

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

FUNDAMENTAL PROBLEMS OF CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY

ВЛИЯЕТ ЛИ СИЛИКОНОВОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ РЕЦИПИЕНТОВ?

В. Г. Золотых¹, О. А. Акимов², А. О. Петраков¹, Е. Ю. Хлебникова¹, Л. П. Чурилов^{1,3}, П. К. Яблонский^{1,3}

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

²ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи», г. Петрозаводск, Россия

³ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

DO SILICONE PROSTHETICS ALTER THE IMMUNE SYSTEM OF THEIR RECIPIENTS?

V. G. Zolotykh¹, O. A. Akimov², A. O. Petrachkov¹, E. Yu. Khlebnikova¹, L. P. Churilov^{1,3}, P. K. Yablonskiy^{1,3}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²Emergency hospital of the city Petrozavodsk, Petrozavodsk, Russia

³Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Резюме. В статье в обзорной форме обобщены современные представления о взаимодействии силиконового имплантата с организмом человека при использовании силиконовых изделий для увеличения и реконструкции молочной железы в пластической эстетической и реконструктивной хирургии и онкомаммологии. Кратко представлена эволюция взглядов от начала использования силикона в качестве эндопротеза до современного состояния проблемы, включая имеющиеся противоречивые точки зрения на проблему. Разобраны местные и общие — системные иммунные реакции организма на силиконовое инородное тело. Указаны возможные механизмы взаимодействия силиконовых частиц и иммунной системы человека — от формирования гранулемы инородных тел до выработки разнообразных антител. Даны представления об «адьювантной болезни груди», ASIA-синдроме как типовой возможной реакции иммунной системы млекопитающих, в том числе человека на адьювант, которым в данном случае служит силикон оболочки и наполнителя имплантата. Обозначены возможные патофизиологические механизмы влияния силиконовых имплантаций на иммунную систему реципиентов, а также перспективные пути прогнозирования и профилактики таких реакций (1 табл., 76 ист.).

Ключевые слова: адьювант, адьювантная болезнь груди, антисиликоновые антитела, ASIA-синдром, аугментационная маммопластика, аутоиммунитет, иммунная реактивность, капсуллярная контрактура, силикон, силиконовый имплантат.

Статья поступила в редакцию 23.07.2018 г.

ВВЕДЕНИЕ

Количество эстетических оперативных вмешательств на молочных железах растет ежегодно во всем мире. Международное общество эстетической пластической хирургии (ISAPS) приводит данные, что с 2014 по 2015 г. прирост их количества составил более миллиона. За год в мире производят около 1,5 млн таких операций [1].

В настоящее время операции по аугментационной маммопластике (т. е. с применением эндопротеза молочной железы) занимают второе место по частоте в практике эстетической хирургии после липосакции [2].

Resume. The article reviews current understanding of the interaction of a silicone implant with the human body, while using this material for increasing and reconstruction of the mammary glands in Plastic Aesthetic and Reconstructive Surgery as well as in Oncosurgery. There is briefly presented the evolution of views from the beginning of the use of silicone as an endoprosthesis to the present state of the problem, not omitting the existing contradictory views on the problem. Local and systemic immune responses of the organism to silicone as a foreign body are disassembled. Possible mechanisms of interaction of silicone particles and the human immune system are presented in the variety of reactions — from the formation of granulomas of foreign bodies to the production of a variety of antibodies. The article explores the concepts of "Adjuvant breast disease", ASIA-syndrome, and other possible reactions of the mammalian immune system, including the reaction of the body to the adjuvant, which in this case is a silicone of a shell and of a filler of implant. Possible pathophysiologic mechanisms of immune system alteration in silicone implantation as well as the prospective ways of predicting and preventing such reactions are indicated (2 tables, bibliography: 76 refs).

Key words: adjuvant, adjuvant breast disease, anti-silicone antibodies, ASIA syndrome augmentation mammoplasty, autoimmunity, capsular contracture, immune reactivity, implant, silicone.

Article received 23.07.2018.

Основными причинами для выполнения реконструктивных пластических операций (РПО) на молочных железах являются либо недовольство пациентки косметическим (эстетическим) состоянием своих молочных желез, либо необходимость реконструкции после выполненной радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы.

Общая распространенность злокачественных новообразований молочной железы в России в 2016 г. составила 439,0 на 100 тыс. населения, что делает РПО на молочных железах актуальными [3].

В настоящее время большинство устанавливаемых эндопротезов молочных желез изготавливается из медицинского силикона, после нескольких

десятков лет исследования этот вариант был признан оптимальным.

Силикон (полимер диметилсилоксана) — это кремнийсодержащий каучук, силюксан. Впервые он был синтезирован около 1940 г. На сегодня силикон признается наиболее удобным ксеногенным химическим материалом для использования в медицине. Разная длина полимерных цепей позволяет получать из него материалы различной степени вязкости [4] для использования в изготовлении большого ассортимента медицинских конструкций, например сердечных клапанов и вентрикуло-перитонеальных шунтов, интраокулярных линз, эндопротезов яичек, суставов, хрящей, пениса и имплантатов икроножных и ягодичных мышц, скелетальных, подбородочных костей и иных протезов [5].

Современные имплантаты состоят из двух компонентов:

- внутренний слой — химически неструктурированные силиконовые масла в матриксе из свободно расположенных эластомеров;
- наружный слой — из высокополимеризованного эластомера с укрепляющими добавками (содержащие кварц сложные молекулы, получаемые путем последовательной полимеризации природного кремния).

Поначалу силикон считался биологически инертным материалом. В США, например, производители имплантатов даже не были обязаны получать одобрение FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов). Однако далее были описаны местные и системные реакции на имплантацию силикона [4]. Впервые о системных последствиях было сообщено в 1964 г., а подробное описание тяжелой (почти смертельной) системной реакции на имплантат появилось в 1979 г. [6].

Местные реакции — фиброз и контрактура капсулы, разрыв имплантата, вытекание геля из оболочки и его фрагментация исследованы более подробно. Но системные реакции, в частности соединительной ткани, а также сдвиги иммунологической реактивности и развитие аутоиммунных заболеваний все еще мало изучены и являются предметом споров. Накопление данных об этих реакциях и общественный резонанс [7, 8] привели к тому, что FDA запретило использование силиконовых имплантатов молочных желез [9] на 14 лет, но потом отменила свой запрет в связи с отсутствием отчетливой связи между внедрением имплантата и развитием таких реакций [10]. В настоящее время вопрос остается открытым и актуальным, так как имеющаяся научно-медицинская информация противоречива. В отечественной литературе практически не приводится оригинальных данных по этой теме.

Настоящий обзор обобщает и анализирует имеющиеся взгляды на проблему иммунной реактивности организма при силиконовом протезировании.

МЕСТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Выделяют две типичные местные реакции на силикон — это аллергическое воспаление и капсулярная контрактура.

Аллергическая реакция или на собственно силикон, или на гаптен — платину, которая используется в минимальных количествах как катализатор реакции полимеризации при производстве силикона, описаны в литературе [4]. В частности, описывалось несколько случаев возникновения гранулематозного узлового целлюлита и рубцовых изменений после внедрения различных силиконовых протезов (молочной железы, и не только) [11–14]. В одном исследовании описано возникновение впоследствии системной гиперчувствительности к платине [15]. Тем не менее некоторые авторы считают, что случаи гиперчувствительности и к силикону, и к платине очень редки и преимущественно с этим приходится сталкиваться у лиц, имевших в прошлом профессиональный или бытовой контакт с платиной [16, 17]. Регулярный контакт с силиконом и платиной в быту (силикон содержит детские бутылочки, предметы для косметики; плата — компонент автомобильных аккумуляторов) может способствовать сенсибилизации пациентов и тем самым предрасполагает их к возникновению аллергической реакции на силиконовый имплантат [18].

Другим серьезным местным побочным эффектом является капсулярная контрактура. Заживление послеоперационной раны сопряжено с острым воспалением, сопровождающимся формированием содержащей миофибробласти фиброзной ткани капсулы, где присутствуют CD4⁺-лимфоциты, макрофаги и многоядерные гигантские клетки [19]. Капсулярная контрактура, по данным различных авторов, формируется примерно у 50% пациентов [20, 21]. Ее симптомы — это боль, ригидность, изменение контура и смещение имплантата в тканях, а также иногда разрыв оболочки протеза.

Капсулярная контрактура возникает чаще при заполнении имплантатов силиконом (50%), чем при использовании изотонического раствора (16%) [22]. При разрыве имплантатов капсулярная контрактура регистрируется в 6 раз чаще, чем без разрыва [23]. Отмечена связь между степенью капсулярной контрактуры, количеством излившегося силикона и наличием нагруженных силиконом макрофагов в капсулярной ткани [24]. Также приводятся данные, что развитие капсулярной контрактуры, возможно, связано с интра- и послеоперационным обсеменением имплантата и тканей вокруг него кожной микрофлорой [25]. При использовании антисептиков (галогенированные дезинфектанты) до операции и антибиотиков, обладающих активностью против *Staph. epidermidis*, до, во время и после операции частота развития капсулярной контрактуры снижалась [26, 27].

Описаны диффузия силикона и платины через границу имплантата [4, 28] и накопление с различной скоростью в органах и тканях при введении силикона в виде инъекций [29].

СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУНЫЕ РЕАКЦИИ

Существуют наблюдения о наличии возможной связи между внедрением грудных имплантатов и возникновением впоследствии сарком, лимфом и опухолей мозга. Однако обзор, основанный на комплексном изучении нескольких больших эпидемиологических исследований (вовлекших несколько стран, суммарно — 73 тыс. пациентов с силиконовыми имплантатами), не подтверждает ни этих предположений, ни факта более высокой смертности в исследованной группе [30]. В исследованиях по саркомам данные представляются малоубедительными вследствие достаточной низкой заболеваемости саркомами в принципе. Исследования по лимфомам не учитывали различия видов лимфом и описывали только отдельные, единичные случаи. Только в одном исследовании [30] более или менее убедительно демонстрировалась более высокая смертность от опухолей мозга после силиконового протезирования, но и эти данные не удалось воспроизвести впоследствии [31].

При серологическом исследовании у лиц с силиконовыми протезами выявляются циркулирующие иммунные комплексы и проколлаген-III (маркер активного фиброза). Также определяется взаимосвязь выраженности системных побочных эффектов и капсулярной контрактуры и утечки силикона [20, 24].

По другим данным, в исследованиях без специальной выборки женщин с имплантатами методом магнитно-резонансной томографии наблюдалось относительно большое количество бессимптомных недиагностированных разрывов оболочки имплантатов [32].

О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ВОЗМОЖНЫХ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ

Многие авторы рассматривают иммунную реакцию на силикон как неспецифическую и считают ее следствием взаимодействия иммунной системы с силиконом как с гидрофобной структурой [33]. Подобные предположения порождают сомнения в правомочности использования методов иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA) для детекции антисиликоновых антител; в результате на сегодняшний день нет единого общепринятого метода их определения.

Силикон обладает структурной аналогией с некоторыми компонентами основного вещества

соединительной ткани. Наряду с наличием антисиликоновых антител вторым определяющим элементом аутоиммунного процесса следует считать перекрестное появление аутоантител (АТ). Так, у экспериментальных мышей с аутоиммунными заболеваниями, возникшими после имплантации силикона, определялось значительное повышение содержания антител к двухспиральной ДНК, ревматоидных факторов (RF) и силикон-ассоциированных антител [7].

Исследования 1993 г. позволили сделать вывод, что силикон — мощный адьювант: при введении мышам бычьего альбумина с силиконовыми маслами получили более сильный иммунный ответ, чем без силикона [34]. Исследования 2015 г. дали схожий результат, только мышам вводился яичный альбумин вместе с силиконовыми маслами, и при этом иммунный ответ был равен по силе ответу второй группы мышей, которые получили яичный альбумин вместе с классическим адьювантом — гидроксидом алюминия. Кроме того, на основе данного эксперимента сделали вывод, что уровень иммунного ответа зависит от концентрации микрокапель силиконовых масел, присутствующих во вводимой смеси, и/или от количества структурно измененных белков, адсорбированных к силиконовым маслам [35].

Palmieri et al. один раз в неделю в течение месяца инъектировали 15 онкологическим пациентам с различными опухолями в разные области опухолей PDMS (силикон), смешанный с интерлейкином (ИЛ)-2. К концу лечения у 12 пациентов наблюдалось значительное уменьшение опухоли [36].

Известно, что введение силиконовых масел мышам вызывает повышение уровня IgG и активацию макрофагов. Более того, перитонеальные макрофаги этих мышей продуцируют больше ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) по сравнению с контрольной группой [37].

Имеются данные о зависимости развития аутоиммунного ответа от уровня витамина D при силиконовом протезировании. У пациенток с дефицитом витамина этот риск выше [12, 38].

Возможно, имеется предрасположенность к развитию аутоиммунных реакций на силикон. Но на сегодня мы не знаем, как определять ее у человека до операции. Поэтому поиск способов распознавания такой предрасположенности видится перспективным.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ

Множество авторов из разных стран (Wells et al., Mehmed et al., Peters et al., Solomon et al., Cohen-Tervaert et al. и др. — всего более 20 опубликованных исследований) на основании статистически значимых различий между группами пациентов

пришли к выводам, что после установки силиконовых имплантатов могут развиваться следующие симптомы: общая слабость, неврастения, миалгия, артрапалгия/артрит, утренняя скованность в суставах, когнитивные нарушения, алопеция, нарушения сна и депрессия, астения и/или лихорадка, ксеростома и ксерофталм, синдром Рейно, головные боли, тошнота, сердцебиения, диарея и потливость, кожная сыпь, отеки суставов, аллергии, аномальная чувствительность к солнечному свету и лимфаденопатии, рецидивирующие инфекции, диспноэ, ощущения покалывания, повышенная светочувствительность и охриплость голоса. Казуистически регистрировались даже симптомы рассеянного склероза [5, 39–52].

СПЕКТР И СРОКИ АУТОИММУНОПАТИЙ ПОСЛЕ СИЛИКОНОВОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Kumagai et al. в 1984 г. описали у реципиентов силиконовых имплантатов довольно широкий спектр аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, полимиозит и склеродермию у 24 человек после инъекций силикона, причем чаще всего встречалась последняя (относительный риск в 3 раза выше) [53]. В другом исследовании представлены три пациентки с силиконовыми имплантатами: у одной был выявлен ревматоидный артрит и синдром Шегрена, у другой — системная красная волчанка и у третьей — смешанное заболевание соединительной ткани [54].

В следующее десятилетие было описано свыше 60 случаев иммунопатологических заболеваний соединительной ткани у пациентов с силиконовыми имплантатами [55]. В самое крупное на сегодняшний день когортное исследование Hennekens были включены 11 800 женщин с имплантатами (самостоятельно обратившихся с выявленными аутоиммунными заболеваниями) [10]. Однако, проведя всесторонний анализ 20 эпидемиологических исследований (National Science Panel), другие авторы не смогли найти связи между имплантацией силикона и развитием аутоиммунных заболеваний у части пациенток [56].

В свою очередь, Levi Y. Et al. критикуют результаты этих исследований [57] по следующим пунктам.

Во-первых, в диагностике аутоиммунных заболеваний не участвовали квалифицированные в ревматологии и иммунологии специалисты. Во-вторых, описывались исключительно «классические» системные заболевания соединительной ткани — ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка и синдром Шегрена; но не учитывались редкие заболевания, аутоиммунопатии неревматологического характера и неспецифические симптомы неклассифицируемого аутоиммунного

расстройства. В-третьих, численность выборок часто не позволяла делать какие-либо статистически значимые выводы. И в-четвертых, многие пациенты имели слишком короткие сроки после имплантации [57]. Показано, что средний срок между имплантацией и манифестиацией аутоиммунного заболеваний составляет порядка 6 лет [58].

СИЛИКОН И СИНДРОМ ШЕНФЕЛЬДА

В 2011 г. Shoenfeld и Agmon-Levin первыми описали новый аутоиммунный воспалительный адьювант-ассоциированный синдром (ASIA, позже эпонимически названный синдромом Шенфельда) [59]. Этот синдром включает всю мозаику иммунно-ассоциированных заболеваний, стимулируемых адьювантами, у предрасположенных к ним лиц. Силиконовый имплантат молочной железы, по разным данным, также может служить источником адьювантного воздействия.

Диагноз ASIA-синдром базируется на больших и малых критериях.

Большие критерии

• Предшествующий заболеванию контакт с «внешним стимулом» (инфекция, адьювант: вакцинация, силикон).

• Типичные клинические проявления:

✓ Миалгия, миозит или мышечная слабость.

✓ Артрапалгия и/или артрит.

✓ Хроническая усталость, сон, не восстанавливающий силы, или другие нарушения сна.

✓ Неврологические симптомы (особенно связанные с демиелинизацией).

✓ Когнитивные нарушения, потеря памяти.

✓ Гипертермия, сухость во рту.

• «Удаление» пускового фактора способствует клиническому улучшению.

• Характерные изменения при биопсии пораженных органов.

Малые критерии

• Появление АТ или антител против предполагаемого адьюванта.

• Прочие клинические симптомы (синдром раздраженной кишки и др.).

• Развитие аутоиммунного заболевания (рассеянный склероз, склеродермия и др.).

Еще в 1994 г., до формирования представлений об ASIA-синдроме, когда группой ученых было обнаружено, что у женщин, перенесших имплантацию или инъекции силикона, имеются сходные с вышеперечисленными клинические симптомы, был предложен термин «адьювантная болезнь груди» [60].

В 2017 г. установлено, что симптомы адьювантной болезни груди полностью входят в большие критерии ASIA. M. Colaris et al. считают, что спектр силиконзависимых болезней остается постоянным на протяжении последних 30 лет [61].

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

В формировании индивидуальных особенностей реакции на силикон большое значение придают генетической предрасположенности к ауто-иммунным расстройствам [62, 63] и предлагают типировать пациентов по HLA для выявления склонности к аутоиммунным заболеваниям [64]. Недавно китайскими исследователями были обнаружены 5 генов (*Fes*, *Aif1*, *Gata3*, *Tlr6*, *Tlr2*), которые связаны с развитием силикон-индуцированного иммунного ответа, четыре из них были ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями в качестве маркеров. При этом *Gata3*, *Aif1* и *Tlr2* способствуют дифференциации Т-хелперов 1-го типа, которые играют важную роль в развитии аутоиммунных болезней, вследствие этого сдвига наблюдается нарушение соотношения Th1/Th2-клеток [65].

Wolfram D. et al. на основе своих исследований сделали вывод, что силиконовые имплантаты стимулируют специфический местный иммунный ответ через активацию Th1/Th17-клеток, так как вокруг имплантата были обнаружены повышенные уровни ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР-β1 и ИФН-γ. Отмечено, что супрессорная способность Treg-клеток имела обратную корреляцию со степенью проявления фиброзов [66, 67].

Титры AT, в особенности anti-H2AH2B, HPRPP, SS-A, SS-B, Scl-70, CL, PS, GM2 и NC-1, были статистически значимо повышены у женщин с силиконовыми протезами молочных желез по данным исследования 250 пациенток [68]. Исследования [69, 70] тоже показали повышенные уровни AT у женщин с грудными имплантатами. Shoenfeld et al., исследуя 208 женщин с силиконовыми имплантатами, сравнивали уровни 15 различных антител и наличие симптомов аутоиммунных болезней [71]. При этом титр антител чаще был повышен у пациенток с симптомами аутоиммунного поражения (20%), по сравнению с группой без симптомов (2–13%). В табл. 1 представлены данные о содержании AT, полученные в аналогичных исследованиях [40, 72–76]. Группами контроля всегда служили пациенты, перенесшие прочие пластические операции без силиконовых имплантатов. Обычно у пациенток после имплантации силикона уровень антител был достоверно выше, чем в группе контроля. Наиболее часто это антитела к кардиолипину и коллагену.

Вполне вероятно, что гидрофобная поверхность силикона способствует более эффективной презентации аутоантигенов за счет изменения конформации молекулы белков; далее иммунные ме-

Таблица 1

**Наличие AT в крови пациентов после силиконового протезирования
(данные взяты из разных исследований, сгруппированы по показателям) [40, 72–76]**

Показатель	С имплантатом			Контроль			95% доверительный интервал
	численность группы, п	число выявленных	%	численность группы, п	число выявленных	%	
Cardiolipin	50	0	0	49	0	0	–
	190	4	2	186	5	3	0,2–2,7
	190	10	5	186	1	1	1,2–76,2
	116	22	19	134	8	6	1,47–6,86
Collagen-I	46	12	26	45	1	2	1,59–86,59
	116	14	12	134	1	1	2,16–121,12
Collagen-II	46	7	15	45	1	2	0,88–53,44
	116	10	9	134	1	1	1,50–88,89
Collagen-IV	116	13	11	134	3	2	1,46–17,14
dsDNA	200	1	1	200	1	1	0,06–15,88
	298	0	0	298	0	0	–
GDla ganglioside	116	6	5	134	2	1	0,71–16,84
H2AH2B	116	10	9	134	1	1	1,50–88,89
HPRPP	116	20	17	134	3	2	2,35–25,26
Jo-1	298	1	0	298	1	0	–
	116	8	7	134	5	4	0,62–5,49
Microsomal	50	0	0	49	2	4	–
NC-1	116	1	1	134	1	1	0,07–18,26
Phosphatidylserine	116	6	5	134	1	1	0,85–56,74
PR3	116	2	2	134	1	1	0,21–25,12
RF	298	17	6	298	9	3	0,68–3,57
	200	9	5	200	4	2	0,70–7,19
	190	15	8	186	20	11	0,3–1,4

FUNDAMENTAL PROBLEMS OF CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY

Окончание табл. 1

Показатель	С имплантатом			Контроль			95% доверительный интервал
	численность группы, п	число выявленных	%	численность группы, п	число выявленных	%	
SCL-70	298	3	1	298	1	0	0,35–25,84
	200	0	0	200	1	1	–
	116	14	12	134	1	1	2,16–121,12
	53	11	21	28	3	11	0,59–6,38
Sm-RNP	298	0	0	298	0	0	–
	200	0	0	200	0	0	–
	116	28	24	134	5	4	2,58–16,21
	53	3	6	28	1	4	0,17–14,54
Sm	298	0	0	298	0	0	–
	200	0	0	200	0	0	–
	116	8	7	134	0	0	–
	53	5	9	28	2	7	0,27–6,38
SSA-Ro 3	298	2	1	298	2	1	0,25–8,87
	200	4	2	200	2	1	0,37–10,80
	116	9	8	134	1	1	1,34–80,84
	53	25	47	28	10	36	0,74–2,34
SSB-La 0	298	1	0	298	0	0	–
	200	1	1	200	2	1	0,05–5,47
	116	30	26	134	3	2	3,62–36,87
	53	6	11	28	1	4	0,40–25,04
ssDNA	298	13	4	298	7	2	0,79–4,38
	200	81	41	200	57	29	1,08–1,87
Thyroglobulin	50	0	0	49	3	6	–
	116	4	3	134	3	2	0,35–6,74

Примечание. dsDNA — АТ к двухцепочечной ДНК, антинуклеарные; GDla ganglioside — АТ G1a к ганглиозидам нервной ткани; H2AN2B — антитела к димеру гистонов H2a и H2b; HPRPP — антирибосомальные антитела; Jo-1 — антитела к ферменту ядерной гистидил-тРНК-синтетазы; NC-1 — антитела к NC1-компоненту базальной мембранны клубочков почек; Phosphatidylserine — антитела к фосфатидилсерину; PR3 — анти-ПР-3, антитела к сериновой протеиназе цитоплазмы нейтрофилов; RF — ревматоидные факторы, АТ к Fc-фрагментам IgG; SCL-70 — антисклеродермальные антитела к ДНК-токоизомеразе-I; Sm-RNP — антитела к рибонуклеопротеинам ядер; Sm — антинуклеарные антитела к Sm-антигену; SSA-Ro 3 — анти-SSA-антigen при синдроме Шегрена; SSB-La 0 — анти-SSB-антigen при синдроме Шегрена; ssDNA — антинуклеарные АТ к одноцепочечной ДНК.

ханизмы могут принимать такие белки за неоантитела, что, в свою очередь, запускает аутоиммунную реакцию [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально доказана и клинически подтверждена возможность стимуляции антителообразования под действием силикона, а у женщин после введения силиконовых имплантатов могут развиваться аутоиммунные и нейроэндохринные изменения у пациенток с силиконовыми

протезами в целом и в зависимости от метода протезирования в частности. Также не выяснено, имеется ли разница в реакции на силикон у пациенток, восстанавливающих молочную железу после рака, и у пациенток, прибегающих добровольно к эстетическому протезированию. В русскоязычной литературе оригинальных работ по данным вопросам практически нет. Таким образом, сегодня проблема иммунной реактивности организма в ответ на имплантацию силикона, в том числе возможное развитие ASIA-синдрома, — одна из актуальных и не до конца разрешенных в мировой иммунологии и пластической хирургии. Она нуждается в дальнейшем изучении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. National Plastic Surgery Statistics Editor. California: The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, 2009.
2. Слюсарев И. Ю. Значение особенностей морфологического строения молочных желез для эстетической маммопластики. Эстетическая и практическая хирургия. 2014; 4: 109–11. [Slyusarev I. Yu. Significance of the features of mammal glands' morphological structure for the mammoplastics. Esthetic & Plastic Surgery. 2014; 4: 109–11. (In Russian)]
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 250. [Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignancies in Russia in 2017 (incidence and mortality). M.: MNIOI imeni P. A. Gerzena — filial of NMIIC, Ministry of Health of Russia; 2017. 250.]

- sian 2017. Morbidity and mortality. Moscow: P. A. Herzen MRRI Publisher; 2017. 350. (In Russian)]
4. Daniels A. Silicone breast implant materials. Swiss Med. Wkly. 2012; 142: w13614.
 5. Contant C. M., Swaak A. J., Obdeijn A. I., van der Holt B., Tjong Joe Wai R., van Geel A. N. A prospective study on silicone breast implants and the silicone-related symptom complex. Clin. Rheumatol. 2002; 21 (3): 215–9.
 6. Uretsky B. F., O'Brien J. J., Courtiss E. H., Becker M. D. Augmentation mammoplasty associated with a severe systemic illness. Ann. Plast. Surg. 1979; 3: 445–7.
 7. Endo L. P., Edwards N. L., Longley S., Corman L. C., Panush R. S. Silicon and rheumatic diseases. Semin. Arthritis. Rheum. 1987; 17: 112–8.
 8. 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; 78: 104–14.
 9. Kessler D. A. The basis of the FDA's decision on breast implants. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1713–5.
 10. Hennekens C. H., Lee I. M., Cook N. R., Hebert P. R., Karlson E. W., LaMotte F. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. JAMA. 1996; 275: 616–21.
 11. Mastrusero D. N., Pesqueira M. J., Cobb M. W. Severe granulomatous reaction and facial ulceration occurring after subcutaneous silicone injection. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 34 (5 Pt. 1): 849–52.
 12. Rapaport M. J., Vinnik C., Zarem H. Injectable silicone: cause of facial nodules, cellulitis, ulceration, and migration. Aesthetic Plast. Surg. 1996; 20: 267–76.
 13. Teuber S. S., Ito L. K., Anderson M., Gershwin M. E. Silicone breast implant-associated scarring dystrophy of the arm. Arch. Dermatol. 1995; 131: 54–6.
 14. Marcusson J. A., Bjarnason B. Unusual skin reaction to silicone content in breast implants. Acta Derm. Venereol. 1999; 79: 136–8.
 15. Cantisani C., Cigna E., Grieco T., Miller D. M., De Gado F., Calvieri S. Allergic contact dermatitis to synthetic rubber following breast augmentation. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2007; 39: 185–8.
 16. Oprea M. L., Schnoring H., Sachweh J. S., Ott H., Biertz J., Vazquez-Jimenez J. F. Allergy to pacemaker silicone compounds: recognition and surgical management. Ann. Thorac. Surg. 2009; 87: 1275–7.
 17. Watsky K. L. Occupational allergic contact dermatitis to platinum, palladium, and gold. Contact Derm. 2007; 57: 382–3.
 18. Santucci B., Valenzano C., de Rocco M., Cristaudo A. Platinum in the environment: frequency of reactions to platinum-group elements in patients with dermatitis and urticaria. Contact Derm. 2000; 43: 333–8.
 19. Prantl L., Poppl N., Horvat N., Heine N., Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? Aesthetic Plast. Surg. 2005; 29: 510–8.
 20. Wolfram D., Oberreiter B., Mayerl C., Soelder E., Ulmer H., Piza-Katzer H. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. Immunol. Lett. 2008; 118: 96–100.
 21. Gayou R., Rudolph R. Capsular contraction around silicone mammary prostheses. Ann. Plast. Surg. 1979; 2: 62–71.
 22. Gylbert L., Asplund O., Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. Plast. Reconstr. Surg. 1990; 85: 373–7.
 23. Holmich L. R., Kjøller K., Fryzek J. P., Høier-Madsen M., Vejborg I., Conrad C. Self-reported diseases and symptoms by rupture status among unselected Danish women with cosmetic silicone breast implants. Plast. Reconstr. Surg. 2003; 111: 723–32; discussion 733–4.
 24. Prantl L., Angele P., Schreml S., Ulrich D., Poppl N., Eisenmann-Klein M. Determination of serum fibrosis indexes in patients with capsular contracture after augmentation with smooth silicone gel implants. Plast. Reconstr. Surg. 2006; 118: 224–9.
 25. Netscher D. T. Subclinical infection in breast capsules. Plast. Reconstr. Surg. 2004; 114: 818–20.
 26. Cunningham B. L., Lohk A., Gutowski K. A. Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review. Plast. Reconstr. Surg. 2000; 105: 2143–9; discussion 2150–1.
 27. Burkhardt B. R. Capsular contracture: hard breasts, soft data. Clin. Plast. Surg. 1988; 15: 521–32.
 28. Lykissa E. D., Kala S. V., Hurley J. B., Lebovitz R. M. Release of low molecular weight silicones and platinum from silicone breast implants. Anal. Chem. 1997; 69 (23): 4912–6.
 29. Kala S. V., Lykissa E. D., Neely M. W., Lieberman M. W. Low molecular weight silicones are widely distributed after a single subcutaneous injection in mice. Am. J. Pathol. 1998; 152 (3): 645–9.
 30. Brinton L. A. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. Plast. Reconstr. Surg. 2007; 120: 94S–102S.
 31. Brinton L. A., Lubin J. H., Burich M. C., Colton T., Hoover R. N. Mortality among augmentation mammoplasty patients. Epidemiology. 2001; 12: 321–6.
 32. Holmich L. R., Lipworth L., McLaughlin J. K., Friis S. Breast implant rupture and connective tissue disease: a review of the literature. Plast. Reconstr. Surg. 2007; 120: 62S–9S.
 33. White K. L. Jr., Klykken P. C. The non-specific binding of immunoglobulins to silicone implant materials: the lack of a detectable silicone specific antibody. Immunol. Invest. 1998; 27: 221–35.
 34. Naim J., Lanzafame R. J., van Oss C. J. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. Immunol. Invest. 1993; 22 (2): 151–61.
 35. Chisholm C., Nguyen B., Soucie K., Torres R., Carpenter J., Randolph T. In vivo Analysis of the Potency of Silicone Oil Microdroplets as Immunological Adjuvants in Protein Formulations. J. Pharm. Sci. 2015; 104 (11): 3681–90.
 36. Palmieri B., Saleh F., Benuzzi G., Mousa A., Shamseddine A., Al-Sebeih K. Polydimethylsiloxane: An effective immune adjuvant and slow-release cytokine medium for local cancer treatment. Journal of Carcinogenesis. 2008; 7: 5.
 37. Naim J. O., Satoh M., Buehner N. A., Ippolito K. M. L., Yoshida H., Nusz D., Kurtelawicz L., Cramer S. F., Reeves W. H. Induction of Hypergammaglobulinemia and Macrophage Activation by Silicone Gels and Oils in Female A.SW Mice. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2000; 7 (3): 366–70.
 38. Colaris M. J. L., van der Hulst R. R., Tervaert J. W. C. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of auto-antibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. Clin. Rheumatol. 2017; 36 (5): 981–93.
 39. Vermeulen R. C., Scholte H. R. Rupture of silicone gel breast implants and symptoms of pain and fatigue. J. Rheumatol. 2003; 30: 2263–7.
 40. Peters W., Keystone E., Snow K., Rubin L., Smith D. Is there a relationship between autoantibodies and silicone-gel implants? Ann. Plast. Surg. 1994; 32: 1–5; discussion 5–7.
 41. Cuellar M. L., Espinoza L. R. Silicone breast implants and connective tissue disease. J. Rheumatol. 1994; 21: 1979–80.
 42. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics. California: The American Society for Aesthetic Plastic Surgery; 2008.

FUNDAMENTAL PROBLEMS OF CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY

43. Cohen Tervaert J. W., Kappel R. M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol. Res.* 2013; 56: 293–8.
44. Shoib B. O., Patten B. M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South. Med. J.* 1996; 89 (2): 179–88.
45. Giltay E. J., Bernelot Moens H. J., Riley A. H., Tan R. G. Silicone breast prostheses and rheumatic symptoms: a retrospective follow up study. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53 (3): 194–6.
46. Englert H., Joyner E., Thompson M., Garcia H., Chambers P., Horner D., Hunt C., Makaroff J., O'Connor H., Russell N., March L. Augmentation mammoplasty and "silicone-osis". *Intern. Med. J.* 2004; 34 (12): 668–76.
47. Bridges A. J., Conley C., Wang G., Burns D. E., Vasey F. B. A clinical and immunologic evaluation of women with silicone breast implants and symptoms of rheumatic disease. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (12): 929–36.
48. Freundlich B., Altman C., Snadofri N., Greenberg M., Tomaszewski J. A profile of symptomatic patients with silicone breast implants: a Sjögren's-like syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 1994; 24: 44–53.
49. Solomon G. A clinical and laboratory profile of symptomatic women with silicone breast implants. *Semin. Arthritis Rheum.* 1994; 24: 29–37.
50. Mehmed E. P. A review of explantation in 240 symptomatic women: a description of explantation and capsulectomy with reconstruction using a periareolar technique. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 101 (5): 1364–73.
51. Wells K. E., Roberts C., Daniels S. M., Kearney R. E., Cox C. E. Psychological and rheumatic symptoms of women requesting silicone breast implant removal. *Ann. Plast. Surg.* 1995; 34 (6): 572–7.
52. Majers M. C., de Blok C. J., Niessen F. B., van der Veldt A. A., Ritt M. J., Winters H. A., Kramer M. H., Nanayakkara P. W. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth. J. Med.* 2013; 71: 534–40.
53. Kumagai Y., Shiokawa Y., Medsger T. A. Jr., Rodnan G. P. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 1–12.
54. van Nunen S. A., Gatenby P. A., Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 694–7.
55. Spiera R. F., Gibofsky A., Spiera H. Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease: an overview. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 239–45.
56. Diamond B. A. H., Kerkvliet B. S., Tugwell N. I. P., eds. *Silicone breast implants in relation to connective tissue diseases and immunologic dysfunction. A Report by a National Science Panel to Hon. Sam C. Pointer Jr., Coordinating Judge for Federal Breast Implant Multi-district Litigation.* Portland: United States District Court for the District of Oregon; 1998.
57. Levy Y., Rotman-Pikelny P., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus.* 2009; 18: 1226–32.
58. Fryzek J. P., Signorello L. B., Hakelius L., Feltelius N., Ringberg A., Blot W. J. Self-reported symptoms among women after cosmetic breastimplant and breast reduction surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 107: 206–13.
59. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA' — Autoimmune (Autoinflammatory) Syndrome induced by Adjuvant: a new syndrome to be defined. *J. Autoimmun.* 2010; Aug 12 [Epub ahead of print].
60. Shoib 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; 43 (2): 79–87.
61. 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; 65 (1): 120–8.
62. Shoenfeld Y., Gilburd B., Abu-Shakra M., Amital H., Barzilai O., Berkun Y. The mosaic of autoimmunity: prediction, auto-antibodies, and therapy in autoimmune diseases-2008. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10: 3–7; 9–13.
63. Young V. L., Nemecsek J. R., Schwartz B. D., Phelan D. L., Schorr M. W. HLA typing in women with breast implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995; 96: 1497–519; discussion 1520.
64. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* 2009; 18: 1217–25.
65. Huang X., Zhou Y., Liu W., Li H., Liang X., Jin R., Du H., He J., Chai B., Duan R., Li Q. Identification of hub genes related to silicone-induced immune response in rats. *Oncotarget.* 2017; 8 (59): 99772–83.
66. Wolfram D., Rainer C., Niederegger H., Piza H., Wick G. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J. Autoimmun.* 2004; 23 (1): 81–91.
67. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtmann C., Böck G., Mayerl C., Parson W., Almanzar G., Hasenöhrl C., Piza-Katzer H., Wick G. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129 (2): 327e–337e.
68. Bar-Meir E., Teuber S. S., Lin H. C., Alosacie I., Goddard G., Teryberry J., Barka N., Shen B., Peter J. B., Blank M. Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants. *J. Autoimmun.* 1995; 8 (2): 267–77.
69. 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.
70. Karlson E., Hankinson S. E., Liang M. H., Sanchez-Guerrero J., Colditz G. A., Rosenau B. J., Speizer F. E., Schur P. H. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study. *Am. J. Med.* 1999; 106 (1): 11–9.
71. 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: 73–7.
72. Karlson E. W., Hankinson S. E., Liang M. H., Sanchez-Guerrero J., Colditz G. A., Rosenau B. J. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study. *Am. J. Med.* 1999; 106: 11–9.
73. Breiting V. B., Hölmich L. R., Brandt B., Fryzek J. P., Wolthers M. S., Kjøller K. Long-term health status of Danish women with silicone breast implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 217–26; discussion 227–8.
74. Bar-Meir E., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. Silicone gel breast implants and connective tissue disease — a comprehensive review. *Autoimmunity.* 2003; 36: 193–7.
75. Teuber S. S., Rowley M. J., Yoshida S. H., Ansari A. A., Gershwin M. E. Anticollagen autoantibodies are found in women with silicone breast implants. *J. Autoimmun.* 1993; 6: 367–77.
76. Karlson E. W., Lee I. M., Cook N. R., Buring J. E., Hennekens C. H., Bloch K. J. Serologic evaluations of women exposed to breast implants. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1523–30.
77. Schaefer C. J., Wooley P. H. The influence of silicone implantation on murine lupus in MRL lpr/lpr mice. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 2215–21.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

Авторы внесли в работу равный вклад и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотых Валерий Геннадьевич — пластический хирург Клиники высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета, аспирант кафедры патологии СПбГУ, 199034, Россия, Санкт-Петербург, В. О. Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(981)7396963, e-mail: dr-zolotykh@yandex.ru

Акимов Олег Андреевич — врач травматолог-ортопед, ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи», 185031, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40, конт. тел.: +7(953)5457156, e-mail: akimov.oa@gmail.com

Петрачков Александр Олегович — врач хирург-маммолог Клиники высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, В. О., Кадетская линия, д. 15, конт. тел.: +7(981)1445861, e-mail: alexandrpet@yandex.ru

Хлебникова Елизавета Юрьевна — студентка медицинского факультета, лаборант-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(963)5501660, e-mail: elizavetakhlebnikova@gmail.com

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович — докт. мед. наук, профессор, декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, конт. тел.: 8(812)9566603, e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Автор, ответственный за переписку

Чурилов Леонид Павлович
e-mail: elpach@mail.ru

ACKNOWLEDGEMENT

The work is supported by grant from the Government of the Russian Federation (contract N 14.W03.31.0009 of 13.02. 2017) on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists.

Authors contributed equally into this work and report no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zolotykh Valeriy G. — M. D., Plastic surgeon of the Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University, junior research scientist of Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University, postgraduate student of the Department of Pathology of St. Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk. V. O., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(981)7396963, e-mail: dr-zolotykh@yandex.ru

Akimov O. A. — M. D., traumatologist-orthopaedist, Emergency hospital of the city Petrozavodsk, Kirova str. 40, Petrozavodsk, Russia, 185031, cont. phone: +7(953)5457156, e-mail: akimov.oa@gmail.com,

Petrachkov Aleksander O. — M. D., surgeon-mammologist of the Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University, bld. 15, Kadetskaya line, V. O., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(981)1445861, e-mail: alexandrpet@yandex.ru

Khlebnikova Elizaveta Yu. — student of medical faculty, laboratory assistant researcher, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(963)5501660, e-mail: elizavetakhlebnikova@gmail.com

Churilov Leonid P. — M. D., Ph. D. (Medicine), Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, leading research scientist at the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4, Ligovskiy av., Saint Petersburg, Russia, 191036, Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Deputy-chief of the Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Yablonkiy Pyetr K. — M. D., D. Sc. (Medicine), Full Professor, Dean of the Medical Faculty of Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, Director of the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, cont. phone: 8(812)9566603, e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Corresponding author

Churilov Leonid P.
e-mail: elpach@mail.ru