у пациентов, принимающих ингибиторы иммунных точек

6. Были подготовлены и презентованы на международных научных телеконференциях, а также всероссийской и региональной научных конференциях следующие доклады:

- «Поиск маркеров развития аутоиммунных осложнений при иммунотерапии», устный, Научный семинар «Подготовка докладов к Autoimmunity 2020 Congress, taking place 20-24 May 2020 in Athens, Greece».

- «Biomarkers of autoimmune complications and the efficacy of checkpoint inhibitors therapy», устный, Научный семинар MEETING: Mosaic of Autoimmunity, SHOENFELD Fridays' e-Meetings at Sheba Medical Center (zoom)
- «Investigational Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis», устный, Научный семинар MEETING: Mosaic of Autoimmunity, SHOENFELD Fridays' e-Meetings at Sheba Medical Center (zoom)
- «APTAMERS. Biomedical application», обычный устный, Научный семинар MEETING: Mosaic of Autoimmunity, SHOENFELD Fridays' e-Meetings at Sheba Medical Center (zoom)
- «Оценка качества жизни больных при лечении check-point ингибиторами», устный, Научно-практическая конференция «Три кита противоопухолевой терапии: принципы и лечение». Клинические исследования в реальной клинической практике, 28 августа 2020
- «Предупредить иммунологические осложнения на фоне использования Check-point ингибиторов –возможно ли это сейчас?», VI Российская конференция «Поддерживающая терапия в онкологии» RUSSCO-MASCC, 11 сентября 2020.

8. По данному фрагменту работ в 2020-21 гг. вышли следующие публикации:

1. Orlova R.V., **Zhukova N.V.**, **Malkova A.M.**, Belyak N.P., Kaledina E.A., Demchenkova A.S. Experience of using the ASIA questionnaire in patients, taking check-point inhibitor therapy. Abstracts of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasia, Eurasian Journal of Oncology. 2020; 8 (2), appendix (РИНЦ)
2. **Малкова А.М.**, Каледина Е.А. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1-БЕТА И КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020. с. 332-333. (РИНЦ)
3. Borba V, **Malkova A**, **Basantsova N**, **Halpert G**, Andreoli L, Tincani A, Amital H, **Shoenfeld Y**. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. Biomolecules. 2020 Oct 12;10(10): E1436. doi: 10.3390/biom10101436. (WoS/Scopus)
4. **Малкова А.М.**, Каледина Е.А. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1-БЕТА И КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ. В кн.: Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция

молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции. 2020. С. 332-333 (РИНЦ).

5. Смок А.М., **Малкова А.М.**, Кудлай Д.А., Старшинова А.А. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ) Трансляционная медицина. 2020. Т. 7. № 6. С. 65-72. (РИНЦ, ВАК)

6. Старшинова А.А., **Малкова А.М.**, Старшинова А.А., Карев В.Е., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф. ТУБЕРКУЛЕЗ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 2. С. 153-156 (SCOPUS)

7. **Malkova A.M.**, Kudlai D.A., Kudryavtsev I.V., Starshinova A.A., **Yablonsky P.K.** IMMUNOGENETIC PREDICTORS OF SEVERE COVID-19. Vaccines. 2021. V. 9. № 3. P. 211-. (SCOPUS).

8. **Жукова Н.В., Орлова Р.В.**, Каледина Е.А., **Малкова А.М.**, Наймушина П.А., Беляк Н.П., Демченкова А.С. ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА/ Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 22-28 (РИНЦ ВАК).

9. Коваленко А.А., **Малкова А.М.** УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПТАМЕРОВ В ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКЕ. В кн.: Актуальные проблемы биомедицины - 2021. материалы XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. Санкт-Петербург, 2021. С. 304-305. (РИНЦ)

10. Starshinova A.A., **Malkova A.M.**, Zinchenko Yu.S., Kudlai D.A., Glushkova A.V., Dovyalyk I., **Yablonskiy P.**, **Shoenfeld Y.** EFFICACY OF DIFFERENT TYPES OF THERAPY FOR COVID-19: A COMPREHENSIVE REVIEW. Life. 2021. Vol. 11. № 8. P. 753-. (WoS, SCOPUS).

11. **Малкова А.М., Орлова Р.В.**, Тенникова Т.Б., Шаройко В.В. ФАРМАЦИТЫ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АПТАМЕРАМИ ПРОТИВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ФАКТОРА РОСТА: СИНТЕЗ, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ, ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ. В кн.: VII Петербургский международный онкологический форум "Белые Ночи 2021". Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума. Санкт-Петербург, 2021. С. 128.

Ввиду взаимосвязи опухолевого процесса и аутоиммунных поражений изучен случай сочетанного ревматоидного артрита и онкоцитомы. Показана связь патологии

онкоцитов (клеток асканази-Хюртле) с аутоиммунопатиями, в том числе — тиреоидитом Хасимото, при котором эти клетки изобилуют в пораженной аутоиммунным процессом железе. По результатам этого наблюдения опубликована статья:

De Carvalho J.F., **Churilov L.P.** RENAL ONCOCYTOMA IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SECONDARY SJÖGREN'S SYNDROME: NON-COINCIDENTAL LINK TO AUTOIMMUNITY? Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2021. Vol. 16. № 2. Pp. 77-84.

Ввиду взаимосвязи лимфоидных неоплазий и аутоиммунных процессов и увеличения риска ряда онкологических и онкогематологических заболеваний на фоне аутоиммунопатий, в том числе — и находящихся в сфере изучения лаборатории мозаики аутоиммунитета [137-140], на пересечении данного онкологического направления и других направлений проекта, связанных с изучением аутоиммунного тиреоидита и патогенеза его осложнений, было в отчетный период начато изучение взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита и лимфоидной онкогематологической патологии, включая ретроспективный анализ клинической базы данных и изучение особенностей лимфоцитов периферической крови у больных АИТ. Особенности судьбы лимфоцитов при АИТ и других аутоиммунопатиях интерпретируются нами в ключе общеонкологического принципа, согласно которому при многошаговом канцерогенезе, основанном на последовательности соматических мутаций, стадии гиперплазии, дисплазии и неоплазии последовательно сменяют друг друга. Соматическое мутирование лимфоцитов при хроническом аутоиммунном ответе может быть движущей силой этого процесса, например — при лимфомах. Ассоциированных с силиконовой маммопластикой (см. выше) или с АИТ. В этой связи нами были проанализированы ретроспективно истории болезни 7930 лиц с АИТ, которые систематически наблюдались в клинике «БалтМед Гавань» с 2011 по 2020 гг. Практически у всех были стигмы несиндромальной системной дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. У них в динамике проанализированы уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, антитиреоидных аутоантител и гемограммы. Среди 7030 пациентов с АИТ оказалось 13 лиц (0,16%) с лимфомами. Трое из них обратились к эндокринологу по поводу патологии щитовидной железы после лечения лимфогранулематоза, в фазе его ремиссии. У двух была ремиссия острого лимфобластного лейкоза. В одном случае была ампутация правой верхней конечности по поводу лимфосаркомы плечевой кости. В остальных случаях был хронический лимфолейкоз, причём у двух из них он был выявлен уже на фоне страдания АИТ. Поводом к их углублённому гематологическому обследованию послужили высокие

показатели уровня лимфоцитов в гемограмме при плановом посещении эндокринолога. По литературным данным частота лимфом у населения европейской части РФ не превышает 0,01% [141]., то есть наша выборка больных с АИТ отличалась повышенной частотой лимфоидных неоплазий.

В дальнейшем лейкоцитарная формула и лейкоцитарный профиль 330 пациентов с АИТ без онкологических и онкогематологических заболеваний были изучены с применением анализатора Xn-9000 (Sysmex, Япония). У всех испытуемых определяли иммуноконкурентными методами уровень ряда гормонов (ТТГ, св.Т3, св. Т4, КЗ, ПРЛ), и аутоантител к ТГ, ТПО и Р-ТТГ в крови. Кроме того, у 17 лиц с впервые установленным диагнозом АИТ до лечения изучены субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови методом многоцветной проточной цитометрии на цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, Inc., USA). Группа контроля – 30 здоровых лиц того же возраста.

Таблица. 10. Абсолютное и относительное содержание лимфоцитов периферической крови у пациентов с АИТ.

Показатель	Число лиц	Аутоиммунный тиреоидит		
		Лимфоциты (%) M ± m	Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$) M ± m	
Женщины	238	35,26 ± 0,59	2,29 ± 0,05	
Мужчины	92	36,36 ± 0,69	2,39 ± 0,06	
Возраст (г-г.)	0-9	11	42,26 ± 3,36	2,69 ± 0,25
	10-22	50	38,19 ± 1,32	2,42 ± 0,08
	23-39	125	34,07 ± 0,77	2,26 ± 0,07
	40-59	116	35,53 ± 0,75	2,29 ± 0,07
	60+	28	33,64 ± 1,29	2,23 ± 0,12
Все пациенты	330	35,57 ± 0,47	2,32±0,04	

Как показано в таблице 10, относительное содержание лимфоцитов у больных АИТ колебалось от 15,7% до 60,2% (в среднем - 35,6±0,5%), абсолютное – от 0,81 до 6,12×10⁹/л (среднее - 2,32±0,04×10⁹/л). При этом как абсолютное, так и относительное их содержание в периферической крови было статистически значимо выше соответствующих показателей здоровых лиц (у последних - 27,6±1,6% and 1,40±0.05×10⁹/л, соответственно). Лимфоцитоз при АИТ зарегистрирован у 41,5% больных, в то время как лимфоцитопения – всего у 1,5% больных АИТ. Половые различия в содержании лимфоцитов в крови у больных АИТ отсутствовали. Абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в крови, как и у здоровых лиц, уменьшалось с возрастом.

Четкой корреляции содержания лимфоцитов в крови ТТГ, св.ТЗ, аутоантител к ТГ и к Р-ТТГ не было, но прослеживались их корреляции с уровнями ряда гормонов: КЗ св. Т₄ (положительные, слабые) и ПРЛ (отрицательная, средней силы) (рис. 26).

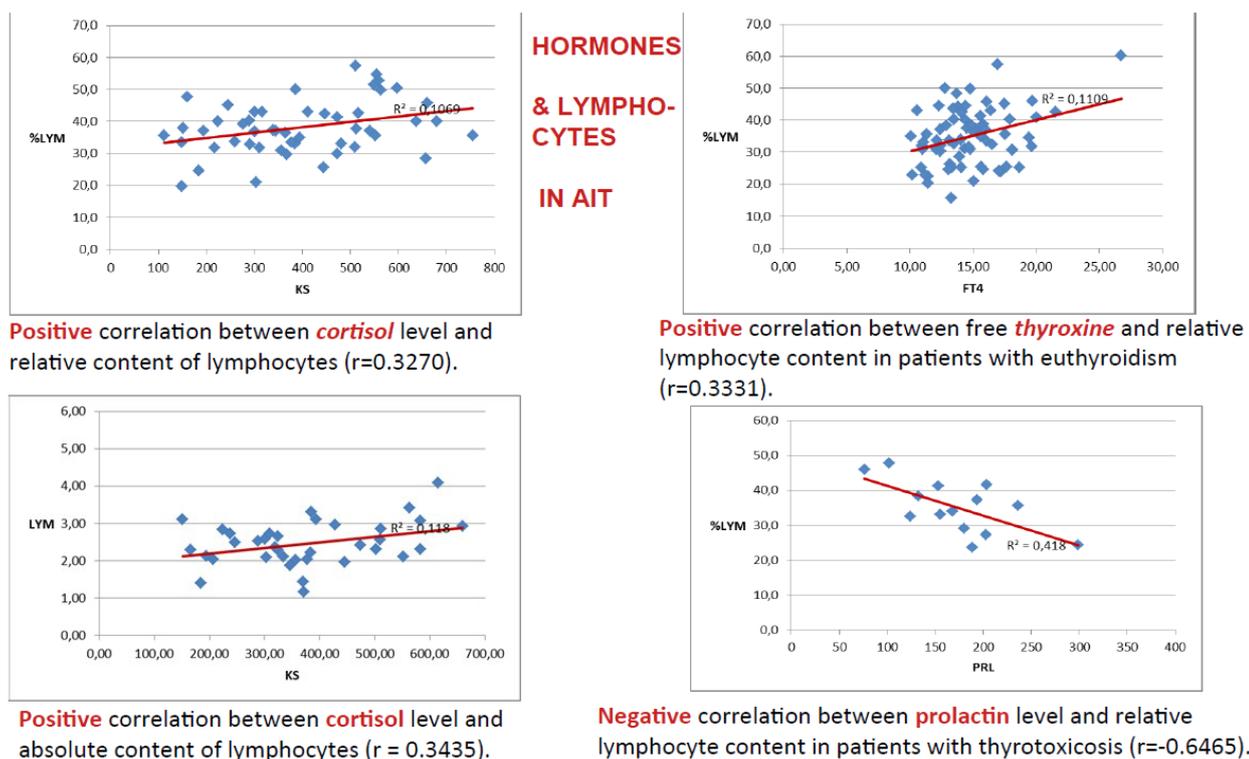


Рисунок 26. Корреляция уровня гормонов и содержания лимфоцитов в периферической крови при АИТ.

Ранее установлено, что тироидные гормоны стимулируют лимфопоэз, но пролактин не обладает действием на первичный лимфопоэз [142]. К тому же тироидные гормоны ускоряют пролиферацию лимфоцитов в культуре [143]. Это позволяет предположить, что негативная средней силы связь между уровнем пролактина и количеством лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови, при АИТ

обусловлена миграцией лимфоцитов, в том числе — участвующих в аутоиммунном процессе, обостряемом гиперпролактинемией, в ткани, в частности в щитовидную железу. В этой связи факт слабой позитивной связи с уровнем кортизола, вероятно, отражает не известный лимфопенический эффект его больших концентраций, а, скорее, ингибирующее действие кортизола на лимфоидную инфильтрацию в очагах аутоиммунного воспаления. Ранее демонстрировалось, что ряд провоспалительных цитокинов способствуют, а кортикостероидная терапия препятствует лимфоцитарной инфильтрации органа-мишени при АИТ [144].

Титры аутоантител к ТПО коррелировали с содержанием лимфоцитов в периферической крови больных АИТ отрицательно, слабо (см. рис. 27).

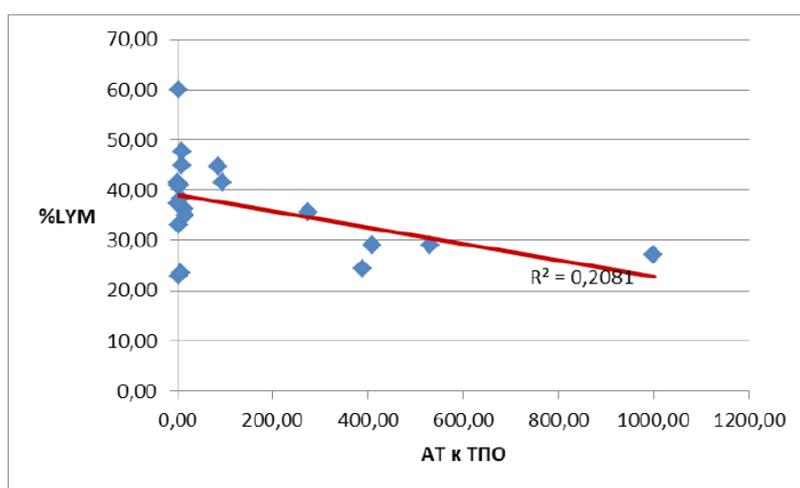


Рисунок 27. Корреляция между уровнем АТ к ТПО и относительным содержанием лимфоцитов.

Мы интерпретировали это, как результат более интенсивной миграции лимфоцитов в пораженные аутоиммунным процессом органы при более высоких концентрациях аутоантител к ТПО.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при АИТ выявило ряд его существенных отличий от такового у здоровых доноров. Отмечено явное снижение доли Th1-лимфоцитов, что может повышать у них вероятность неопластических процессов, поскольку именно данные лимфоциты вовлечены в противоопухолевый иммунитет. Содержание дважды отрицательных (CCR4–CXCR3–) Th17 у больных АИТ было статистически значимо ниже, в то время как дважды положительных (CCR4+CXCR3+) Th17 лимфоцитов – выше.

Достоверные различия между лицами с АИТ и контролем наблюдались в большинстве субпопуляций фолликулярных Т-лимфоцитов-хелперов (Tfh) (см. табл. 11, рис. 28).

Таблица 11. Относительное содержание различных субпопуляций циркулирующих фолликулярных Т-хелперов, выделяемых на основании анализа ко-экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR6 и CCR4, у больных аутоиммунным тиреоидитом (n=17) и условно здоровых добровольцев (n=30). Результаты приведены в виде процента от общей популяции CXCR5+ CM CD3+CD4+ лимфоцитов и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)).

Популяция	Фенотип	АИТ (n=17)	Контроль (n=30)	p
	CXCR3-CCR6-CCR4-	7,53 (5,56; 8,06)	12,00 (8,98; 15,30)	<0,001
Tfh2	CXCR3-CCR6-CCR4+	6,41 (5,34; 8,42)	4,65 (3,80; 5,28)	0,001
Tfh17	CXCR3-CCR6+CCR4-	15,65 (13,21; 18,47)	22,72 (17,64; 27,77)	<0,001
CCR4+ Tfh17	CXCR3-CCR6+CCR4+	19,52 (17,14; 21,97)	10,65 (9,07; 12,86)	<0,001
Tfh1	CXCR3+CCR6-CCR4-	16,44 (13,99; 19,65)	26,15 (21,22; 32,30)	<0,001
	CXCR3+CCR6-CCR4+	8,55 (7,47; 10,81)	3,72 (3,20; 4,67)	<0,001
Tfh17.1	CXCR3+CCR6+CCR4-	13,40 (11,17; 14,48)	14,65 (10,83; 20,01)	0,278
DP Tfh17	CXCR3+CCR6+CCR4+	8,37 (7,02; 9,63)	2,72 (1,75; 3,32)	<0,001

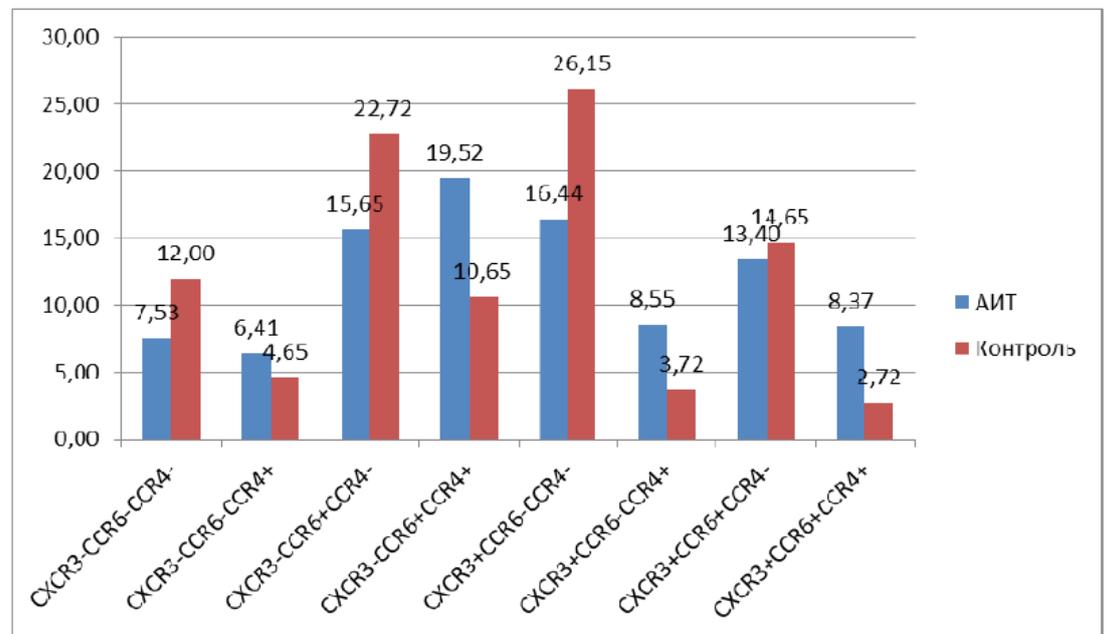


Рисунок 28. Сравнение содержания различных субпопуляций циркулирующих фолликулярных Т-хелперов, выделяемых на основании анализа ко-экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR6 и CCR4.

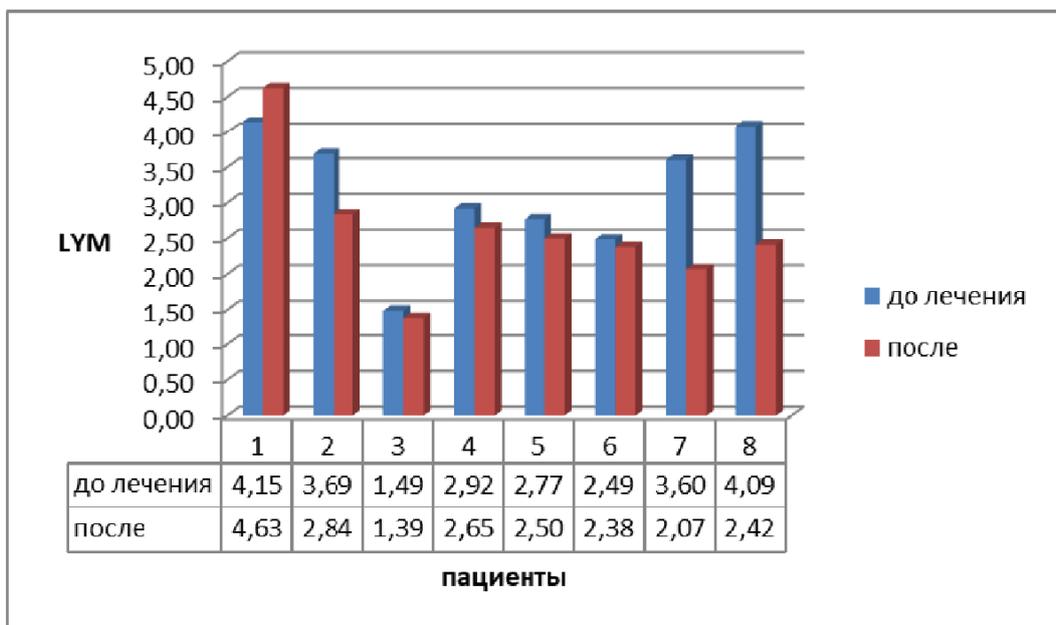
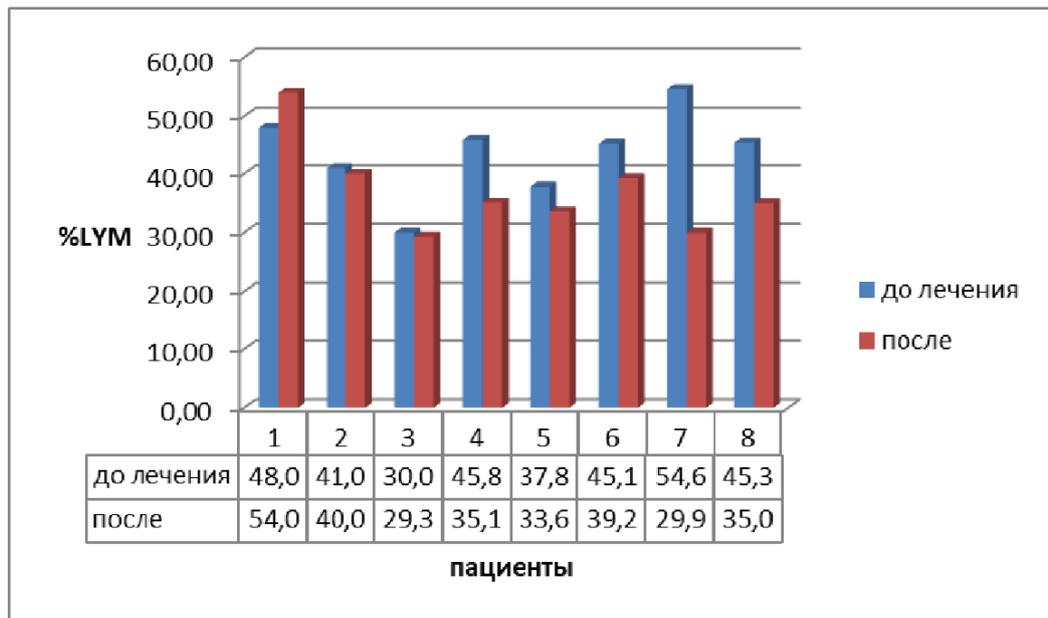


Рисунок 29. Динамика относительного (вверху) и абсолютного количества лимфоцитов периферической венозной крови у пациентов с АИТ в процессе лечения.

При лечении АИТ левотироксином и витамином D₃ отмечалась тенденция к нормализации доли и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, что было показано нами на 8 случаях (рис. 29).

Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске лимфоидных неоплазий при АИТ, тенденции к лимфоцитозу при этом аутоиммунном заболевании, существенных различиях в судьбе Th1-лимфоцитов и Т-лимфоцитов центральной памяти в норме и при АИТ и требуют дальнейшего изучения.

По данному фрагменту исследований в отчетный период вышел ряд публикаций:

1. Иванчак А.А. ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО. Актуальные проблемы биомедицины. Сб. Тез. XXVI Всероссийской конфер. молодых ученых с междунар. участием. Под ред. Т.В. Власова. Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, с. 78-80.

2. Иванчак А.А. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОЦИТОЗА ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ, XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020, с. 84-85. (РИНЦ).

3. Иванчак А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунная патология и лимфоидные неоплазии / Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса. Санкт-Петербург 15-17 октября 2020 г./ под ред. А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2020. – С. 64-67.

4. Иванчак А.А., Кудрявцев И.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. БЕЛАЯ КРОВЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ХАСИМОТО. Russian Biomedical Research. 2021. V. 6. № 2. Pp. 20-26.

По результатам данного фрагмента защищена выпускная квалификационная работа студентки медицинского факультета СПбГУ Иванчак А.А., начатая в 2019 г. под руководством члена коллектива лаборатории мозаики СПбГУ проф. Строева Ю.И. на тему: «Диагностическое и патогенетическое значение лимфоцитов периферической крови при аутоиммунном тиреоидите».

Запланирована и выполняется кандидатская диссертация аспирантки медицинского факультета врача А.А. Иванчак на тему «Роль субпопуляций лимфоцитов в патогенезе и течении тиреоидита Хасимото» (соруководители Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев). Аспирантка СПбГУ в 2021 г. убыла на длительную, официально включенную в обучение стажировку в профильную иммунологическую лабораторию в Германию, куда была приглашена по итогам своего выступления на международном вебинаре 7th Shoenfeld's Friday:

Ivanchak A., Kudryavtsev I.V., Stroev Y.I., Churilov L.P. Blood lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. 7th Shoenfeld's Friday, 5 June 2020.

Поскольку доказано, что гиперферритинемия участвует в патогенезе аутоиммунопатий и неопластических заболеваний, в том числе — наблюдается при лечении рака ингибиторами контрольных точек Т-лимфоцитов [145]. к исследованиям по данному направлению в отчетный период добавился фрагмент, связанный с изучением роли ферритина (Ф) при аутоиммунных болезнях. Ферритин (Ф) – белок, окисляющий

закисное железо в Fe⁺³ и хранящий его в макрофагах, вовлечённых в аутофагоцитоз стареющих и поврежденных эритроцитов. Интерлейкины-1 и -6 стимулируют, а N₂O (в том числе из Th1-лимфоцитов) подавляет его синтез. В обеднённой Fe форме Ф поступает в кровь (146), подавляя гемопоэз и действуя как иммуносупрессор (147). По уровню Ф судят о запасах Fe в организме. Он растёт при гемохроматозе, некоторых онкогематологических и онкологических заболеваниях, но особенно – при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, сопровождающем острые септические и аутоиммунно-аутовоспалительные болезни (148). Уровень Ф повышен при ряде аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, дерматомиозит, СКВ и, особенно – рассеянный склероз).

Для изучения уровня Ф в крови при АИТ нами обследовано 133 пациента с АИТ (мужчин было 10) в возрасте 10-84 г. с АИТ и гипотирозом. Исключали лиц с онкологической и какой-либо иной воспалительной патологией, кроме АИТ.

Данные обработали методами параметрической статистики (точный метод Фишера). Связь между Ф и другими параметрами (уровнями гемоглобина (Hb), ТТГ и ПРЛ в крови, ростом пациентов и индексом массы тела (ИМТ) – была изучена методом корреляционного анализа по Спирмену (при $|r| > 0,3$ связи расценивали как слабые, $0,3 < |r| < 0,7$ как сильные).

Уровень Ф в общей группе при АИТ составил $39,4 \pm 3,6$ нг/мл, т.е. был в пределах нормы (для мужчин – 20-250, для женщин – 10-120 нг/мл): у больных АИТ мужского пола он был незначительно выше ($42,2 \pm 4,6$), а у больных АИТ женщин – $40,0 \pm 1,3$ нг/мл ($p > 0,05$). В общей группе больных АИТ уровень ТТГ был повышен ($3,95 \pm 2,7$ мкМЕ/мл), уровень ПРЛ составил $432,3 \pm 151,9$ мкМЕ/мл. Найдена средней силы положительная связь между концентрациями Ф и Hb ($r=0,39$). Такая же связь ($r=0,35$) была между концентрацией Ф и ростом больных, однако между уровнем Ф и ИМТ положительная связь была слабой ($r=0,206$). Между концентрациями Ф и ТТГ связи выявлено не было ($r=0,004$). Между уровнями Ф и ПРЛ была слабая отрицательная связь ($r=-0,11$).

Данных о Ф при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) в литературе нет, хотя АИТ и гипотироз могут протекать с анемией (149), а гормоны щитовидной железы стимулируют синтез Ф (148). При лимфоцитарном тиреоидите Де Кервена, близком к АИТ, концентрация Ф нарастает, как было показано в единственном подобном исследовании (150).

Наше пилотное исследование впервые продемонстрировало, что при АИТ уровень Ф находится ближе к нижней границе нормы, возможно, из-за влияния гипотироза и опосредующих АИТ Th1-лимфоцитов. Уровни Hb и Ф прямо связаны при анемии в силу малых запасов Fe. Иммуносупрессорный Ф и иммуностимуляторный ПРЛ были связаны

противофазно.

Ввиду появляющихся сведений о нарушениях функций ЩЖ при новой коронавирусной инфекции [151], в ходе изучения обмена Ф был в 2021 г. исследовано в динамике 39 пациентов с АИТ, перенесших COVID-19. При АИТ без COVID-19 уровень Ф составил $124,5 \pm 14,6$ нг / мл у мужчин и значительно ниже ($33,0 \pm 2,8$ нг / мл) у женщин ($p < 0,01$). В острой фазе COVID-19, уровень Ф определенно зависел от степени тяжести болезни, а при тяжелой пневмонии - достиг в одном наблюдении у больного АИТ $2939,8$ нг / мл (!). При этом произошло ускорение СОЭ, достигнув пика 89 мм / ч. У 2 женщин с АИТ COVID-19 привел к развитию подострого тиреоидит де Кервена. Анализ уровня Ф в отдаленном периоде реабилитации после COVID-19 показал, что его возвращение к нормальным значениям происходило очень медленно. У 10 мужчин с АИТ + COVID-19 уровни Ф в период реабилитации оставались на верхней границе нормы и составили $239,0 \pm 52,7$ нг / мл (разница с пациентами мужского пола с АИТ без COVID-19 оказалась статистически значима, $p < 0,001$). В то же время, у 29 женщин с АИТ + COVID, соответственно, уровень Ф был: $94,2 \pm 39,4$ нг / мл (разница с женской группой АИТ без COVID-19 также была статистически значимой, $p < 0,01$). Изучение лабораторных показателей у 13 женщин в динамике течения COVID-19 на фоне АИТ показало, что до COVID-19 концентрация Ф была $54,1 \pm 53,9$, в острой фазе COVID-19 - $193,6 \pm 106,6$ ($p < 0,01$). Максимальный уровень Ф был достигнут на пике клиники COVID-19 (866 нг / мл). Была положительная корреляция уровня Ф с концентрациями свободных Т3 и Т4, кортизола и количеством лимфоцитов в периферической крови, а отрицательная - с аутоантителами к ТТГ, количеством лейкоцитов в крови и уровнем в ней глюкозы. Уровень ТТГ у лиц, больных АИТ, при COVID-19 снизился с $3,13 \pm 2,1$ до $0,7 \pm 0,16$ мкМЕ / мл ($p < 0,01$) с тенденцией к увеличению концентрации свободного Т3 - от $4,6 \pm 0,26$ до $6,8 \pm 2,8$ пМ / л ($p > 0,05$) и свободного Т4 - от $15,1 \pm 1,4$ до $19,9 \pm 5,9$ пМ / л ($p > 0,05$). В крови была повышена активность аланинаминотрансферазы в 2 раза - с $22,7 \pm 16,9$ до $55,5 \pm 20,3$ Ед / л ($p < 0,01$) и аспартатаминотрансферазы - от $20 \pm 4,4$ до $52,4 \pm 26,1$ Ед / л ($p < 0,01$), уровень глюкозы снизился с $7,5 \pm 2,9$ до $5,4 \pm 0,6$ мм / л ($p > 0,05$). Количество лимфоцитов варьировало от $38,2 \pm 3,3$ до $33,8 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$). Во время пост-COVIDного периода реабилитации у этих женщин проявлялась тенденция к увеличению ПРЛ - с $250,8 \pm 27,3$ до $300,5 \pm 75,8$ мкМЕ / мл ($p > 0,05$) и практически без изменения остался уровень кортизола - от $307,9 \pm 132,9$, до $355,3 \pm 150,6$ нМ / Л ($p > 0,05$), в то время как уровни обоих изученных типов антител к антигенам щитовидной железы незначительно повышались (анти-ТГ - с $14,4 \pm 7,9$ до $26,9 \pm 20,6$ МЕ / мл ($p > 0,05$) и анти-ТПО - с $11,7 \pm 4,9$ до $18,2 \pm 11,8$ МЕ / мл ($p > 0,05$). Полученные данные говорят о том, что COVID-19 может изменять

функцию щитовидной железы и влиять на антитироидный аутоиммунитет, усугубляя течение тиреоидита. Ф – это важный показатель тяжести COVID-19, особенно при пневмонии. У пациентов с гипотирозом при заболевании COVID-19 в лечении показаны гормоны щитовидной железы, что может стать важным звеном в их реабилитации после COVID-19. У всех пациентов, перенесших COVID-19, необходимо периодически проверять уровень Ф как ценный показатель успешности реабилитации. В целом полученные нами данные согласуются с литературными сведениями о высокой частоте подострого тиреоидита при новой коронавирусной инфекции, ее последствиях и применении некоторых противокоронавирусных вакцин и подкрепляют высказанную итальянскими и иранскими авторами гипотезу о роли тиреоидита в патогенезе нарушений здоровья при пост-ковидном синдроме [151-153].

По данному фрагменту вышли следующие публикации:

Яковлев Д.С. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И КРАСНАЯ КРОВЬ. Актуальные проблемы биомедицины. Сб. Тез. XXVI Всероссийской конфер. молодых ученых с междунар. участием. Под ред. Т.В. Власова. Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, с. 204-205.

Яковлев Д.С., АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ ХАСИМОТО И ФЕРРИТИН, XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб. : Сциентиа, 2020. с. 80-81. (РИНЦ)

Яковлев Д.С., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И КРОВЕТВОРНАЯ СИСТЕМА. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2020. Т. 15. № 1. С. 663-674. (РИНЦ).

Результаты были доложены на Российско-немецком симпозиуме «Вместе — против COVID-19» в рамках 24-й Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье» 24 апреля 2021 г.:

Yakovlev D.S. HASHIMOTO'S THYROIDITIS, FERRITIN AND COVID-19

В кн.: . XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей. Санкт-Петербург, 2021. С. 965-967.

На базе этого задела готовится заявка на грантовый конкурс РФФ.

2. Публикации и выступления по данному гранту в 2021г.

2.1. Статьи в журналах баз WoS и/или SCOPUS

1. Starshinova A., **Malkova A.**, Zinchenko U., Kudlay D., Glushkova A., Dovgalyk I., **Yablonskiy P.**, **Shoenfeld Y.** Efficacy of different types of therapy for covid-19: A comprehensive review (2021) *Life*, 11 (8), статья № 753, DOI: 10.3390/life11080753
2. Dvornikova K.A., Bystrova E.Y., **Churilov L.P.**, Lerner A. Pathogenesis of the inflammatory bowel disease in context of SARS-COV-2 infection (2021) *Molecular Biology Reports*, 48 (7), pp. 5745-5758. DOI: 10.1007/s11033-021-06565-w
3. **Malkova A.**, Starshinova A., Zinchenko Y., **Gavrilova N.**, Kudryavtsev I., Lapin S., Mazing A., Surkova E., Pavlova M., Belaeva E., Stepanenko T., **Yablonskiy P.**, **Shoenfeld Y.** New laboratory criteria of the autoimmune inflammation in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis (2021) *Clinical Immunology*, 227, статья № 108724, DOI: 10.1016/j.clim.2021.108724
4. de Carvalho J.F., Lerner A., Gonçalves C.M., **Shoenfeld Y.** Sjögren syndrome associated with protein-losing enteropathy: case-based review (2021) *Clinical Rheumatology*, 40 (6), pp. 2491-2497. DOI: 10.1007/s10067-020-05487-5
5. Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., **Halpert G.**, **Shoenfeld Y.** The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity (2021) *Autoimmunity Reviews*, 20 (4), статья № 102792, DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102792 Цитирований 32
6. de Carvalho J.F., Kanduc D., da Silva F.F., Tanay A., Lucchese A., **Shoenfeld Y.** Sjögren's Syndrome Associated with Chikungunya Infection: A Case Report (2021) *Rheumatology and Therapy*, 8 (1), pp. 631-637. DOI: 10.1007/s40744-021-00281-4
7. Pashnina I.A., Krivolapova I.M., **Fedotkina T.V.**, **Ryabkova V.A.**, Cheresheva M.V., **Churilov L.P.**, Chereshev V.A. Antinuclear autoantibodies in health: Autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease (2021) *Antibodies*, 10 (1), статья № 9, pp. 1-26. DOI: 10.3390/antib10010009 Цитирований 2
8. **Ryabkova V.A.**, **Churilov L.P.**, **Shoenfeld Y.** Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned (2021) *Clinical Immunology*, 223, статья № 108652, DOI: 10.1016/j.clim.2020.108652 Цитирований 12
9. Aljadeff G., Shemer A., Katz I., Andrade L.E.C., **Gilburd B.**, **Halpert G.**, Mahler M., Blank M., **Amital H.**, **Shoenfeld Y.** Infusion of anti-DFS70 antibodies prolonged survival of lupus-prone mice (2021) *Lupus*, 30 (2), pp. 320-324. DOI: 10.1177/0961203320969976 Цитирований 1
10. Lerner A., **Sobolevskaia P.**, **Churilov L.**, **Shoenfeld Y.** Alpha-enolase involvement in intestinal and extraintestinal manifestations of celiac disease (2021) *Journal of Translational Autoimmunity*, 4, статья № 100109, DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100109 Цитирований 1
11. Balakhonov A.V., Mikhaylov S.M., Molitvin M.N., Stroev Y.I., Shulgina O.S., **Churilov L.P.** On the necessity in unified normative medical lexicon within state language of Russia (2021) *Health Care of the Russian Federation*, 65 (2), pp. 166-171. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-2-166-171
12. **Mayorova M.A.**, Butoma B.G., **Churilov L.P.**, **Gilburd B.**, Petrova N.N., **Shoenfeld Y.** Autoimmune concept of schizophrenia: Historical roots and current facets (2021) *Psychiatria Danubina*, 33 (1), pp. 3-17. DOI: 10.24869/PSYD.2021.3
13. **Borodina E.**, Katz I., Antonelli A., Gzgzryan A.M., Dzhemlikhanova L.K., Ostrinski Y., **Niauri D.**, Khizroeva J., Bitsadze V., Makatsariya A., Tincani A., Nalli C., **Churilov L.P.**, Shovman O., **Halpert G.**, Blank M., **Shoenfeld Y.**, **Amital H.** The pathogenic role

- of circulating Hashimoto's Thyroiditis-derived TPO-positive IgG on fetal loss in naïve mice (2021) *American Journal of Reproductive Immunology*, 85 (1), статья № e13331, DOI: 10.1111/aji.13331 Цитирований 1
14. **Halpert G., Shoenfeld Y.** SARS-CoV-2, the autoimmune virus (2020) *Autoimmunity Reviews*, 19 (12), статья № 102695, DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102695 Цитирований 36
 15. Kudryavtsev I., Serebriakova M., Starshinova A., Zinchenko Y., **Basantsova N., Malkova A., Soprun L., Churilov L.P.,** Toubi, E., **Yablonskiy P., Shoenfeld Y.** Imbalance in B cell and T Follicular Helper Cell Subsets in Pulmonary Sarcoidosis (2020) *Scientific Reports*, 10 (1), статья № 1059, DOI: 10.1038/s41598-020-57741-0 Цитирований 13
 16. Borba V., **Malkova A., Basantsova N., Halpert G.,** Andreoli L., Tincani A., **Amital H., Shoenfeld Y.** Classical examples of the concept of the ASIA syndrome (2020) *Biomolecules*, 10 (10), статья № 1436, pp. 1-17. DOI: 10.3390/biom10101436 Цитирований 2
 17. **Soprun L.A.,** Yastrebov S.G. On the Possible Influence of Urbanization Factors on the Incidence of Type 1 Diabetes in the Russian Federation (2020) *Technical Physics*, 65 (9), pp. 1450-1454. DOI: 10.1134/S1063784220090248
 18. **Shoenfeld Y.** Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning (2020) *Autoimmunity Reviews*, 19 (6), статья № 102538 DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102538 Цитирований 98
 19. **Shoenfeld Y., Ryabkova V.A.,** Scheibenbogen C., Brinth L., Martinez-Lavin M., Ikeda S., Heidecke H., Watad A., Bragazzi N.L., Chapman J., **Churilov L.P., Amital H.** Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy (2020) *Clinical Immunology*, 214, статья № 108384 DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384 Цитирований 11
 20. Dvornikova K.A., Bystrova E.Y., Platonova O.N., **Churilov L.P.** Polymorphism of toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases (2020) *Autoimmunity Reviews*, 19 (4), статья № 102496, DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102496 Цитирований 14
 21. Starshinova A.A., **Malkova A.M., Basantsova N.Y.,** Zinchenko Y.S., Kudryavtsev I.V., Ershov G.A., **Soprun L.A.,** Mayevskaya V.A., **Churilov L.P., Yablonskiy P.K.** Sarcoidosis as an Autoimmune Disease (2020) *Frontiers in Immunology*, 10, статья № 2933, DOI: 10.3389/fimmu.2019.02933 Цитирований 17
 22. **Novikova N.S., Diatlova A.S., Derevtsova K.Z.,** Korneva E.A., **Fedotkina T.V, Ostrinki Y.,** Abraham L., Quinn S., Segal Y., **Churilov L., Blank M., Shoenfel, Y.,** Aharoni R., Amital H. Tuftsin-phosphorylcholine attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis (2019) *Journal of Neuroimmunology*, 337, статья № 577070, DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577070 Цитирований 4
 23. **Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroev Y.I.** Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy (2019) *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33 (6), статья № 101364, DOI: 10.1016/j.beem.2019.101364 Цитирований 13
 24. **Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y.** Neuroimmunology: What role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination? (2019) *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (20), статья № 5164, DOI: 10.3390/ijms20205164 Цитирований Цитирований 11
 25. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V., Vasiliev A.G., **Churilov L.P.** Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? (2019) *Frontiers of Medicine*, 13 (4), pp. 420-426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6 Цитирований 4

26. **Basantsova N.Y., Starshinova A.A., Dori A., Zinchenko Y.S., Yablonskiy P.K., Shoenfeld Y.** Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment (2019) *Neurological Sciences*, 40 (7), pp. 1343-1350. DOI: 10.1007/s10072-019-03871-x Цитирований 17
27. Dagan A., Langevitz P., **Shoenfeld Y.**, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients (2019) *Autoimmunity Reviews*, 18 (6), pp. 627-631. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.01.005 Цитирований 9
28. Watad A., Bragazzi N.L., McGonagle D., Adawi M., Bridgewood C., Damiani G., Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde E., Quresma M., Amital H., **Shoenfeld Y.** Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases (2019) *Clinical Immunology*, 203, pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.clim.2019.03.007 Цитирований 33
29. Tkachenko O., Lapin S., Maslyansky A., Myachikova V., Guseva V., Belolipetskaia E., Belyaeva I., Mazurov V., Ivanova N., **Mikhailova L., Gilburd B.** Influence of HLA-DRB1 susceptibility alleles on the autoantibodies spectrum of systemic lupus erythematosus in European part of Russia (2019) *Autoimmunity Reviews*, 18 (5), pp. 558-560. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.03.013 Цитирований 6
30. Vieira Borba V., **Shoenfeld Y.** Prolactin, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding? (2019) *Clinical Rheumatology*, 38 (5), pp. 1263-1270. DOI: 10.1007/s10067-018-04415-y Цитирований 11
31. **Ryabkova V.A., Shubik, Y.V., Erman M.V., Churilov L.P., Kanduc D., Shoenfeld Y.** Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death (2019) *Autoimmunity Reviews*, 18 (4), pp. 415-425. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.12.005 Цитирований 17
32. Sharif K., Amital H., **Shoenfeld Y.** Corrigendum to 'The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth' (*Autoimmunity Reviews* (2018) 17(11) (1069–1073), (S1568997218302040) (10.1016/j.autrev.2018.05.007)) (2019) *Autoimmunity Reviews*, 18 (2), p. 214. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.12.001
33. Tkachenko O., Lapin S., Maslyansky A., Myachikova V., **Mikhailova L., Gilburd B.** Relapsing Evans syndrome and systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome treated with Bortezomib in combination with plasma exchange (2019) *Clinical Immunology*, 199, pp. 44-46. DOI: 10.1016/j.clim.2018.12.010 Цитирований 5
34. **Shoenfeld Y.**, Ehrenfeld M., Perry O. The kaleidoscope of autoimmunity – From genes to microbiome (2019) *Clinical Immunology*, 199, pp. 1-4. DOI: 10.1016/j.clim.2018.12.003 Цитирований 3
35. **Starshinova A.A., Kudlay D.A., Starshinova A.Y., Dovgalyuk I.F.** Efficacy of currently available diagnostic methods for tuberculosis in the North-Western Federal district (2019) *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii*, 14 (2), pp. 15-20. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-15-20
36. **Starshinova A.A., Istomina E.V., Umutbaeva G.B., Starshinova A.Y., Dovgalyuk I.F.** Latent tuberculosis infection: Currently available diagnostic methods (2019) *Infektsionnye Bolezni*, 17 (1), pp. 77-85. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-77-85
37. Nazarov V., Makshakov G., Kalinin I., Lapin S., Surkova E., **Mikhailova L., Gilburd B., Skoromets A., Evdoshenko E.** Concentrations of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid predict increased level of brain atrophy in multiple sclerosis (2018) *Immunologic Research*, 66 (6), pp. 761-767. DOI: 10.1007/s12026-018-9058-8 Цитирований 5
38. **Starshinova A., Zinchenko Y., Filatov M., Denisova N., Istomina E., Landa S., Burdakov V., Churilov L., Sapozhnikova N., Pavlova M., Stepanenko T., Mayevskaya V., Yablonskiy, P.** Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis

- and pulmonary tuberculosis (2018) *Immunologic Research*, 66 (6), pp. 737-743. DOI: 10.1007/s12026-018-9052-1 Цитирований 6
39. 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 (2018) *Autoimmunity Reviews*, 17 (9), pp. 926-934. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.004 Цитирований 43
 40. Wu J., Li X., Song W., Fang Y., Yu L., Liu S., **Churilov L.P.**, Zhang, F. The roles and applications of autoantibodies in progression, diagnosis, treatment and prognosis of human malignant tumours (2017) *Autoimmunity Reviews*, 16 (12), pp. 1270-1281. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.012 Цитирований 29
 41. Dahan S., Segal Y., Watad A., Azrielant S., Shemer A., Maymon D., **Stroev Y.I.**, **Sobolevskaya P.A.**, **Korneva E.A.**, **Blank M.**, **Gilbur B.**, **Shovman O.**, Amital H., Ehrenfeld M., Tanay A., Kivity S., Pras E., Chapman J., Damoiseaux J., Cervera R., Putterman C., Shapiro I., Mouthon L., Perricone R., Bizzaro N., Koren O., Riemekasten G., Chereshev V.A., Mazurov V.I., Goloviznin M., Gurevich V., **Churilov L.P.**, **Shoenfeld Y.** Novelty in the field of autoimmunity – 1st Saint Petersburg congress of autoimmunity, the bridge between east and west (2017) *Autoimmunity Reviews*, 16 (12), pp. 1175-1184. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.001 Цитирований 14
 42. Barsukov A.V., Seidova A.Y., Shcherbakov, K.A., Black M.S., Korovin A.E., **Churilov L.P.**, Товпеко D.V. (2020). Systemic Action of Inflammatory Mediators in Patients with Essential Hypertension and Diastolic Chronic Heart Failure: A Clinical Pathophysiological Study. *Pathophysiology*, 27(1), 30-43.
 43. Пушкарев М.С., Тибекина Л.М., **Чурилов Л.П.** (2019). Современные представления о нейросаркоидозе: патогенез, клинические проявления, диагностика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 11(3).
 44. **Чурилов Л.П.**, Коровин А.Е., Шевченко В.С. (2018). FAR NORTH. ADAPTATION DISORDERS. MANAGEMENT AND PREVENTION. *Pathophysiology*, 25(3), 207-207. Цитирование 3.
 45. **Чурилов Л.П.**, **Строев Ю.И.**, Крук Л.П., **Утехин В.И.**, Сердюк И.Ю., Гончарова Е.В. (2018). A NEW VIEW ON THE PATHOGENESIS OF JUVENILE OBESITY WITH PINK STRIES (SIMPSON-PAGE SYNDROME). *Pathophysiology*, 25(3), 220-220. Цитирование 1.
 46. Соколович Н.А., **Чурилов Л.П.**, **Строев Ю.И.**, Кветной И.М., Козырев М.А., Бычкова Е.В., Родичкина В.Р. (2018). In search of links between Alzheimers disease and Hashimotos hyroiditis. *Pathophysiology*, (25, 3), 201-202.
 47. **Churilov L.P.**, **Sobolevskaya P.A.**, **Stroev Y.I.**, **Utekhin V.J.**, Gvozdetsky A.N., **Mikhailova L.R.**, **Blank M.** (2018). On the pathogenesis of psychic disorders in Hashimoto's thyroiditis. *Pathophysiology*, 25(3), 201-201. Цитирование 2.
 48. Корнева, Е. А., Петяева, А. В., Федоткина, Т. В., Чурилов, Л. П., & Шенфельд, И. (2019). Итоги и перспективы развития аутоиммунологии в мире (по материалам 11-го Международного конгресса в Лиссабоне 16-20 мая 2018 года). Сообщение I: Первая Академия аутоиммунитета. *Медицинская иммунология*, 21(1). Цитирование 3.
 49. Золотых В.Г., Гвоздецкий А.Н., Ким А.Я., Лапин С.В., Михайлова Л.Р., Старовойтова Е.М., **Федоткина Т.В.**, **Чурилов Л.П.**, **Шенфельд И.**, **Яблонский П.К.** (2020). Влияние силиконовой маммопластики на иммуноэндокринный статус женщин-реципиенток. *Медицинская иммунология*, 22(5).
 50. Gavrilov G.V., Gaydar B.V., Svistov D.V., Korovin A.E., Samarcev I.N., **Churilov L.P.**, Товпеко D.V. Idiopathic normal pressure hydro-cephalus (Hakim-Adams syndrome): clinical symptoms, diagnosis and treatment в журнале *Psychiatria Danubina*, издательство Faculty of Forestry, University of Zagreb (Croatia), 2019, том 31, № Suppl. 5, с. 737-744. Цитирование 9.

51. Chereshev V.A., Pichugova, S.V., Beikin, Y. B., Cheresheva M.V., Iukhta A.I., Stroev Y.I., **Churilov L P.** (2021). Pathogenesis of Autoimmune Male Infertility: Juxtacrine, Paracrine and Endocrine Dereglulation. Цитирование 2.
52. Кубышкин А.В., Литвицкий П.Ф., **Чурилов Л.П.**, Пеханова О., Уразова О.И., Коваленко Е.П. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ (О VIII КОНГРЕССЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПАТОФИЗИОЛОГОВ) Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т. 62. № 4. С. 281-284.
53. Васильев А.Г., **Чурилов Л.П.**, Трашков А.П., **Утехин В.И.** ЭВОЛЮЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИТЕЛ. Цитология. 2018. Т. 60. № 2. С. 71-80.

2.2. Выступления членов научного коллектива на международных конференциях

	Дата, место проведения и название конференции (семинара)	Наименование и статус (пленарный, секционный) доклада	Докладчик
1.	21.04.2020 Россия, Санкт-Петербург II Всероссийская научно-техническая конференция «Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии»	Аутоантитела как диагностические и прогностические биомаркеры заболеваний сердечно-сосудистой системы, обычный устный	Рябкова В. А.
2.	20.03.2020-21.03.2020 Россия, Москва Пленум Правления Российского Научного Общества Патолофизиологов и Конференция «Инновационные тренды и технологии современной биомедицины»	«Мозаика аутоиммунитета-2020», приглашенный	Шенфельд И. Соболевская П. А. Утехин В. И. Федоткина Т. В. Чурилов Л. П. Яблонский П. К.
3.	20.04.2020	Virology and	Шенфельд И.

	Россия, Санкт-Петербург Телеконференция «Колыбель вирусологии. Памяти Дмитрия Ивановского»	autoimmunity in the COVID19 pandemic, приглашенный	
4.	30.01.2020-01.02.2020 Конференция и круглый стол «Проблемы развития международного высшего образования»	Проблемы развития международного высшего образования, приглашенный	Чурилов Л. П.
5.	29.10.2020-30.10.2020 Россия, Санкт-Петербург Конгресс III Российский гастроэнтерологический конгресс с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)»	Регулярность ритма кишечника и уровень иммунной системы, постер	Чурилов Л. П. Утехин В. И.
6.	16.08.2020 Китай, Guangzhou Конференция по вопросам сотрудничества Китая и России в области профилактики и контроля пандемии COVID-19	«Запах коронавируса - возможность диагностики», приглашенный	Шенфельд И.
7.	XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»	Эссенциальные и токсичные микроэлементы в развитии аутоиммунной патологии	Сопрун Л.А
8.	XXIII Международная медико-	The role of anti-alpha-	Соболевская

	биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»	enolase autoantibodies in psychiatric manifestations of Hashimoto's thyroiditis	П.А, Долина А.А., Степочкина А.М.
	Международный конгресс (онлайн мероприятие) «ESMO congress 2021» "Конгресс Европейского общества медицинской Европейское общество медицинской онкологии 16.09.2021 21.09.2021	Comparison of predictive value of ASIA criteria and PD-L1 expression in patients taking checkpoint inhibitors in real clinical practice	Орлова Рашида Жукова Наталья Малкова Анна Шенфельд Иегуда
	Конференция с международным участием 29-й Дунайский психиатрический симпозиум 29th DANUBIAN PSYCHIATRIC SYMPOSIUM ХОРВАТИЯ Загреб Danubian Psychiatric Association Дунайская Психиатрическая Ассоциация 18.03.2021 20.03.2021	HYPERPROLACTINEMIA AND ANTIPSYCHOTICS IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND SCHIZOPHRENIA	Соболевская Полина Чурилов Леонид Федоткина Тамара Степочкина Анна Долина Анастасия Шенфельд Иегуда https://www.29dps.com/home/welcome/abstracts
	Симпозиум УНИВЕРСИТЕТСКИЕ ВСТРЕЧИ РОССИЯ Санкт-Петербург ФЕДЕРАЛЬНОЕ	АИТ и психоневрологические расстройства	Соболевская Полина Чурилов

	<p>ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЕННО- МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М.КИРОВА» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 22.04.2021 22.07.2021</p>		<p>Леонид Федоткина Тамара https://vk.com/ sovet_vnoks?z =photo- 54492624_457 239459%2Falb um- 54492624_00 %2Frev</p>
	<p>Конференция с международным участием XXIV Международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». РОССИЯ Санкт-Петербург СПбГУ 24.04.2021 24.04.2021 3 2.1</p>	<p>A PATIENT WITH COMORBID HASHIMOTO THYROIDITIS AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER, HAVING AUTOANTIBODIES TO THE THYROID AND TO THE GABA- B - RECEPTOR: CLINICAL CASE</p>	<p>Соболевская Полина Степочкина Анна Долина Анастасия https://events.s pbu.ru/eventsC ontent/events/2 021/ПРОГРА ММА%20КО НФЕРЕНЦИИ %20%20Чело век%20и%20е го%20здоровь e.pdf + -</p>
	<p>Конференция с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» Россия Санкт- Петербург ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» 20.05.2021 22.05.2021 1 3.1</p>	<p>Член оргкомитета, председатель секции «Беременность и инфекции: исследования,</p>	<p>Ниаури Дарико Александровн а приглашенны</p>

		практики возможности»	и й https://ottschool.ru/conference_health_wfn
	V Всероссийская конференция с международным участием Гемостаз, тромбоз и репродукция Россия Санкт-Петербург Российская Академия Наук 25.05.2021 27.05.2021	Влияние антител к тиреопероксидазе на развитие репродуктивных потерь в эксперименте мышей	Бородина Елена Сергеевна обычный устный https://reprohem.com/
	Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021		Шенфельд Иегуда - приглашенный
		ANTI-ALPHA-ENOLASE ANTIBODIES IN CNS IMPAIRMENTS OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS	Соболевская Полина Долина Анастасия Степочкина Анна Федоткина Тамара Чурилов Леонид
		#907 URBANIZATION AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN	- Сопрун Лидия Александровна обычный устный

	CHILDREN 0-14 YEARS	
	ROLE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN THE TREATMENT OF SMALL FIBER NEUROPATHY	Гаврилова Наталия Юрьевна обычный устный
	Exploring the effects of autoantibodies from women with silicon breast implants on behaviour and physiological parameters in mice	Куварзин Савелий Евгения Ефимова Федоткина Тамара Чурилов Леонид Халперт Гилад Шенфельд Иегуда
	Characteristic of T follicular helpers in sarcoidosis and tuberculosis patients	Малкова Анна Михайловна обычный устный
	The opposite effect of HLA-genotypes in sarcoidosis and tuberculosis	Малкова Анна Михайловна обычный устный

	<p>Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021</p>	<p>FATIGUE IN AUTOIMMUNE DISEASES - HOW CAN WE MANAGE IT?</p>	<p>Рябкова Варвара Александровна обычный устный</p>
	<p>Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021</p>	<p>The pathogenic role of circulating Hashimoto's thyroiditis-derived TPO positive IgG on fetal development in naïve mice: results of preliminary study</p>	<p>Бородина Елена Сергеевна обычный устный</p>
	<p>Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021</p>	<p>Study of Clinical Predictive Factors of ASIA in Patients Taking Check-Point Inhibitor Therapy</p>	<p>Орлова Рашида Жукова Наталья Малкова Анна обычный устный</p>
	<p>Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021</p>	<p>STRUCTURAL CHANGES OF THE CORNEAL SUBBASAL NERVE PLEXUS AND GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS</p>	<p>Гаврилова Наталья Юрьевна обычный устный</p>
	<p>Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины</p>	<p>Autoimmune concept of schizophrenia:</p>	<p>Майорова Маргарита</p>

	КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021	theses and facts	Анатолевна обычный устный
	Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021	AIT AND PSYCHIATRIC DISORDERS- IS THERE ANYTHING COMMON?	Соболевская Утехин Гильбурд Федоткина Чурилов Полина Владимир Борис Тамара Леонид
	Конгресс The 12th International Congress on Autoimmunity ГРЕЦИЯ Афины КЕНЕС 28.05.2021 - 01.06.2021	MICROELEMENTS AND REGIONAL INCIDENCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN CHILDREN OF RUSSIA	Сопрун Лидия Анатолевна постер
	Конференция Национальная научная конференция Ближнего Востока «100 лет инсулину» МОЛДОВА, РЕСПУБЛИКА онлайн Academia de Științe a Moldovei Universitatea de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemianu» Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al MECC 09.06.2021 09.06.2021 2 6.1	“Серебряный век” российской диабетологии, Леонид Васильевич Соболев, его предшественники и последователи	Чурилов Леонид Утехин Владимир
	XIV Региональный научно-образовательный форум и Пленум	Роль антител к тиреопероксидазе в	Бородина Елена Ниаури

	<p>Правления РОАГ, «Мать и Дитя» Россия Москва ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 28.06.2021 30.06.2021</p>	<p>патогенезе репродуктивных потерь в экспериментальной модели у мышей</p>	<p>Дарико</p>
	<p>Конференция Научно - практическая конференция "VII Петербургский международный онкологический форум "Белый ночи 2021" РОССИЯ Санкт- Петербург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 21.06.2021 27.06.2021</p>	<p>Актуальные вопросы управления иммуноопосредованн ыми нежелательными явлениями</p>	<p>Жукова Наталья Владимировн а обычный устный https://crm.aonw.ru/upload/iblock/4ec/progr_forum_2021.pdf</p>
	<p>Конференция Научно - практическая конференция "VII Петербургский международный онкологический форум "Белый ночи 2021" РОССИЯ Санкт- Петербург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 21.06.2021 27.06.2021</p>	<p>Российская практика применения препаратов группы ингибиторов циклинзависимых киназ у пациентов ГР+ HER2- мРМЖ. Результаты опроса врачей. Комментарии к результатам опроса.</p>	<p>Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://crm.aonw.ru/upload/iblock/4ec/progr_forum_2021.pdf + -</p>
	<p>Конференция Научно - практическая конференция "VII Петербургский международный онкологический форум "Белый ночи 2021" РОССИЯ Санкт- Петербург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России</p>	<p>Проблема доступности препарата абемациклиб и её преодоление</p>	<p>Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://crm.aon</p>

	21.06.2021 27.06.2021		w.ru/upload/iblock/4ec/progr_forum_2021.pdf
	Конференция Научно - практическая конференция "VII Петербургский международный онкологический форум "Белый ночи 2021" РОССИЯ Санкт-Петербург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 21.06.2021 27.06.2021	Как мы лечим пациентов с метастатическим раком желудка в настоящее время? Позиции рекомендаций и современная доказательная база о применении рамуцирумаба. Опыт СПбГБУЗ "ГКОД" в применении рамуцирумаба.	Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://crm.aonw.ru/upload/iblock/4ec/progr_forum_2021.pdf
	Конференция Научно - практическая конференция "VII Петербургский международный онкологический форум "Белый ночи 2021" РОССИЯ Санкт-Петербург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 21.06.2021 27.06.2021	Практические аспекты клинического применения iCDK 4/6 в лечении HR+ HER2- мРМЖ	Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://crm.aonw.ru/upload/iblock/4ec/progr_forum_2021.pdf
	Конференция Онкология будущего РОССИЯ Санкт-Петербург Санкт-Петербургский Городской	Ингибиторы контрольных точек в лечении меланомы	Жукова Наталья Владимировн

	<p>Клинический Онкологический диспансер 12.05.2021 14.05.2021</p>		<p>а обычный устный https://gkod.online/room113#program4</p>
	<p>Конференция Онкология будущего РОССИЯ Санкт-Петербург Санкт-Петербургский Клинический Онкологический диспансер 12.05.2021 14.05.2021</p>	<p>Внедрение инновационных алгоритмов лечения в реальную практику. Пути преодоления административных барьеров</p>	<p>Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://gkod.online/pl/fileservice/user/file/download/h/8f9b6c490427a0292d095dbf289e74ad.pdf</p>
	<p>Конференция Онкология будущего РОССИЯ Санкт-Петербург Санкт-Петербургский Клинический Онкологический диспансер 12.05.2021 14.05.2021</p>	<p>Новые возможности терапии пациентов с HR+ Her2- мРМЖ</p>	<p>Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://gkod.online/pl/fileservice/user/file/download/h/8f9b6c490427a0292d095dbf289e74ad.pdf</p>
	<p>Конференция Онкология будущего РОССИЯ Санкт-Петербург Санкт-</p>	<p>Персонализированный план терапии.</p>	<p>Орлова Рашида</p>

	<p>Петербургский Клинический диспансер 12.05.2021 14.05.2021</p> <p>Городской Онкологический</p>	<p>Подходы и «Правила Дорожного Движения»</p>	<p>Вахидовна обычный устный https://gkod.online/pl/fileservice/user/file/download/h/8f9b6c490427a0292d095dbf289e74ad.pdf</p>
	<p>Конференция Онкология будущего РОССИЯ Санкт-Петербург Санкт-Петербургский Клинический диспансер 12.05.2021 14.05.2021</p> <p>Городской Онкологический</p>	<p>Ингибиторы CDK4/6 в лечении HR+ HER2-метастатического РМЖ</p>	<p>Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://gkod.online/pl/fileservice/user/file/download/h/8f9b6c490427a0292d095dbf289e74ad.pdf</p>
	<p>Конференция Онкология будущего РОССИЯ Санкт-Петербург Санкт-Петербургский Клинический диспансер 12.05.2021 14.05.2021</p> <p>Городской Онкологический</p>	<p>Скрининг РШМ: статистика в мире и в нашей реальной клинической практике</p>	<p>Орлова Рашида Вахидовна обычный устный https://gkod.online/pl/fileservice/user/file/download/h/8f9b6c490427a0292d095dbf289e74ad.pdf</p>

			6c490427a029 2d095dbf289e 74ad.pdf + -
	<p>Конференция III Всероссийская научно-техническая конференция «Состояние и перспективы развития современной науки по направлениям: «Нанотехнологии и наноматериалы» и «Биотехнические системы и технологии»</p> <p>РОССИЯ Анапа Военный инновационный технополис «ЭРА» 27.05.2021 28.05.2021 5 10.1</p> <p>Симпозиум СОВМЕСТНЫЙ РОССИЙСКО-НЕМЕЦКИЙ</p>	<p>Патогенез нарушений вегетативной регуляции системного кровообращения у больных с фибромиалгией, синдромом хронической усталости и постуральной тахикардией</p>	<p>Гаврилова Наталия Рябкова Варвара Федоткина Тамара Чурилов Леонид</p>
	<p>СИМПОЗИУМ ПО COVID-19 И ПОСТКОВИДНОМУ СИНДРОМУ «БОРОТЬСЯ С ПАНДЕМИЕЙ ВМЕСТЕ» РОССИЯ Санкт-Петербург СПбГУ 24.05.2021 24.05.2021</p>	<p>«Новая коронавирусная инфекция и факторы окружающей среды».</p>	<p>Сопрун Лидия Утехин Владимир Федоткина Тамара</p>
		<p>«К вопросу о клинических проявлениях синдрома хронической усталости»</p>	<p>Гаврилова Наталия Федоткина Тамара Рябкова Варвара Сопрун Лидия</p>
		<p>«Клинико-патофизиологическая характеристика</p>	<p>Рябкова Варвара Гаврилова</p>

		синдрома хронической усталости как нейроиммунного заболевания».	Наталья Федоткина Тамара Чурилов Леонид
		POST-COVID SYNDROME AND ITS IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS. THE ROLE OF AUTOIMMUNITY	Рябкова Варвара Гаврилова Наталья
	<p>Научная конференция с международным участие «Проектирование, строительство и инфраструктурное обеспечение объектов инновационной медицины ECSF 2021</p> <p>РОССИЯ Санкт-Петербург</p> <p>САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АРХИТЕКТУРНО-СТРОИТЕЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ</p> <p>19.05.2021 21.05.2021</p>	ИНФРАСТРУКТУРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОТ С БИОМАТЕРИАЛАМИ	Сопрун Лидия Александровна обычный устный https://zoom.us/join/91234567890
	<p>Научная конференция с международным участием</p> <p>Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и</p>	Epidemiological and clinical features of the course of postoperative sternomediastinitis (clinical case)	Сопрун Лидия Александровна постер

	иммунологии (XXIV Кашкинские чтения) РОССИЯ Санкт-Петербург СЗГМУ им. И.И. Мечникова 09.06.2021 11.06.2021		
	Научная конференция с международным участием VII межрегиональная с международным участием научно-практическая конференция "Актуальные вопросы инфектологии. Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» IV научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины, дети и ВИЧ" РОССИЯ Чита ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» 15.04.2021 16.04.2021	«К вопросу циркуляции карбапенем-резистентного штамма Klebsiella pneumoniae в многопрофильном стационаре»	Сопрун Лидия Александровна обычный устный https://cc.mts.ru/#join:ta9401fdc-1d60-40f2-90eb-cf960ded42e3 + -
	Форум «Операционное дело в многопрофильном стационаре» РОССИЯ Санкт-Петербург Комитет по Здравоохранению 15.02.2021 16.02.2021	О циркуляции штамма Klebsiella pneumoniae в хирургическом отделении многопрофильного стационара.	Сопрун Лидия Александровна обычный устный https://speak.micpartner.ru/b/mic-rdt-z2u
	Конференция в смешанном режиме (очно и on-line) Всероссийская конференция с международным участием: «Молекулярные и метаболические основы различных клинических проявлений и	«Пост-COVID и синдром хронической усталости: общая нейроиммунная основа?»	Чурилов Леонид Гаврилова Наталья Рябкова Варвара

	персонализированного лечения COVID-19» в рамках VI Российского Конгресса		
	с международным участием РОССИЯ Санкт-Петербург; Онлайн Ассоциация специалистов в области молекулярной медицины, медицинской и лабораторной генетики имени Е.И. Шварца; 07.07.2021 10.07.2021	«Синдром Хаммена-Рича и COVID-19. Сходные пути патогенеза или зависимость от общих этиологических факторов»	Чурилов приглашенны й https://conference.schwassociation.ru/
	«Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» деловой центр» платформа «ZOOM» Институт Экспериментальной медицины; Академия Молекулярной Медицины; Ассоциация содействия развитию деловых связей «Китайский	"Синдром Симпсона - Пейджа и его коморбидность"	Чурилов приглашенны й https://conference.schwassociation.ru/
	Международная конференция (онлайн мероприятие) по неврологии и заболеваниям головного мозга 20214th International Conference on Neurology and Brain Disorders (4-я Международная конференция ИТАЛИЯ Рим Magnus Group (MG) 09.11.2021	«Proinflammatory cytokines in psychiatric disorders comorbid with Hashimoto's thyroiditis» (Провоспалительные цитокины в психических расстройствах, коморбидных с тиреоидитом Хасимото)	Соболевская Чурилов Федоткина Степочкина Долина Шенфельд устный обычный https://neurologycongress.com + -

2.3. Выступление членов коллектива в 2021 году на международных семинарах в рамках еженедельных Шенфельдовских пятниц «Мозаика аутоиммунитета»

	Дата	Кол-во участников	Название докладов, сделанных членами научного коллектива	ФИО авторов доклада, членов научного коллектива	Тип доклада (приглашенный/устный)	Интернет-ссылка
12	17 марта	12	Role of autoimmune dysfunction in the pathogenesis of chronic fatigue syndrome, postural orthostatic tachycardia, and fibromyalgia	Гаврилова Н.Ю. Рябкова В.А.	устный	
3	24 апреля	30	Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1w224LrllqGRo1hh9WlyCTxES5kGFUXJr/view
			The role of Zn (trace elements) in autoimmune diseases	Сопрун Л.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И.	устный	
			Small fiber neuropathy in sarcoidosis and tuberculosis	Басанцова Н.Ю.	устный	
4	1 мая	42	Hyperprolactinemia in Hashimoto's patients receiving antipsychotic therapy	Соболевская П.А.	устный	https://drive.google.com/file/d/1u6Rkn0phLabPsQ4yMHST_b2Qts67uayQ/view
			Biomarkers of autoimmune complications and the efficacy of checkpoint inhibitors therapy	Malkova AM, Zhukova NV	устный	
				Гильбурд Б.	устный	
5	8 мая	43	Investigational Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis	Малкова А.М.	устный	https://drive.google.com/file/d/1uOt5lqQFkJ8JyZBZ-

						bBGai27PXU BzrUD/view
6	15 мая	38	The role of trace elements in autoimmune diseases	Сопрун Л.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1VvQSHRvszJbvsyhQBSHCRWcMp9o_KYIM/view
			Psychological and psychiatric consequences of COVID-19	Майорова М.А.	устный	
7	22 мая	43	Role of the confocal microscopy in small fiber neuropathy	Басанцова Н.Ю.	устный	https://drive.google.com/file/d/1Q9MuM5fCwYzJ8MXR_cskGn8emY0MH5xU/view
			The opposite effect of HLA-genotypes in sarcoidosis and tuberculosis	Мalkova A., Basantsova N., Yablonskiy P., Shoenfeld Y.	устный	
			Prolactin, thyroid hormones, autoantibodies and silicone breast implants	Чурилов Л.П. Яблонский П.К.	устный	
8	28 мая	40	Anti-Idiotypic Agonistic Antibodies: Candidates for the Role of Universal Remedy	Рябкова В.А., Утехин В.И., Чурилов Л.П., Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/open?id=13HcUj8N3XF6aS7gSDZWdg8MZaQZIM52R
9	5 июня	54		Гильбурд Б.	устный	https://drive.google.com/file/d/1q32gayyF1J6rXWQ80LimMGZ7BmhsyrFP/view
			Hashimotos encephalopathy: clinical and scientific aspects - review	Соболевская П.А.	устный	
			Spectra of anti-neural autoimmunity in chronic fatigue syndrome and in	Чурилов Л.П.	устный	

			health: Comparison by ELI-neurotest			
			Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy: review	Долина А.А. Соболевская П.А. Степочкина А.М.	устный	
10	12 июня	54	Blood lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis	Чурилов Л.П.	устный	https://drive.google.com/file/d/1Nr2Q3fWWGCaPd0KtejuAr4VyPx3q-V3x/view?usp=sharing
			APTAMERS. Biomedical application	Малкова А.М.	устный	
			Immunological status of the mice model with autistic-like behavior	Майорова М.А.	устный	
			B2-adrenergic receptor autoantibodies alleviated myocardial damage induced by B1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure	Халперт Г.	устный	
11	19 июня	45	SARS-CoV-2 and Air Pollution	Сопрун Л.А.	устный	https://drive.google.com/file/d/1EOem7wXKfW2tWRQVHVrqX1pgg_Y-ERuA/view?usp=sharing
			Experimental evidence for alpha enolase as potential autoantigen in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis and encephalopathy	Соболевская П.А.	устный	
12	26 июня	60	Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/152pDm53Ry-EnJ62pyGbScC HOI8rnDDxS/view?usp=sharing

13	3 июля	50	Endothelial function	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1K58bnC3CJtxmaIm_5_Ay9p5Mua3Hbjwe/view?usp=sharing
			Anti-alpha-enolase antibodies in thyroid patients- the results of own studies	Соболевская П.А. Чурилов Л.П. Гильбурд Б. Федоткина Т.В.	устный	
			Psychosocial interventions and immune system Alterations	Майорова М.А.	устный	
			Immunodiagnosics of cross-reactive antibodies in COVID-19	Гильбурд Б.	устный	
14	10 июля	51	Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/18KCoNbwRK2tkBbMRRYiEILedCsIoAk9X/view?usp=sharing
			Hearing abnormalities in patients with silicone breast implants (SBIs): Imbalance of functional autoantibodies against the autonomic nervous system	Халперт Г.	устный	
			ANTI-VIMENTIN ANTIBODIES	Малкова А.М.	устный	
15	17 июля	54	Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1EHkteAtblGR-sBIgjoBLvB1ycJuKqH3M/view?usp=sharing
			Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: cytokine storm - the common denominator and the lessons to be learn	Рябкова В.А.	устный	
			Women with silicone breast implants: Association with autoimmunity	Халперт Г.	устный	
16	24	53	Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1EHkteAtblGR-sBIgjoBLvB1ycJuKqH3M/view?usp=sharing

	июля		The compare of clinical symptoms and autoimmunity profiles in groups of chronic asthenia (chronic fatigue) of different etiology	Чурилов Л.П.	устный	ogle.com/file/d/1ffX_Jic8HLscQbwdJpGrpAk1KE4T8iB-/view
			New autoantibodies for small fibers neuropathy	Басанцова Н.Ю.	устный	
17	31 июля	52	INTRODUCTION COVID-19 and Sarcoidosis: case studies	Шенфельд	устный	https://drive.google.com/file/d/1uMddLEE6rCyWSnDbPB18VsO4kG4R6OSK/view?usp=sharing
			Unidentified Neuronal Surface IgG Autoantibodies in a Case of Hashimoto's Encephalopathy	Гильбурд	устный	
			SARS-CoV-2 and Air Pollution - RESEARCH PROPOSAL	Сопрун Чурилов Утехин	устный	
			Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report	Майорова	устный	
18	7 августа	53	INTRODUCTION Autonomic imbalance in women with silicone breast implants (SBIs): Association with small fiber neuropathy (SFN)	Шенфельд	устный	https://drive.google.com/file/d/1PSaaqvWORWRBpC8YFpEpXCFpdU_i7WOn/view?usp=sharing
			Angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV-2 receptor, is upregulated by interleukin-6 via STAT3 signalling in synovial tissues	Басанцова	устный	
			RELIABILITY OF LUPUS	Гильбурд	устный	

			ANTICOAGULANT AND ANTI PHOSPHATIDILSERIN / PROTROMBIN AUTOANTIBODIES IN APS: A MULTI CENTER STUDY			
19	14 август а	49	INTRODUCTION	Шенфельд	устный	https://drive.google.com/file/d/1w0KCAMqaR0yQg4Qx6p0BKHqcVCfig48X/view?usp=sharing
			Small Fiber Neuropathy: Is Skin Biopsy the Holy Grail?	Басанцова	устный	
			ANTI ALPHA-ENOLASE ANTIBODY AS A NOVEL AUTOIMMUNE BIOMARKER FOR UNEXPLAINED RECURRENT MISCARRIAGES	Бородина	устный	
20	21 август а	50	INTRODUCTION	Шенфельд	устный	https://drive.google.com/file/d/1nBvFwt4hVMzEk_8vc_qKT5RrRPPXrnC/view?usp=sharing
			Silicone mammoplasty increases the level of autoantibodies to TSH receptor	Чурилов Яблонский	устный	
			Hashimoto's thyroiditis and silicone breast implants: two case reports	Соболевская	устный	
			Silicone 'bleeding' and migration - not only into lymph nodes	Халперт	устный	
			Anti-alpha-enolase antibody as a novel autoimmune biomarker for unexplained recurrent miscarriages	Бородина	устный	
21	28 август		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/

	a				10uzm3ZeSQE
		ANTI-ALPHA-ENOLASE ANTIBODIES AND CELIAC DISEASE REVIEW	Соболевская П.А.	устный	RyT2aKa4EUvwWcGQIBDKt7/view?usp=sha
		THE OPPOSITE EFFECT OF HLA-GENOTYPES IN SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS (NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE)	Малкова И.А.М.	устный	ring
		SILICONE BREAST IMPLANTS: A HISTORICAL MISTAKE. ASSOCIATION WITH AUTONOMIC IMBALANCE	Халперт Г.	устный	
22	4 сентяб ря	Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1dndaio8HH0rWdy1yYr7GoBGeSfmNoWN/view?usp=sharing
		FIVE (5) MOST IMPORTANT STATISTICAL RESULTS IN THE SILICON STUDY	Халперт Г.	устный	rWdy1yYr7GoBGeSfmNoWN/view?usp=sharing
		THE OPPOSITE EFFECT OF HLA-GENOTYPES IN SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS (NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE)	Малкова И.А.М.	устный	
		ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES PREDICT POST-STROKE DEPRESSION AFTER ACUTE ISCHEMIC	Майорова М.А.	устный	

			STROKE			
23	11 сентяб ря		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1ACI1gw7XRoK9A-dYLzYlyDS8ZDjYfnbb/view?usp=sharing
			THE GREATEST DISASTERS IN THE LAST 35 YEARS AND THEIR IMPACT ON AUTOIMMUNITY	Сопрун Л.А.	устный	
			IMMUNOTHROMBOSIS IN COVID-19	Гильбурд Б.	устный	
24	18 сентяб ря		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1fxsD6Lkjtdxw0nfV9FX4ktfebDyRQrng/view?usp=sharing
			ANTI-ENDOTHELIN RECEPTOR AND ANTI-ANGIOTENSIN RECEPTOR IN WOMEN WITH SILICONE BREAST IMPLANTS	Халперт Г.	устный	
25	25 сентяб ря		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.google.com/file/d/1MqqLRjiiMJdpT-rsf0x9armX5rm8Xy17/view?usp=sharing
			MAJOR DEPRESSIVE DISORDERS ACCOMPANYING AUTOIMMUNE DISEASES - RESPONSE TO TREATMENT	Майорова М.А.	устный	
26	2 октябр я		Introduction	Шенфельд И.	приглашен ый	https://drive.google.com/file/d/1Khpc6qAQdipf0GDUsVU66
			GI MANIFISTATIONS IN	Халперт Г.	устный	

			WOMEN WITH SBI			KKLbXdEZch T/view?usp=sh aring
27	9 октябр я		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.go ogle.com/file/d/ 1d58Gh2gIjDO
			CONFOCAL MICROSCOPY OF THE CORNEA IN FIBROMYALGIA. OUR FIRST EXPERIENCE	Басанцова И.Ю.	устный	twX2pfdG0m8 9m- voINJin/view?u sp=sharing
			PROLACTIN RESCUES IMMATURE B CELLS FROM AUTOANTIGEN INDUCED CLONAL DELETION IN LUPUSPRONE MRL/LPR MICE-REVIEW	Соболевская П.А.	устный	
			ALLOCETRA - THE DRUG FOR COVID-19	Гильбурд Б.	устный	
28	16 октябр я		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.go ogle.com/file/d/ 1xl-Y- 4IMG773H2G K9IRHHXp015 ptLvWq/view?u sp=sharing
			AN INTEGRATIVE VIEW ON ANTIINFLAMMATORY THERAPY OF DEPRESSION	Майорова Т.М.А.	устный	
29	23 октябр я		Introduction	Шенфельд И.	устный	https://drive.go ogle.com/file/d/ 1gWuMPvIEev EbWERumeJyf 6eVWayqQ11F /view?usp=shar
			ALTERED IMMUNOGLOBULIN GLYCOSYLATION IN	Соболевская Г.П.А.	устный	

		PATIENTS WITH ISOLATED HYPERPROLACTINEMIA REVIEW			ing
		COVID-19 AND SMALL FIBER NEUROPATHY (SFN)	Басанцова Н.Ю.	устный	
08.01.202		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
		Risk of systemic lupus erythematosus in patients with endometriosis: a nationwide population-based cohort study	Бородина Елена Сергеевна	обычный устный	
		ANTI-THYROID AUTOIMMUNITY AND PSYCHIATRIC DISORDERS- THE RESULTS OF ANIMAL EXPERIMENT	Соболевская Полина Федоткина Тамара Чурилов Леонид	обычный устный	
15.01.202		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
		AUTOIMMUNE INFLAMMATORY CHANNELOPATHIES IN CARDIAC ARRHYTHMIAS: CLINICAL EVIDENCE AND MOLECULAR MECHANISMS	Степочкина К+ Анна Михайловна	обычный устный	
		DURABILITY OF RESPONSES AFTER SARS COV-2 MRNA 1273 VACCINATION	Гильбурд Борис	обычный устный	

22.01. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1XPPsz-k6pOc4piuKhInBgTZE9hfhxchD/view?usp=sharing
		EPIDERMAL DENSITY BIOPSIES PATIENTS WITH JUVENILE FIBROMYALGIA	NEURITE IN SKIN FROM PATIENTS WITH Гаврилова Наталия Юрьевна	обычный устный	
		AUTOANTIBODIES AGAINST AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN WOMEN WITH SILICONE BREAST IMPLANTS - THE SUMMARY	Халперт	обычный устный	
		IMMUNOGENIC PREDICTORS OF SEVERE COVID-19	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
29.01. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
05.02. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/11sIjgBIEDosQN94KvpXNXBfMZfVFDAQS/view?usp=sharing
		CARDIOVASCULAR AUTONOMIC	Гаврилова Наталия	обычный устный	

		DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS	Юрьевна		
		IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS-ASSOCIATED RISK OF IMMUNE-RELATED HYPOTHYROIDISM IN OLDER PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
		AUTOANTIBODY-ASSOCIATED PSYCHIATRIC SYMPTOMS AND SYNDROMES IN ADULTS	Майорова Маргарита Анатольевна	обычный устный	
12.02.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1ly-Z_0Xl6qJLluZyKnMUiADEDqS7rVfl/view?usp=sharing
		ANALYSIS OF NEW THERAPEUTIC TARGETS AND DRUGS FOR SARS-COV-2	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
		EFFECT OF BAMLANIVIMAB AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH ETESEVIMAB ON VIRAL LOAD IN PATIENTS WITH	Гильбурд Борис	обычный устный	

		MILD TO MODERATE COVID-19			
		Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults	Майорова Маргарита Анатольевна	обычный устный	
19.02. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
26.02. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1NPrMV3IUB749fnbf-PRRifEhl57wUf3M/view?usp=sharing
		HLA-DRB1 04 AS A RISK ALLELE TO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS IN THE MALAY POPULATION OF MALAYSIA	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
		HYPOTHESIS: MECHANISMS THAT PREVENT RECOVERY IN PROLONGED ICU PATIENTS ALSO UNDERLIE MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS/CHRONIC FATIGUE SYNDROME (ME/CFS)	Соболевская Полина Анатольевна	обычный устный	
05.03. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1tTM2zr9Bp5P

						C3Hj0jc-cBL8EvVTP8DCD/view?usp=sharing
			IMMUNOGENIC PREDICTORS OF COVID-19	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
	12.03.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	http://hybrid-web.global.blackspider.com/urlwrap/?q=AXicFc09DoIwGIDh7ywOji1_BjUxWhPqhITEmDgWKLShUGwLxtt4Ag9g4t3E9R2eF0p4fQGWHwCjntGqQNZMqGNSlbp3RitU6g78gJIsjZUXhWsvgNtoJMqsM7K3rTxYwQuGBGfKCdToCUkFwrnBbjGujJz4HHWj-J_CtVQcV9hPKDHJPbxcz1F9849ZeiIjaTc5o2Md53TAK-SP_WiHnRVsHjUAsHgD_ABMTjoz&Z

		ASSOCIATION OF HLA CLASS I GENOTYPES WITH SEVERITY OF CORONAVIRUS DISEASE-19	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
		THE ROLE OF IL-17 IN THE PATHOGENESIS OF SPONDYLOARTROPATIES	Амитал Ховард -	обычный устный	
		CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND POST-COVID 19 SYNDROME AS NEUROIMMUNE CONDITIONS: RESEARCH PROJECT	Рябкова Варвара Александровна	обычный устный	
19.03.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	http://hybrid-web.global.blackspider.com/urlwrap/?q=AXicFc0xDoIwFIDhdxYHN1uLYcDEqIOK0UhcjE4GodKGB23aUsHTeAIPYO LdxPUfvh8yeH0Bhh8Agx2bcGKNJ1UqMV O1MwpJpipgwWedbaN2zMIgCuHSGEkS64ysbSkXVvBbSgRP0QISKE8kg nBO2ymluZGe91EVyP8UvUv

						kNKfs9Fx1uzO OfOj4EZ1Oqvj asiXWOi73TG- ol_wxb6yeWZ H2owIABm- AH4tBO5A&Z
26.03. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		
		Serum Detection of anti-TPO and anti-TG Ab in Chinese Patients With Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus -review				
02.04. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		
		ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE DYSAUTONOMIC RELATED DISORDERS	Халперт	обычный устный		
		SERUM DETECTION OF ANTI-TPO AND ANTI-TG AB IN CHINESE PATIENTS WITH PEMPHIGUS VULGARIS AND PEMPHIGUS FOLIACEUS	Соболевская Полина Анатольевна	обычный устный		
09.04. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		https://drive.google.com/file/d/156g0fn5NpSuzxFMj0_Tj0Zl5BhLT6U-m/view?usp=sh

						aring
			CLINICAL PREDICTIVE FACTORS OF ASIA IN PATIENTS ON IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
16.04. 2021			INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
23.04. 2021			INTRODUCTION Шенфельд Иегуда обычный устный	Шенфельд Иегуда	обычный устный	http://hybrid-web.global.blackspider.com/urlwrap/?q=AXicFc09CsIwGIDh7ywOjklrWgRBtGiHilA6qDhJf2ISTJuSL430Np7AAwjezbqw_PCDI5fgPkHwOoxiCuC1pO2VLo2nbNGk9q0ELIja--DyPGlgFcB6tJjs6qDh9qi5JXJZG81E4SYTxRGqRzPa4obazyfIpGaP6n6F1pThsasvOlaOxBd9GtcInJxmxM8sXepO7kxRE99Yo_NwP2a5TINBIAMHsD_ACIETuN&Z

30.04. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
07.05. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/13sPtp8MuTfUZQd-XpDBrNy32JtCEEFSy/view
		Post-COVID-19 syndrome and its immunopathological mechanisms The role of autoimmunity	Рябкова Варвара Александровна	обычный устный	
14.05. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1600jTuXq1ClWM9_4HUEDPiGYMr3yEz44/view?usp=sharing
		New laboratory criteria of the autoimmune inflammation in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
21.05. 202		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
28.05. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1qI6N2HzCijhk76Ln9_TMMx-er4Cr-8K8/view?usp=sharing

04.06. 202		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1QqUoJJ2me0c0xUxyvyJeJ4ewoKfdRq79/view?usp=sharing
		UNRAVELLING THE SHARED GENETIC MECHANISMS UNDERLYING 18 AUTOIMMUNE DISEASES USING A SYSTEMS APPROACH	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
		HYGIENE HYPOTHESIS AUTOIMMUNITY	Сопрун Лидия Александровна	обычный устный	
11.06. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1hG2zBJZ3cT6o67Gpp0MlgRrMUEROIbFF/view?usp=sharing
		THE POTENTIAL PATHOGENIC EFFECT OF IGGS DERIVED FROM WOMEN WITH SILICONE BREAST IMPLANTS	Халперт	обычный устный	
		Outcomes for Patients Following Hospitalization for COVID-19	Гаврилова Наталия Юрьевна	обычный устный	

		EXPLORING THE EFFECTS OF AUTOANTIBODIES FROM WOMEN WITH SILICON BREAST IMPLANTS ON BEHAVIOUR AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN MICE	Ефимова Евгения Викторовна	обычный устный	
		Follicular Th-subsets in Hashimoto's thyroiditis (results of studies in Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity)	Соболевская Полина Степочкина Анна Долина Анастасия Федоткина Тамара Чурилов Леонид	обычный устный	
	18.06. 2021	INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
		THYROID AUTOIMMUNITY AND ANTI-MULLERIAN HORMONE	Бородина Елена Сергеевна	обычный устный	
	25.06. 2021	INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
		RELATIONSHIP BETWEEN GENETIC RISK AND AGE OF DIAGNOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	Малкова Анна Михайловна	обычный устный	
	02.07. 2021	INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/

						1KebAMKk0h pDb56ON- POCхТр6t2g1T oQX/view?usp =sharing
				Майорова Маргарита Анатольевна	обычный устный	
09.07. 2021		INTRODUCTION		Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/16yvXbPnpSFouc4moI3qDLR6eT53sDHdW/view?usp=sharing
		LIMITATIONS OF COMMERCIAL ASSAY AS DIAGNOSTIC TESTS OF AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS		Гильбурд	обычный устный	
		COMPARISON OF PREDICTIVE VALUE OF ASIA CRITERIA AND PD-L1 EXPRESSION IN PATIENTS TAKING CHECKPOINT INHIBITORS IN REAL CLINICAL PRACTICE		Орлова Жукова Малкова	обычный устный	
		THREE CASES OF SUBACUTE THYROIDITIS FOLLOWING SARS-COV-2 VACCINE: POSTVACCINATION ASIA		Соболевская	обычный устный	

		SYNDROME- REVIEW			
16.07. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/18Wk0j143xGGV2ewWehdp3Nv4FCp1q1m/view?usp=sharing
		SUSTAINABILITY VISION	Шенфельд	обычный устны	
23.07. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1nHsKQMiBejFnbFQP1k4A0H1QYoilNAM/view?usp=sharing .
		CLINICAL OUTCOMES OF SEVERE COVID-19 PATIENTS ADMITTED TO AN INTERMEDIATE RESPIRATORY CARE UNIT	Гаврилова	обычный устный	
		A FAMILY-BASED STUDY TO IDENTIFY GENETIC BIOMARKERS OF FIBROMYALGIA: CONSIDERATION OF PATIENTS' SUBGROUPS	Малкова	обычный устный	
30.07. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/163G7gIgpBH

						SDUvNtrEktQryXxu6UhBFZ/view?usp=sharing.
		TREATMENT OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN	Гаврилова	обычный устный		
		LOW-DOSE NALTREXONE: A MEDICINE FOR MANY ILLS	Рябкова	обычный устный		
		POSITIVE ANTI- GABAB RECEPTORS ANTIBODIES IN A PATIENT WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER	Соболевская Чурилов Утехин Гильбурд Федоткина	обычный устный		
06.08.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		https://drive.google.com/file/d/1SChMbuIzWx302u1kkU6HvNreTqapiVqE/view?usp=sharing .
		INFLUENCE OF HLA CLASS II POLYMORPHISM ON PREDICTED CELLULAR IMMUNITY AGAINST SARS-COV-2 AT THE POPULATION AND INDIVIDUAL LEVEL	Малкова Анна	обычный		

13.08. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1GQBxJg8Duo-brM6Suz4mya7cLXfXyB4G/view?usp=sharing
		EXCESSIVE PESTICIDE USE LIKELY TO CAUSE THE ONSET OF MYASTHENIA GRAVIS IN THE MOROCCAN AGRICULTURAL POPULATION	Сопрун	обычный устный	
20.08. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1EguYNY0omfXboDG1Jy-3NT48I7tRONq/view?usp=sharing
		MORE THAN 50 LONG-TERM EFFECTS OF COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. UNIQUE AUTOANTIBODY PREVALENCE IN LONG-TERM RECOVERED SARS-COV-2-INFECTED INDIVIDUALS	Гаврилова	обычный устный	

27.08. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1BHI-KJF0EKGwJJCWGIFMOMkPI2cmpQOz/view?usp=sharing
		INFLUENCE OF HLA CLASS II POLYMORPHISM ON PREDICTED CELLULAR IMMUNITY AGAINST SARS-COV-2 AT THE POPULATION AND INDIVIDUAL LEVEL	Малкова	обычный устный	
		POST-COVID-19 TACHYCARDIA SYNDROME: A DISTINCT PHENOTYPE OF POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME	Сопрун	обычный устный	
03.09. 2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
		POST-COVID SYNDROME IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC/MILD FORM	Малкова		
		THE ROLE HÜRTHLE-ASKANAZY CELLS IN PATHOGENESIS OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS	Соболевская		
		COVID-19 AND FERTILITY - AT THE CROSSROADS	Бородина		

		OF AUTOIMMUNITY AND THROMBOSIS			
17.09.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1ijDvtvfAsP84K-wwRi0DRT14LKhphSUI/view?usp=sharing
		POST-COVID SYNDROME AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME AS NEUROIMMUNE DISORDERS	Рябкова		
		FUNCTIONAL AUTOANTIBODIES AGAINST G-PROTEIN COUPLED RECEPTORS IN LONG-COVID-19 PATIENTS	Халперт		
		COMPARISON OF SARS-COV-2 ANTIBODY RESPONSE FOLLOWING VACCINATION WITH BNT162B2 AND MRNA-1273	Гильбурд		
24.09.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	
01.10.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный	https://drive.google.com/file/d/1L4w7Z0Tre_tp8y8zXeJngitywnatcPs2/view

						?usp=sharing
		VITAMIN D AND RECURRENT PREGNANCY LOSS	Бородина			
08.10.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		
		0.2 BENEFITS OF VITAMIN D IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS	Бородина			
		AUTOANTIBODIES AGAINST TYPE 1 INTERFERONS IN PATIENTS WITH LIFE-THREATENING COVID-19	Халперт			
15.10.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		
22.10.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		
29.10.2021		INTRODUCTION	Шенфельд Иегуда	обычный устный		
		BREAST CANCER AND SMELL	Малкова А.М.	обычный устный		
		POST-COVID CENTER IN SAINT-PETERSBURG: PRELIMINARY THOUGHTS AFTER 1 MONTH OPERATION	Гаврилова Н.Ю.	обычный устный		

2.4. Монографии (главы)

Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С. (главы при участии **В.И. Утехина**) Очерки

истории медицины. Биографические эссе. 3-е издание, исправленное и дополненное. — М.: Умный доктор, 2020. — 448 с. ISBN 978-5-6040668-4-3 (монография вышла в сентябре 2019 г.)

Строев Ю.И., Чурилов Л.П. (редакторы-составители, авторы предисловия) Психоневрология в художественной литературе. 1-е изд. М.: Умный доктор, 2020. 608 с. илл.: 2-е изд-е М.: Мед Пресс, 2021, 608 с. илл. ISBN 978-5-00030-849-3.

Чжао Чжунчжэнь, Чэнь Хубяо (ред.). Лекарственное сырье китайской медицины – *Materia Medica Sinica*. Атлас-определитель. Перевод с кит. Ли Миня и К.Г. Ткаченко. Научные редакторы русского издания: А.Н. Цицилин, **Л.П. Чурилов**. Пом. редактора И.Л. Чурилов. СПб.: Издательство СПбГУ, Fujian Science and Technology Publishing House, 2021. 631 с. илл. (редактура русского издания, предисловие: с. V-XXXIV). ISBN 978-5288-06106-6

Полетаев А.Б., **Чурилов Л.П.** ИММУНОЛОГИЯ ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНИ: простые ответы на сложные вопросы. — СПб: Фолиант, 2021: 264 с. ISBN 978-5-93929-311-2

Churilov L.P. FROM PHYSIOLOGY OF DISEASE TO SYSTEMIC PATHOBIOLOGY: HISTORY AND CURRENT TRENDS IN PATHOPHYSIOLOGY. In: PAVLOVO POSLANJE. 100 godina patofiziologije u hrvatskoj. Zdenko Kovač i suradnici. Zagreb: Medicinska naklada, 2021: P. 176-201.

Чурилов Л.П., Строев Ю.И. ФОРУМ ПАТОФИЗИОЛОГОВ В ПЕКИНЕ. В книге: PAVLOVO POSLANJE. 100 godina patofiziologije u hrvatskoj. Zdenko Kovač i suradnici. Zagreb: Medicinska naklada, 2021. С. 890-895.

Churilov L.P., Stroev Y.I., Utekhin V.J., Vasilev A.G. COMPARATIVE ANALYSIS OF PATHOPHYSIOLOGY CONTRIBUTION INTO M.D. CURRICULUM OF CLASSIC UNIVERSITY MEDICAL FACULTY VERSUS MEDICAL UNIVERSITY: RUSSIAN EXPERIENCE. In: PAVLOVO POSLANJE. 100 godina patofiziologije u hrvatskoj. Zdenko Kovač i suradnici. Zagreb: Medicinska naklada 2021. P. 441-446.

Чурилов Л.П., Строев Ю.И. МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ 2009 ГОДА ПО ПРОБЛЕМАМ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ. В книге: PAVLOVO POSLANJE. 100 godina patofiziologije u hrvatskoj. Zdenko Kovač i suradnici. Zagreb: Medicinska naklada, 2021. С. 896-898.

Чурилов Л.П., Строев Ю.И., **Утехин В.И.,** Цинзерлинг В.А., Балахонов А.В., Молитвин М.Н., Ковач З. КАК УЧИТЬ ВРАЧА-ПАТОЛОГА? ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРЕОБРАЖАЕТСЯ В СИСТЕМНУЮ ПАТОБИОЛОГИЮ - СЛУЖИТ ВВЕДЕНИЕМ В ТРАНСЛЯЦИОННУЮ МЕДИЦИНУ. В книге: PAVLOVO POSLANJE. 100 godina patofiziologije u hrvatskoj. Zdenko Kovač i suradnici. Zagreb: Medicinska naklada. 2021. С. 114-24.

2.5. Учебники

1. Глава 19. Основы патофизиологии иммунной системы и иммунологические заболевания слизистой оболочки полости рта. В кн.: Патологическая физиология. Клиническая патофизиология головы и шеи. Учебник в 2-х томах. Т. 2. Клиническая патофизиология головы и шеи. Под ред. В.Н. Цыгана, Л.П. Чурилова, А.В. Дергунова. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 130–238.
2. Л.П. Чурилов. Патофизиология с основами иммунопатологии. Изд. 5-е. СПб.: Медиздат-СПб., 2020, 656 с. илл. ISBN 978-5-91332-073-8.

3. Курсы повышения квалификации

1. Лекарственные средства с противотревожным (анксиолитическим) действием
РОССИЯ Санкт-Петербург ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России 14.01.2021 14.01.2021 (Майорова М.А.)
2. Психотропные лекарственные средства: антипсихотические препараты, анксиолитики, снотворные средства
РОССИЯ Санкт-Петербург ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России 14.01.2021 14.01.2021 (Майорова М.А.)
3. Новые психоактивные вещества
РОССИЯ Санкт-Петербург ФБГУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского" Минздрава России 15.01.2021 15.01.2021 (Майорова М.А.)
4. Психолого-педагогические аспекты подготовки специалистов здравоохранения с учетом ФГОС-ВО
РОССИЯ Санкт-Петербург ФГБУ "НМИЦ имени В.А. Алмазова" Минздрава России 18.01.2021 23.01.2021 (Федоткина Т.В.)
5. Онлайн-семинар "Обсессивно-компульсивное расстройство: диагностика и лечение
РОССИЯ Санкт-Петербург ОО «Российское общество психиатров» 04.02.2021 04.02.2021 (Майорова М.А.)
6. Онлайн-семинар "Алгоритмы терапии депрессий"
РОССИЯ Санкт-Петербург ОО «Российское общество психиатров» 11.03.2021 11.03.2021
7. 16. Освоение техники лазерной доплеровской флуометрии
РОССИЯ Москва, онлайн ООО «Лазма», Москва 11.03.2021 11.03.2021 (Майорова М.А.)
8. Онлайн-семинар "Рациональная психофармакотерапия в ремиссии шизофрении"
Санкт-Петербург ОО «Российское общество психиатров» 30.03.2021 30.03.2021 (Гаврилова Н.Ю, Федоткина Т.В., Соболевская П.А.)
9. Работа в электронной информационно-образовательной среде
РОССИЯ Санкт-

10. Актуальные вопросы диагностики и лечения психосоматических расстройств
 РОССИЯ Санкт-Петербург ООО "Федеральный центр непрерывного медицинского
 и фармацевтического образования" (ООО "Федеральный центр НМО") 17.05.2021
 23.05.2021 (Майорова М.А.).

4. **Дипломированные специалисты** (бакалавры, специалисты, магистры) и кадры
 высшей квалификации (научные кадры) из числа членов научного коллектива,
 подготовленные за отчетный период

№ п/п	Фамилия, имя, отчество (при наличии) подготовленного специалиста	Тип защиты	Наименование организации, где проходила защита	Тема диплома/диссер тации	Фамилия, имя, о наличии) подготовившего
	Фамилия Имя Отчество (при наличии)				Фамилия Имя Отчество (при нал
1.	Рябкова Варвара Александровна	Диплом специалис та	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт- Петербургский государственный университет"	Клинико- патофизиологиче ская характеристика синдрома хронической усталости как нейроиммунного заболевания	Чурилов Леонид Павлович
2.	Майорова Маргарита Анатольевна	Диплом об окончании аспиранту ры	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт- Петербургский государственный университет"	ВКР на тему: "Шизофрения: аутоиммунные механизмы"	Петрова Наталья Николаевна + -

Список использованных источников

1. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
2. Чурилов Л.П., Шенфельд И. АУТОИММУНОЛОГИЯ: НОВАЯ ОТРАСЛЬ МЕДИЦИНЫ. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2017; 36(3): 3–14.
3. Carvalho JF, Barros SM. ASIA or Shoenfeld's syndrome: a novel autoimmune syndrome? *Rev Bras Reumatol.* 2010; 50(5):487-8
4. Watad A., Shoenfeld Y. THE NOVEL FACTORS WHICH ORCHESTRATE THE MOSAIC OF AUTOIMMUNITY-2017. *Клин. патофизиол.* 2016; 22(4): 3–5.
5. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today.* 1989; 10(4): 123-6
6. Shoenfeld Y., Blank M., Abu-Shakra M. et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies and therapy in autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10: 13–19.
7. Agmon-Levin N., Lian Z., Shoenfeld Y. Explosion of autoimmune diseases and the mosaic of old and novel factors. *Cell. Mol. Immunol.* 2011; 8; 189–92.
8. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под. ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига, 2017, 416 с. ISBN 978-5-9500395-0-8.
9. Churilov L.P., Stroeve Y.I., Serdyuk I.Y, Kaminova-Mudzhikova O.M., Belyaeva I.V., Gvozdetsky A.N., Nitsa N.A., Mikhailova L.R. AUTOIMMUNE THYROIDITIS: CENTENNIAL JUBILEE OF A SOCIAL DISEASE AND ITS COMORBIDITY. *Pathophysiology.* 2014; 21(2): 135–45.
10. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited) *Immunol Today.* 1993; 14(9):426-30.
11. Bindoli S, Dagan A, Torres-Ruiz JJ, 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.
12. Al-Diwani A.A.J., Pollak T.A., Irani S.R., Lennox B.R. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology.* 2017;152(3):388-401.
13. Tillery EE, Clements JN, Howard Z. What's new in multiple sclerosis? *Ment Health Clin.* 2018; 7(5):213-220.

14. de Boer M, Colaris M, van der Hulst R, Cohen Tervaert J. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints?. *Immunol Res.* 2016;65(1):25-36. doi:10.1007/s12026-016-8813-y;
15. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol.* 1999; 26(1):73-7;
16. Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32:151–4
17. Son C-G. Review of the Prevalence of Chronic Fatigue Worldwide. *J Korean Med* 2012;33:25–33
18. Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П., Худик В.А. и соавт. Неврозы и стресс. СПб.: Фолиант, 2018, 352 с.;
19. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Основы общей патологии. СПб.: ЭлБи-СпецЛит, 1999: 656 с.
20. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018;17:601–9. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.009.
21. Carruthers B.M. et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J. Chron. Fatigue Syndr.* 2003; 11: 7-115
22. Воробьева О. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу). *Трудный Пациент* 2010;8:16–21.
23. Комаров С. Г. Синдром хронической усталости (распространенность и организация медицинской помощи). Дис. ... канд. мед. наук. М.: МГМСУ; 2008. 174. Доступен по: <https://www.dissercat.com/content/sindrom-khronicheskoi-ustalosti-rasprostranennost-i-organizatsiya-meditsinskoi-pomoshchi> (дата обращения 18.07.2019).
24. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med* 2019;285:352–66. doi:10.1111/joim.12852.
25. Арнсон Й., Амиталь Х. Синдром фибромиалгии. В кн.: Шен-фельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига; 2017: 144–54
26. Табеева Г. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика* 2012;1:23–7.

27. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination? *Int J Mol Sci* 2019;20. doi:10.3390/ijms20205164.
28. Sergott T.J., Limoli J.P., Baldwin C.M.Jr., Laub D.R. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986, Vol. 78, pp. 104–14.
29. Shoaib B.O., Patten B.M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med. J.* 1996, Vol. 89, no. 2, pp. 179–188.
30. Shoaib B.O., Patten B.M., Calkins D.S. Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J. Med.*, 1994, Vol. 43, no. 2, pp. 79-87
31. Halpert G, Amital H, Shoenfeld Y. [SILICONE BREAST IMPLANTS - HISTORICAL MEDICAL ERROR]. *Harefuah*. 2020; 159(9):697-702 (in Hebrew).
32. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld’s syndrome). *Immunol. Res.*, 2013, Vol. 56, pp. 293–298,
33. Soriano A., Butnaru D., Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2014, Vol. 32, pp. 151–154,
34. Colaris M.J.L., de Boer M., van der Hulst R.R., Cohen Tervaert J.W. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol. Res.*, 2017, Vol. 65, no. 1, pp. 120-128
35. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle and Nerve* 2016;53:671–82. doi:10.1002/mus.25082.
36. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Jt Bone Spine* 2018;85:553–9. doi:10.1016/j.jbspin.2017.11.002.
37. Tavee J, Culver D. Nonorgan manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Sep;25(5):533-538. doi: 10.1097/MCP.0000000000000597
38. Liu X, Treister R, Lang M, Oaklander AL. IVIg for apparently autoimmune small-fiber polyneuropathy: first analysis of efficacy and safety. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:175628561774448. doi:10.1177/1756285617744484.
39. [10] Oaklander AL. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics* 2016;13:108–17. doi:10.1007/s13311-015-0395-1.

40. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4–8. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003.
41. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol* 2019;203:1–8. doi:10.1016/j.clim.2019.03.007.
42. Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, Aimoni C, Pelucchi S, Skarżyński PH, et al. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018;32. doi:10.1177/2058738418808680.
43. Kapusuz Gencer Z, Balbaloglu Ö, Özkiriş M, Saydam L. Does fibromyalgia have an effect on hearing loss in women? *Turkish J Med Sci* 2017;47:1699–702. doi:10.3906/sag-1511-25.
44. Deb A, Morgenshtern K, Hohler A. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Its Associated Symptoms (P6.021). *Neurology* 2014;82.
45. Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: Construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med.* 2011 Jan;105(1):95-100. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.014.
46. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(12):1196-201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013
47. Griffith J. P., Zarrouf F. A. A systematic review of chronic fatigue syndrome: Don't assume it's depression. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2008; 10 (2): 120–8
48. Zigmond AS, Snaith RP, The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
49. Poletaev AB., Maltseva LI, Zamaleeva RS, Nukhnin MA, Osipenko LG. Application of ELI-P Complex method in clinical obstetrics, *Am J Reprod Immunol.* 2007; 57(4):294-301. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00479.x;
50. Neamatzadeh H, Ramazani V, Kalantar SM, Ebrahimi M, Sheikha MH. Serum immune reactivity against β 2- Glycoprotein-I and anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies by ELI-P-Complex Screening Technology in recurrent miscarriage. *Minerva Ginecol* 2016; 68(3):243-9;
51. Poletaev A., Rizzo C. New approaches to early detection of pathological changes in the human body. ELI-Viscero-Test (molecular clinical examination). Guidelines for Physicians. Moscow: MIC Immunculus Publisher, 2019; 84 P. URL: www.biomarker.center

52. Hammond D. Atlas of the aesthetic breast surgery. Saunders Elsevier, 2009. 221 p.; Freitas-Junior R, Faria S, Paulinelli R, Martins E. Trends in oncoplastic breast surgery and breast reconstruction over the past 35 years. *Breast J.* 2017;24(3):432-434. doi:10.1111/tbj.12922.
53. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature . GLMMadaptive / D. Rizopoulos. – 2019
54. URL: <https://www.Rproject.org/> (accessed: 20.01.2020. Published 2020. Accessed September 22, 2020.
55. Juul-Kristensen B, Røgind H, Jensen DV, Remvig L. Inter-examiner reproducibility of tests and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(12):1835-41. doi: 10.1093/rheumatology/kem290
56. Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105:95-100
57. Noda M., Ifuku M., Hossain M. S., Katafuchi T. Glial Activation and Expression of the Serotonin Transporter in Chronic Fatigue Syndrome. *Front.Psychiatry*. 2018; 9: 589–95. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00589
58. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 11;4:17103. doi: 10.1038/nrdp.2017.103.
59. Berg D, Berg LH, Couvaras J, Harrison H. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 Oct;10(7):435-8. Doi: 10.1097/00001721-199910000-00006.
60. Halpert G, Amital H, Shoenfeld Y. [SILICONE BREAST IMPLANTS - HISTORICAL MEDICAL ERROR]. *Harefuah*. 2020; 159(9):697-702 (in Hebrew)
61. Vojdani A, Campbell A, Brautbar N. Immune Functional Impairment in Patients with Clinical Abnormalities and Silicone Breast Implants. *Toxicol Ind Health*. 1992;8(6):415-429. doi:10.1177/074823379200800606
62. Shi X, Xue L, Jin X, Xu P, Jia S, Shen H. Different expression of sodium–iodide importer (NIS) between lactating breast and thyroid tissues may be due to structural difference of thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR). *J Endocrinol Invest*. 2016;40(1):41-48. doi:10.1007/s40618-016-0524-7
63. Antonelli A, Fallahi P, Elia G et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(1):101388. doi:10.1016/j.beem.2020.101388

64. Bernet V, Finger D. Graves' disease following silicone breast implantation. *J Rheumatol.* 1994;21(11):2169
65. Vayssairat M, Mimoun M, Houot B, Abuaf N, Rouquette AM, Chaouat M. Thyroidite de Hashimoto et protheses mammaires en silicone: 2 observations. *J Mal Vasc.* 1997;22(3):198-201
66. Строев Ю, Чурилов Л.П. О диагностическом значении определения тиреотропного гормона. *Медицина. XXI век. Научно-практический журнал.* 2006; 4(5): 58-66,
67. Pinchera A, Mariotti S, Vitti P, Marcocci C, Chiovato L, Fenzi G, Santini F. Thyroid autoantigens and their relevance in the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Biochimie.* 1989 Feb;71(2):237-45. doi: 10.1016/0300-9084(89)90061-8.
68. Szychta P, Szychta W, Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis. *Thyroid Res.* 2013;6(1):8. doi:10.1186/1756-6614-6-8
69. Vojdani A, Campbell A, Brautbar N. Immune Functional Impairment in Patients with Clinical Abnormalities and Silicone Breast Implants. *Toxicol Ind Health.* 1992;8(6):415-429. doi:10.1177/074823379200800606
70. Brunner C, Feller A, Gröner R, Dees E, Biefel K, Biemer E. Increase of Immunologically Relevant Parameters in Correlation with Baker Classification in Breast Implant Recipients. *Ann Plast Surg.* 1996;36(5):512-521. doi:10.1097/00000637-199605000-00014
71. Karlson EW, Hankinson SE, Liang MH, Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Rosenau BJ, Speizer FE, Schur PH. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study. *Am J Med.* 1999 Jan;106(1):11-9. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00358-1.
72. Bernet V, Finger D. Graves' disease following silicone breast implantation. *J Rheumatol.* 1994;21(11):2169
73. Notkins A. New Predictors of Disease. *Sci Am.* 2007;296(3):72-79. doi:10.1038/scientificamerican0307-72
74. El-Hassan N, Zaworski R, Castro A, LeMaire W. Serum Prolactin Levels Following Augmentation Mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(2):215-217. doi:10.1097/00006534-198108000-00015
75. Смирнова Е, Дорофеев А, Голубков Н и соавторы. Алгоритм обследования пациенток перед маммопластикой. *Урал мед жур.* 2012; 96(4):74-77
76. Brooks J, Herbert M, Walder C, Selby C, Jeffcoate W. Prolactin and stress: some endocrine correlates of pre-operative anxiety. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;24(6):653-656. Doi:10.1111/j.1365-2265.1986.tb01661.x

77. ASSIES J, VINGERHOETS A, POPPELAARS K. Psychosocial aspects of hyperprolactinemia. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(6):673-679. doi:10.1016/0306-4530(92)90026-4.
78. Sobrinho L, Almeida-Costa J. Hyperprolactinaemia as a Result of Immaturity or Regression: The Concept of Maternal Subroutine. *Psychother Psychosom*. 1992;57(3):128-132. doi:10.1159/000288585.
79. Sobrinho L. Prolactin, psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation. *Pituitary*. 2003;6(1):35-39. doi:10.1023/a:1026229810876
80. Gautvik K, Weintraub B, Graeber C et al. Serum Prolactin and TSH: Effects of Nursing and pyroGlu-His-ProNH₂Administration in Postpartum Women*. *J Clin Endocrin&Metab*. 1973;37(1):135-139. doi:10.1210/jcem-37-1-135
81. Antonelli A, Fallahi P, Elia G et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(1):101388. doi:10.1016/j.beem.2020.101388
82. Шенфельд И., Мерони П.Л., Чурилов Л.П. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-СПб., 2017: 432 с.
83. Lin C, Xiang Y, Li J. The contribution of thyroid autoimmunity to miscarriage in euthyroid women. *Minerva Med*. 2016 Jun;107(3):173-81
84. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Dec;66(6):452-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01021.x.
85. Amrane S, McConnell R. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019 Mar;43(2):80-83. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.004.
86. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой). *Клиническая патофизиология* 2016; 22 (1): 72–79
87. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
88. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Hyperprolactinaemia attenuates the inhibitory effect of vitamin D/selenomethionine combination therapy on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis: A pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Jul 10. doi: 10.1111/jcpt.13214.

89. Canat M, Canat L, Öztürk FY, Eroğlu H, Atalay HA, Altuntaş Y. Vitamin D₃ deficiency is associated with female sexual dysfunction in premenopausal women. *Int Urol Nephrol*. 2016 Nov;48(11):1789-1795. doi: 10.1007/s11255-016-1396-7.
90. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2791. doi: 10.3390/nu12092791
91. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients*. 2020 May 15;12(5):1432. doi: 10.3390/nu12051432.
92. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МЗ РФ, 2015, с. 12.
93. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *Рос. мед. ж.* 2009; 7: 477
94. Krysiak R, Kowalska B, Szkróbka W, Okopień B. The association between macroprolactin levels and vitamin D status in premenopausal women with macroprolactinemia: a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Sep;123(8):446-50. doi: 10.1055/s-0035-1555877
95. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999 Oct;11(5):435-9. doi: 10.1097/00001703-199910000-00004
96. Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1697-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.045.;
97. Wang Y, Hu ZP, Li MZ, Li R, Wang LN, Chen XN, Yang CS, Qiao J. [Effect of hyperprolactinemia upon clinical symptoms of patients with polycystic ovary syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009 Oct 13;89(37):2599-603. (in Chinese).;
98. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 9;13:1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921.
99. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest*. 2012 Jan;42(1):86-94. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02550.x
100. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004, 380 с.
101. Schipani G, Dastoli S, Scali E, Bennardo L, Silvestri M, Nisticò SP. Alopecia Areata in Twins With Autoimmune Thyroiditis: Personal Observations. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Jul 31;9(3):241-243. doi: 10.5826/dpc.0903a21;

102. Rebora A. Telogen effluvium revisited. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Feb;149(1):47-54.
103. Bozic Antic I, Macut D, Popovic B, Isailovic T, Petakov M, Ognjanovic S, Damjanovic S. Recurrent spontaneous abortions, Hashimoto thyroiditis and alopecia totalis: response to anticoagulation and intravenous immunoglobulin therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Feb;30(2):100-2. Doi: 10.3109/09513590.2013.864271
104. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, Muto M, Tortora F, Muto M, Cirillo S, Brunese L, Cerase A. Imaging findings in hypophysitis: a review. *Radiol Med.* 2020 Mar;125(3):319-328. doi: 10.1007/s11547-019-01120-x
105. Tebartz van Elst L, Bechter K, Prüss H, Hasan A, Steiner JH, Leypoldt F, Endres D. Autoantikörper-assoziierte schizophreiforme Psychosen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt.* 2019 Jul;90(7):745-761
106. Churilov LP, Sobolevskaia PA, Stroev YI. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101364. doi: 10.1016/j.beem.2019.101364.
107. Freeman M., Kanyicska B., Lerant A. et al. Prolactin: structure, function, and Regulation of Secretion. *Physiol. Rev.* 2000, Vol. 80, no. 4, pp. 1523-1631
108. Molitch M. Medication-Induced Hyperprolactinemia. Review. *Mayo Clin. Proc.* 2005, Vol. 80 no. 8, pp. 1050-1057
109. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Каледина Е. А., Петяева А. В., Али Н. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 3. - с.27-394;
110. Yang H., Li X., Xue F. et al. Local production of prolactin in lesions may play a pathogenic role in psoriatic patients and imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Experimental Dermatology*, 2018, Vol. 27, no. 11, pp. 1245-1253. doi 10.1111/exd.13772
111. Munt PW, Marshall RN, Underwood LE. Hyperprolactinemia in sarcoidosis: incidence and utility in predicting hypothalamic involvement. *Am Rev Respir Dis.* 1975; 112(2):269-72. doi: 10.1164/arrd.1975.112.2.269
112. Hirschberg D., Ekman B., Wahlberg J, Landberg E. Altered immunoglobulin G glycosylation in patients with isolated hyperprolactinaemia. *Endocrine Connections.* 2020; EC-20-0481 (in press)
113. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101324. doi: 10.1016/j.beem.2019.101324

114. Mihara S., Suzuki N., Wakisaka S., Suzuki S., Sekita N., Yamamoto S., Saito N., Hoshino T., Sakane T. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, Vol. 84, pp. 1378–1385,
115. Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотирозом // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* - 2015. - Т.10, №2. - С. 542-551
116. Lu Y, Qin J, Xiang Y, Sun R, Feng Y, Zhang H, Ding S, Li J, Shan Z, Teng W. Experimental evidence for alpha enolase as one potential autoantigen in the pathogenesis of both autoimmune thyroiditis and its related encephalopathy. *Int Immunopharmacol.* 2020 Aug;85:106563. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106563.
117. Stuart A. The changing scene in Hashimoto's disease: a review. *Med Hypotheses.* 2011; 77(3):424-6. doi: 10.1016/j.mehy.2011.05.035.; Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):391-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007.;
118. Zimmermann FA, Neureiter D, Feichtinger RG, Trost A, Sperl W, Kofler B, Mayr JA. Deficiency of respiratory chain complex I in Hashimoto thyroiditis. *Mitochondrion.* 2016; 26:1-6. doi: 10.1016/j.mito.2015.11.002.
119. Dhillon AP, Rode J, Leatham A, Papadaki L. Somatostatin: a paracrine contribution to hypothyroidism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Pathol.* 1982; 35(7):764-70. doi: 10.1136/jcp.35.7.764
120. Kishitani T., Matsunaga A., Ikawa M. et al. Limbic encephalitis associated with anti-NH2-terminal of α -enolase antibodies: A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(10): e6181. doi: 10.1097/MD.00000000000006181
121. Kruger, S., Ilmer, M., Kobold, S. et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res* 38, 268 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1266-0>
122. Eun, Y., Kim, I.Y., Sun, J. et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci Rep* 9, 14039 (2019)
123. Michot, J. M., Bigenwald, C., Champiat, S., Collins, M., Carbonnel, F., Postel-Vinay, S., ... Lambotte, O. (2016). Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*, 54, 139–148. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016
124. Jiang Y, Zhang N, Pang H, Gao X, Zhang H. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:293–302. Published 2019 Feb 15. doi:10.2147/TCRM.S191022

125. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:288e90.
126. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Oncol.* 2018.
127. Liu, J., Blake S.J., Harjunpaa H., et al., Assessing Immune-Related Adverse Events of Efficacious. Combination Immunotherapies in Preclinical Models of Cancer. *Cancer Res*, 2016. 76(18): p. 5288-301.
128. Downey, S. G., Klapper, J. A., Smith, F. O., Yang, J. C., Sherry, R. M., Royal, R. E., ... Rosenberg, S. A. (2007). Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clinical Cancer Research*, 13(22), 6681–6688. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0187
129. Angulo, G. D., Yuen, C., Palla, S. L., Anderson, P. M. & Zweidler-McKay, P. A. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML. *Cancer* 112, 407–415 (2008)
130. Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy* 2017;9:115–21
131. Jiang T, Qiao M, Zhao C, Li X, Gao G, Su C, Ren S, Zhou C. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 May; 67(5):713-727.)
132. Emma C. de Moel, Elisa A. Rozeman, Ellen H. Kapiteijn, Els M.E. Verdegaal, Annette Grummels, Jaap A. Bakker, Tom W.J. Huizinga, John B. Haanen, René E.M. Toes and Diane van der Woude. Autoantibody Development under Treatment with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Cancer Immunol Res*; 7(1) January 2019. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0245 Published January 2019
133. Mitchell S. von Itzstein,^a Shaheen Khan,^{b,c} and David E. Gerber. Investigational Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis. *Clinical Chemistry* 0:0 1–15 (2020).
134. Omar Hasan Ali ^{a,b}, Fiamma Berner ^b, David Bomze ^b, Mirjam Faßler ^b, Stefan Diem ^{c,d}, Antonio Cozzio ^e, Markus Joßrger ^c, Martin Frußh ^c, Christoph Driessen ^c, Tobias L. Lenz ^{f,1}, Lukas Flatz. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 107 (2019) 8e14
135. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM et al. . Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;134:195–207

136. Hoefsmit EP, Rozeman EA, Haanen JBAG, et al. Susceptible loci associated with autoimmune disease as potential biomarkers for checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events. *ESMO Open* 2019;4:e000472
137. Mancuso S, Carlisi M, Napolitano M, Siragusa S. Lymphomas and thyroid: Bridging the gap. *Hematol Oncol*. 2018 Feb 27. doi: 10.1002/hon.2504.;
138. Grover NS, Dittus CE, Ma AD, Park SI. Hodgkin Lymphoma With Multiple Autoimmune Disorders: Case Report and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Sep;18(9):e365-e368. doi: 10.1016/j.clml.2018.06.009.;
139. Travaglini A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2020 Jan 2;153(2):156-164. doi: 10.1093/ajcp/aqz145.;
140. Kleinstern G, Maurer MJ, Liebow M, Habermann TM, Koff JL, Allmer C, Witzig TE, Nowakowski GS, Micallef IN, Johnston PB, Inwards DJ, Thompson CA, Feldman AL, Link BK, Flowers C, Slager SL, Cerhan JR. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J*. 2018 Aug 1;8(8):73. doi: 10.1038/s41408-018-0105-4. PMID: 30069001
141. Трубникова Е.В., Котова Е.В., Белоус А.С., Березуцкая Т.В., Шульгин И.Ю., Белов А.А., Иванов В.П. Анализ заболеваемости злокачественными лимфомами в Курской области с 2007 г. по 2014 г. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2016, 3(158), 130-133
142. Foster M, Montecino-Rodriguez E, Clark R, Dorshkind K. Regulation of B and T cell development by anterior pituitary hormones. *Cell Mol Life Sci*. 1998 Oct;54(10):1076-82. doi: 10.1007/s000180050236
143. Jara E.L., Muñoz-Durango N., Llanos C., Fardella C., González P.A., Bueno S.M., Kalergis A.M., Riedel C.A. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin. *Immunol. Lett.*, 2017, 184, 76-83. doi: 10.1016/j.imlet.2017.02.010
144. Tartour E, Schlumberger M, Dorval T, Baudin E, Fridman WH. Retentissement endocrinien des immunothérapies. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1995;56(2):143-8
145. Honjo O, Kubo T, Sugaya F, Nishizaka T, Kato K, Hirohashi Y, Takahashi H, Torigoe T. Severe cytokine release syndrome resulting in purpura fulminans despite successful response to nivolumab therapy in a patient with pleomorphic carcinoma of the lung: a case report. *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 3;7(1):97. doi: 10.1186/s40425-019-0582-4
146. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, et al. Iron and innate antimicrobial immunity-Depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:118-133. doi:10.1016/j.jtemb.2018.03.007.
147. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the

- role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):84-89.
doi:10.1016/j.jaut.2007.11.003
148. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007;6(7):457-463. doi:10.1016/j.autrev.2007.01.016
149. Яковлев Д.С. Аутоиммунный тиреоидит и красная кровь. Актуальные проблемы биомедицины-2020. СПб.; РИЦ ПСПбГМУ, 2020. С. 204-205.
150. Sakata S, Nagai K, Maekawa H, et al. Serum ferritin concentration in subacute thyroiditis. *Metabolism.* 1991;40(7):683-688. doi:10.1016/0026-
151. Trimboli P, Cappelli C, Croce L, Scappaticcio L, Chiovato L., Rotondi M. COVID-19-Associated Subacute Thyroiditis: Evidence-Based Data From a Systematic Review. *Front. Endocrinol.* 2021; 12:707726. doi: 10.3389/fendo.2021.707726
152. Karimifard, M., Eshagh Hoseini, J., Mohamadkhani, A., & Akbari, M. Subacute thyroiditis as evidence of SARS-CoV2 related autoimmune disorders and case descriptions. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2021; 23(10). <https://doi.org/10.32592/ircmj.2021.23.10.1134>
153. Bornemann C., Woyk K., Bouter C. Case Report: Two Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Front. Med.* 2021; 8:737142 doi: 10.3389/fmed.2021.737142