

ВЛИЯНИЕ СИЛИКОНОВОЙ МАММОПЛАСТИКИ НА ИММУНОЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН- РЕЦИПИЕНТОК

**Золотых В.Г.¹, Гвоздецкий А.Н.¹, Ким А.Я.², Лапин С.В.³,
Михайлова Л.Р.³, Старовойтова Е.М.¹, Федоткина Т.В.¹,
Чурилов Л.П.^{1,4}, Шенфельд И.^{1,5}, Яблонский П.К.^{1,4}**

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

² ООО «СМ-клиника», Москва, Россия

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

⁴ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Центр аутоиммунных заболеваний имени П. Заблудовича, Медицинский центр Шеба, Тель-Хашомер, Израиль

Резюме. Статья посвящена изучению раннего влияния силиконовых имплантатов молочных желез на развитие аутоиммунных реакций и динамику уровня пролактина и тиреоидных гормонов у женщин после маммопластики. На сегодня данный вопрос остается актуальным по ряду причин: в мире установлено более 20 миллионов пар имплантатов и число имплантаций непрерывно растет. Несмотря на относительную безопасность силиконовых эндопротезов, периодически те или иные из них попадают под запрет регулирующих организаций различных стран. При этом в научной литературе растет число публикаций как о наличии, так и об отсутствии неблагоприятных последствий их использования. Наличие силиконовых имплантатов некоторые авторы ассоциируют с риском развития аутоиммунных заболеваний, заболеваний соединительной ткани и даже онкологических заболеваний. С другой стороны, в научных журналах преобладают публикации о безопасной эксплуатации таких медицинских изделий пациентками. Данные противоречия, накопившиеся за последние годы, и послужили основанием для выполнения нашего исследования. В рамках его реализации с сентября 2018-го по ноябрь 2019-го у 27 пациенток до, через 3 и 6 месяцев после эстетических и реконструктивных маммопластик в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа были изучены уровни аутоантител к десяти антигенам, а также содержание пролактина и тиреоидных гормонов. В результате проведенного исследования нами и обработки полученных данных было установлено, что у 5 из 27 пациенток после маммопластики наблюдалось изменение спектра и напряженности аутоиммунитета – концентрации аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину и аутоантител к кардиолипину класса IgM превысили уровень нормы в 3 и 6 месяцев. Кроме того, после

Адрес для переписки:

Золотых Валерий Геннадьевич
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7-9, пом. 1043-1046.
Тел.: 8 (981) 739-69-63.
E-mail: dr-zolotikh@yandex.ru

Address for correspondence:

Zolotikh Valeriy G.
St. Petersburg State University
199034, Russian Federation, St. Petersburg,
Universitetskaya emb., 7-9, rooms 1043-1046.
Phone: 7 (981) 739-69-63.
E-mail: dr-zolotikh@yandex.ru

Образец цитирования:

В.Г. Золотых, А.Н. Гвоздецкий, А.Я. Ким, С.В. Лапин, Л.Р. Михайлова, Е.М. Старовойтова, Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов, И. Шенфельд, П.К. Яблонский «Влияние силиконовой маммопластики на иммуноэндокринный статус женщин-реципиенток» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 957-968.
doi: 10.15789/1563-0625-IOS-2006

© Золотых В.Г. и соавт., 2020

For citation:

V.G. Zolotikh, A.N. Gvozdetzky, A.Ya. Kim, S.V. Lapin, L.R. Mikhailova, E.M. Starovoitova, T.V. Fedotkina, L.P. Churilov, Y. Shoenfeld, P.K. Yablonsky "Influence of silicone mammaplasty on the immunoendocrine status of female recipients", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 957-968.
doi: 10.15789/1563-0625-IOS-2006

DOI: 10.15789/1563-0625-IOS-2006

операций на молочной железе к 3 месяцу происходило падение изначально высокого у реципиентов маммопластики уровня пролактина до нормального диапазона, даже если до операции он был кратно повышен. Что касается тиреоидных гормонов, то статистически значимых изменений в их динамике обнаружено не было. Повышение аутоантител к различным антигенам-мишеням после маммопластики статистически значимо положительно коррелировало между собой. Это может объясняться, например, зависимостью от адьювантного воздействия силикона, не связанного с антигенной специфичностью, но стимулирующего иммунные ответы.

Ключевые слова: маммопластика, аутоиммунитет, пролактин, силикон, аутоантитела, адьювант, аутоиммунно-воспалительный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)

INFLUENCE OF SILICONE MAMMOPLASTY ON THE IMMUNOENDOCRINE STATUS OF FEMALE RECIPIENTS

**Zolotykh V.G.^a, Gvozdetsky A.N.^a, Kim A.Ya.^b, Lapin S.V.^c,
Mikhailova L.R.^c, Starovoitova E.M.^a, Fedotkina T.V.^a, Churilov L.P.^{a, d},
Shoenfeld Y.^{a, e}, Yablonsky P.K.^{a, d}**

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

^b LLC "CM Clinic", Moscow, Russian Federation

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

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

^e P. Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Abstract. The article concerns a study of early influence of silicone breast implants on the development of autoimmune reactions and dynamics of prolactin and thyroid hormone levels in women after mammoplasty. At the present time, this issue remains relevant for several reasons: more than 20 million pairs of implants have been installed in the world and the number of their implantations is constantly growing. Despite relative safety of the silicone implants, some of them are periodically banned by regulatory bodies in various countries. At the same time, there is a growing number of controversial publications in the scientific literature, about potential adverse consequences of their use. Some authors suggest an association between the silicone implants and risk of developing autoimmune conditions, connective tissue disorders, and occasional malignancies. On the other hand, the journals are full of publications about the overall safe tolerance of such medical devices by the patients. These considerations served as a pre-requisite to our research. As part of this project, we have assayed serum levels of autoantibodies to ten antigens, as well as contents of prolactin and thyroid hormones by means of ELISA technique in 27 patients before, 3 and 6 months after aesthetic and reconstructive mammoplastics performed within a period of September 2018 to November 2019. As a result, it was found that 5 out of 27 patients exhibited changes in the autoimmunity spectrum and intensity after mammoplasty. In particular, the concentrations of autoantibodies to modified citrullinated vimentin and IgM autoantibodies to cardiolipin exceeded the normal level at 3 and 6 months. In addition, the initially high prolactin concentration in mammoplasty recipients dropped to normal ranges by 3 months after breast surgery, even after several-fold increased initial levels. As for thyroid hormones, there were no statistically significant changes in their dynamics. The increase of autoantibodies to various target antigens after mammoplasty was statistically significant and positively correlated with each other. This can be explained, for example, by dependence on the adjuvant effect of silicone, which is not associated with antigen specificity. However, it may generally stimulate the immune responses.

Keywords: mammoplasty, autoimmunity, prolactin, silicone, autoantibodies, adjuvant, autoimmune-autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)

Работа поддержана грантом Правительства РФ (для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных учреждениях высшего образования, научных учреждениях государственных академий наук и государственных научных центрах Российской Федерации), договор № 14.W03.31.00009 от 13.02.2017 г.

Введение

В мире на сегодняшний день установлено более 20 миллионов пар имплантатов молочной железы. В 2018 году было выполнено 1 862 506 операций, направленных на увеличение молочных желез имплантатами, прирост по сравнению с 2014 годом составил 27,6% [15]. При этом тенденция к росту числа имплантаций непостоянна. С начала 1960-х годов силикон считался инертным и безопасным медицинским материалом, что содействовало бурному нарастанию практики его применения. Но после эпидемиологических исследований в начале 1990-х годов силиконовые грудные имплантаты были запрещены в США под давлением североамериканской общественности в связи с рисками для здоровья реципиентов, включая заболевания соединительной ткани и аутоиммунные болезни [16]. Более поздние эпидемиологические исследования не обнаружили статистически значимой связи между силиконовыми протезами и рисками этих заболеваний [14]. Поэтому в 2006 году в США были вновь одобрены силиконовые имплантаты от двух производителей: Allergan и Mentor.

Однако в 2011 году Y. Shoenfeld и соавт. обратили внимание на возникновение у ряда женщин, которым было выполнено протезирование молочной железы, нового адьювант-ассоциированного заболевания, индуцированного хроническим контактом с силиконом, и выдвинули концепцию существования особой нозологической формы — аутоиммунного/аутовоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА, ASIA) [2, 25].

Наконец, совсем недавно, 24 июля 2019 года, компания Allergan объявила о глобальном отзыве текстурированных грудных имплантатов и экспандеров линейки Biocell в связи с доказательствами статистически значимого увеличения риска развития анапластической крупноклеточной лимфомы, ассоциированной с имплантатами [17]. Надо отметить, что частота лимфом увеличивается при целом ряде аутоиммунных заболеваний (синдром Шегрена, тиреоидит Хасимото, аутоиммунные колиты и др.).

Такое «волнообразное» развитие событий подтверждает актуальность вопроса безопасно-

сти силиконовых имплантатов молочной железы. С одной стороны, растет число публикаций о развитии системных аутоиммунных заболеваний у женщин после имплантации содержащих силикон изделий [27], а с другой — многие авторы отрицают наличие причинно-следственной связи между силиконовой маммопластикой и аутоиммунными расстройствами [23].

В ходе самого масштабного на сегодня мультицентрового эпидемиологического исследования (99 993 женщины с силиконовыми или силиконовыми протезами) было установлено, что наличие грудных имплантатов с силиконом наполнителем увеличивает риски возникновения некоторых аутоиммунных заболеваний (в 8 раз — синдрома Шегрена, в 7 раз — склеродермии, почти в 6 раз — ревматоидного артрита), а также может ассоциироваться с повышенной частотой мертворождений (более чем в 2 раза) и меланомы (почти в 4 раза) [11]. Важно подчеркнуть, что в ряде исследований была отмечена существенная роль индивидуальной реакции реципиента на имплантаты и высказано предположение об их опосредованном иммуно-нейро-эндокринном влиянии.

Стало очевидным, что одни только эпидемиологические исследования не могут привести к окончательному выводу о влиянии силикона на реактивность организма, что и явилось основанием для выполнения настоящей работы.

Пролактин, с одной стороны, служит главным регулятором состояния молочных желез, а с другой — мощным паракринным и эндокринным стимулятором иммунитета и аутоиммунитета [24]. Известны случаи галактореи после силиконовой маммопластики, в том числе и в нашей практике [28]. Аутоиммунные болезни щитовидной железы в настоящее время являются самыми распространенными аутоиммунными заболеваниями и эндокринопатиями вообще и ведущей причиной гипотиреоза в районах, где нет йодной недостаточности [3]. Тиреоидная и пролактиновая регуляция сложно взаимодействуют, в том числе и в отношении аутоиммунитета, причем гипотиреоз способствует гиперпролактинемии и зависимым от нее аутоиммунным реакциям [10], а аутоиммунный тиреоидит, по данным некоторых авторов, может являться причиной формирования фиброзной контрактуры перимаммопластической капсулы [4]. Поэтому исследование состояния пролактиновой и тиреоидной регуляции при силиконовой маммопластике представляло особый интерес.

Материалы и методы

Было проведено контролируемое когортное проспективное нерандомизированное исследо-

вание, одобренное этическим комитетом СПбГУ (выписка из протокола №02-126 от 30.06.2017, дополнения одобрены 20.06.2018 и 17.11.2019 г.) и локальными этическими комитетами медицинских учреждений, на базе которых выполнялись операции.

В исследование были включены 27 пациенток, которым были выполнены операции на молочных железах по эстетическим (19 – первая группа) и реконструктивным (8 – вторая группа) показаниям. Все женщины включались в исследование добровольно, анонимно, подписывая информированное согласие на участие в исследовании и согласие на хранение биологического материала в лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ. Средний возраст женщин первой группы составил $30 \pm 4,5$ лет, 7 из них были курящими (36,8%). Пациентки включались в исследование и подвергались оперативному лечению с сентября 2018 по ноябрь 2019 года с последующим наблюдением до полугода. Показаниями к операции в данной группе служили микромастия, постлактационная инволюция молочных желез, эстетическая неудовлетворенность формой и объемом молочных желез. Во второй группе женщин, которые были оперированы по реконструктивным показаниям (29,6%), все были некурящими, средний возраст их составил $46 \pm 8,8$ лет, а 6 из 8 (75%) получали химиотерапию. У пациенток, включенных в исследование, был разный анамнез касательно силиконовых имплантатов. У 2 пациенток (7,4%) ранее были установлены силиконовые, наполняемые силиконом имплантаты по эстетическим соображениям; у 4 пациенток (14,8%) ранее были установлены силиконовые, наполняемые физиологическим раствором эспандеры как первый этап реконструкции молочной железы. То есть всего было прооперировано с установкой имплантатов до включения в исследование 6 пациенток (22,2%); 21 пациентка (77,8%) имплантатов на начало исследования не имела. Автором (Золотых Валерием Геннадьевичем) выполнены лично 80% всех оперативных вмешательств. Кроме того, он принимал непосредственное участие в подготовке к операциям, в послеоперационном ведении и данном исследовании у всех прооперированных пациенток.

За период наблюдения были выполнены: увеличение груди имплантатами, подтяжка молочных желез на имплантатах, замена имплантата на другой, отсроченная установка эспандера, замена эспандера на имплантат, укорочение субмаммарной складки, секторальная резекция молочной железы, санация периимплантатной полости с наложением вторичного шва, хирургическая обработка раны, наложение вторичного шва.

В контрольных точках – 0 (в день операции до вмешательства), через 3 и 6 месяцев после выполнялось взятие венозной крови для исследования количественного содержания аутоантител и гормонов. В сыворотке крови определяли аутоантитела (АТ): к модифицированному цитруллинированному виментину (СМV), кардиолипину классов IgG (CLlgG) и IgM (CLlgM), HEp-2-клеточным антигенам (HEp2), β -2-гликопротеину 1 (β 2GP1), тиреопероксидазе (ТРО), рецептору тиреотропного гормона (RTSH), тиреоглобулину (TG), аннексину V классов IgG (AVlgG) и IgM (AVlgM); а также измеряли концентрации ряда гормонов: пролактина (PL), тиреотропного гормона (TSH), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4). Измерения лабораторных параметров производили методом твердофазного иммуноферментного анализа в Ресурсном центре развития молекулярных и клеточных технологий Научного парка СПбГУ и лаборатории диагностики аутоиммунных болезней ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Статистическая обработка данных

Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого – n (%). Остальные параметры описывались средним и стандартным отклонением (M (σ)), медианой, 1-3 квартилями (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)), минимальным и максимальным значением (min - max). Корреляционный анализ проводился при помощи коэффициента корреляции Спирмена (r -статистика). Сравнение данных с нормативными значениями проводилось одновыборочным критерием Манна–Уитни (W -статистика). Гипотеза равенства распределения частот проверялась точным критерием Фишера. Для оценки динамики титров гормонов и аутоантител с учетом специфики больных использовалась бета-регрессия со смешанными эффектами (библиотека GLMMadaptive) [22]. Бета-регрессия предназначена для моделирования данных, распределенных в интервале (0;1) [12]. Для трансформации исходных данных использовалась унитизация с нулевым минимумом [26]. В качестве случайного эффекта использовались уникальные номера больных. Для оценки зависимости бинарных переменных или упорядоченных величин от независимых переменных использовалась логистическая регрессия с упорядоченным выбором [9]. Коэффициенты регрессий представлялись либо в нестандартизированном виде, либо в виде разницы контраста (b (se)). Селекция моделей осуществлялась на основе информационных критериев Акаике (AIC) и Шварца (BIC). Модели характеризовались значениями логарифма максимального правдоподобия, девиансом и степенями свободы (Akaike's "An Information Criterion", AIC; log-

likelihood, LR; degrees of freedom, df), оценивали значимость модели (p). Результат тестирования представлялся в виде коэффициента регрессии и его стандартной ошибки либо в виде их разницы в случае попарного сравнения (b (se)). Характеристика случайного эффекта и дополнительного параметра включала в себя соответствующее значение с 95%-ным доверительным интервалом. В случае множественного тестирования гипотез использовалась поправка Беньямини–Хохберга для коррекции p-значений. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты производились на языке программирования R v 3.6.1 [20].

Результаты

Среди включенных в исследование пациенток были лица с изначально присутствовавшими в сыворотке крови аутоантителами к 2-4 различным аутоантигенам, чаще всего — к бета-2-гликопротеину 1, аннексину V и аутоантигенам щитовидной железы. Поэтому серопозитивны-

ми считались только случаи превышения верхних границ интервала, свойственного здоровым индивидам, а для аутоантител к HER-2 — титры выше 1/160 [19]. Статистически оценивалась динамика каждого вида аутоантител на протяжении полугода (табл. 1).

Из таблицы видно, что в большинстве случаев титр аутоантител был стабильным или нарастающим. Статистически значимое увеличение числа серопозитивных пациенток после имплантации силикона было обнаружено для двух показателей аутоиммунитета: уровня аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (ATMCV) и аутоантител к кардиолипину класса IgM (ATCLIgM). У одной пациентки возросла концентрация ATCLIgM выше нормы к 3 месяцу и далее в срок 6 месяцев после операции. Еще у 4 пациенток повысились концентрации ATCLIgM и ATMCV к 6 месяцам после операции. Таким образом, до операции ни у кого из пациенток не было обнаружено уровней аутоантител выше нормы; после операции в сроки 3 и 6 месяцев у 5

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ ДО И ПОСЛЕ СИЛИКОНОВОЙ МАММОПЛАСТИКИ

TABLE 1. DYNAMICS OF AUTOANTIBODY LEVELS BEFORE AND AFTER SILICONE MAMMOPLASTY

Аутоантитела к антигену Autoantibodies to antigen	День операции Day of surgery (n (%))	3 месяца после 3 months after (n (%))	6 месяцев после 6 months after (n (%))	p
Аннексин V IgG (AVIgG) Annexin V IgG	2 (7,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1,000
Аннексин V IgM (AVIgM) Annexin V IgM	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1,000
Модифицированный цитруллинированный виментин (MCV) Modified citrullinated vimentin	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0,048
Кардиолипин IgG (CLIgG) Cardiolipin IgG	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0,366
Кардиолипин IgM (CLIgM) Cardiolipin IgM	0 (0,0%)	1 (3,7%)	3 (11,1%)	0,008
Ядерные антигены клеток HER-2 (HER2) Nuclear HER-2 cell antigen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0,366
β2-гликопротеин 1 (β2GP) β2-glycoprotein 1	3 (11,1%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	1,000
Рецептор ТТГ (RTSH) TSH receptor	1 (3,7%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	1,000
Тиреоглобулин (ТГ) Thyroglobulin	2 (7,4%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	1,000
Тиреопероксидаза (ТРО) Thyroid peroxidase	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—

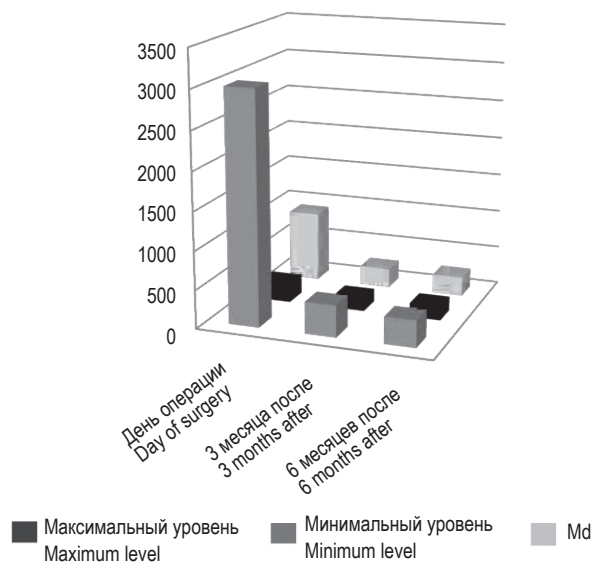


Диаграмма 1. Уровень пролактина у реципиентов силиконовой маммопластики

Diagram 1. Prolactin levels in recipients of silicone mammaplasty

пациенток из 27 (18,5%) был обнаружен подъем концентрации аутоантител выше нормы по 2 показателям. Изменения статистически значимы, как видно из последнего столбца таблицы, в обоих случаях $p < 0,05$.

На диаграмме 1 представлена динамика уровня пролактина сыворотки крови пациенток перед операцией и в сроки 3 и 6 месяцев после нее.

Пациентки перед маммопластикой имели значительно повышенный уровень пролактина – 908,8 мМЕ/л (249,0-3004,8). К 3 месяцу данный показатель понижался до нормы – 246,4 мМЕ/л (172,4-414,0) и оставался на том же уровне в 6 месяцев – 246,4 мМЕ/л (184,1-350,1). Референтные значения для их половозрастной группы составляют 108,78-557,13 мМЕ/л, при средних – от 183 до 404 мМЕ/л [5]; различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Статистически значимой зависимости этих показателей от принадлежности пациенток к группам эстетической либо реконструктивной маммопластики отмечено не было, что видно из таблицы 2. В связи с этим при дальнейшей оценке спектра и динамики аутоиммунитета пациенток эстетической и реконструктивной подгруппы не разделяли.

Как видно из таблицы, статистически значимой разницы в колебаниях уровней аутоантител в динамике при сравнении между эстетической и реконструктивной группами установлено не было: в последнем столбце везде $p > 0,05$.

Динамика концентраций отдельных аутоиммунных и гормональных параметров на протя-

жении полугода после операций силиконовой маммопластики представлена ниже на рисунке 1 (аутоантитела) и рисунке 2 (гормоны). Везде отражены медианы величин (точками) и их 95% доверительный интервал (вертикальными линиями).

Из рисунка 1 видно, что уровни аутоантител к аннексину V класса IgG повышались к 3 месяцу и снижались затем за полгода ниже дооперационного уровня. Уровни аутоантител к аннексину V класса IgM, напротив, снижались к 3 месяцу и повышались за полгода выше дооперационного уровня, то есть изменялись обратно пропорционально по отношению к IgG той же аутоспецифичности. Уровень аутоантител к тиреопероксидазе снижался к 3-му месяцу и немного повышался к полугоду после маммопластики, оставаясь ниже дооперационного. Уровень аутоантител к тиреоглобулину снижался к 3-му месяцу, но через полгода становился выше дооперационного. Уровень аутоантител к бета-2-гликопротеиду I повышался к 3-му месяцу и далее, через 6 месяцев после силиконовой маммопластики становился еще выше дооперационного. Уровень аутоантител к кардиолипину класса IgG снижался к 3-му месяцу и повышался выше исходных значений к полугоду после операции силиконовой маммопластики. Уровень аутоантител к кардиолипину класса IgM снижался к 3-му месяцу и далее становился еще ниже в срок полгода после операции. Уровень аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину повышался к 3-му месяцу после операции и далее через полгода становился еще выше дооперационного уровня. Концентрации аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (TSH) повышались к 3-му месяцу и снижались в течение полугода после вмешательства ниже дооперационного уровня, оставаясь в пределах физиологической нормы (см. рис. 1).

В целом через полгода после маммопластики было отмечено статистически значимое повышение уровней ATCL IgM и ATMCV, превысивших нормальные значения, тогда как уровень других аутоантител оставался в пределах нормальных значений.

Представленные графики наглядно демонстрируют, что уровень TSH повышался к 3-му месяцу после операции и далее снижался ниже дооперационного через полгода после нее. Уровень трийодтиронина (Т3) повышался к 3-му месяцу и далее к полугоду после операции становился еще выше, но не превышал норму. Уровень тироксина (Т4) снижался к 3-му месяцу после маммопластики, но повышался к полугоду выше дооперационного уровня, также не превышая норму. В целом уровни тиреоидных гормонов ко-

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОАНТИТЕЛ И ГОРМОНОВ В ГРУППАХ ОПЕРИРУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК (ЭСТЕТИЧЕСКИЕ/РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ)

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF AUTOANTIBODIES AND HORMONES IN GROUPS OF OPERATED PATIENTS (AESTHETIC/RECONSTRUCTIVE OPERATIONS)

Показатель Indicator	Константа Intercept (b(se), p)	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	Эстетические vs реконструктивные показания Esthetic vs reconstruction (b(se), p)
TSH	-0,07 (0,83) p = 0,932	0,08 (0,51) p = 0,880	0,05 (0,52) p = 0,928	-0,59 (0,57) p = 0,301
T3	-1,77 (0,77) p = 0,022*	0,87 (0,52) p = 0,096	0,63 (0,53) p = 0,234	0,34 (0,51) p = 0,509
T4	-0,45 (0,69) p = 0,508	0,08 (0,42) p = 0,846	-0,08 (0,42) p = 0,858	-0,05 (0,48) p = 0,919
PL	0,01 (0,87) p = 0,990	-1,35 (0,58) p = 0,021*	-1,29 (0,58) p = 0,026*	-0,38 (0,48) p = 0,429
AT.TPO	-1,58 (0,73) p = 0,031*	-1,07 (0,53) p = 0,046*	-1,03 (0,52) p = 0,049*	-0,11 (0,39) p = 0,785
AT.TSH	-0,75 (0,88) p = 0,392	0,14 (0,54) p = 0,791	0,13 (0,54) p = 0,814	0,19 (0,49) p = 0,691
AT.RTSH	-2,45 (0,95) p = 0,010**	-0,16 (0,58) p = 0,777	0,89 (0,58) p = 0,126	-0,41 (0,72) p = 0,569
AT.B2GP	-2,88 (1,01) p = 0,004**	-0,28 (0,61) p = 0,641	-0,11 (0,64) p = 0,857	0,13 (0,84) p = 0,873
AT.AVIgG	-1,25 (0,77) p = 0,104	0,10 (0,48) p = 0,829	-0,27 (0,50) p = 0,593	-0,19 (0,55) p = 0,725
AT.AVIgM	-1,51 (1,03) p = 0,144	-1,70 (0,56) p = 0,002**	-1,07 (0,57) p = 0,062	0,76 (0,57) p = 0,180
AT.MCV	-2,51 (0,85) p = 0,003**	-0,51 (0,54) p = 0,344	0,08 (0,54) p = 0,887	0,60 (0,56) p = 0,284
AT.CLlgG	-2,58 (0,86) p = 0,003**	-0,24 (0,54) p = 0,648	0,62 (0,54) p = 0,253	0,80 (0,51) p = 0,116
AT.CLlgM	-0,57 (0,70) p = 0,414	-1,95 (0,48) p < 0,001***	-1,98 (0,49) p < 0,001***	0,44 (0,42) p = 0,289

Примечание. b – коэффициент регрессии, se – стандартная ошибка коэффициента, p – вероятность ошибки первого рода, * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001.

Note. b, the regression coefficient; se, standard error of the coefficient; p, probability value; *, p < 0,05; **, p < 0,01; ***, p < 0,001.

лебались незначительно в пределах нормальных величин на протяжении всего периода наблюдения. Статистически значимых колебаний обнаружено не было.

Интерес представляла взаимосвязь иммунных и эндокринных параметров, а также особенностей анамнеза реципиентов силиконовой маммопластики. Между этими характеристиками были установлены следующие корреляции, отраженные ниже на рисунке 3 (отрицательные – тонами голубого цвета, положительные – тонами розового, причем интенсивность окраски пропорциональна силе связи) (см. 3-ю стр. обложки).

В частности, была заметна положительная корреляция уровней аутоантител между собой.

В случае повышения уровня аутоантител к тиреоглобулину оказывался повышен и уровень аутоантител класса IgG к кардиолипину. В то же время в случае повышения уровня аутоантител к бета-2-гликопротеину оказывался повышен уровень аутоантител класса IgG к аннексину V и уровень аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину. В случае повышенного уровня аутоантител класса IgM к аннексину V оказывался снижен уровень аутоантител класса IgG к кардиолипину. В случае повышенного уровня аутоантител к тиреопероксидазе оказывался снижен уровень аутоантител к рецептору тиреотропного гормона, но был более длительным стаж курения. В случае повышения уровня

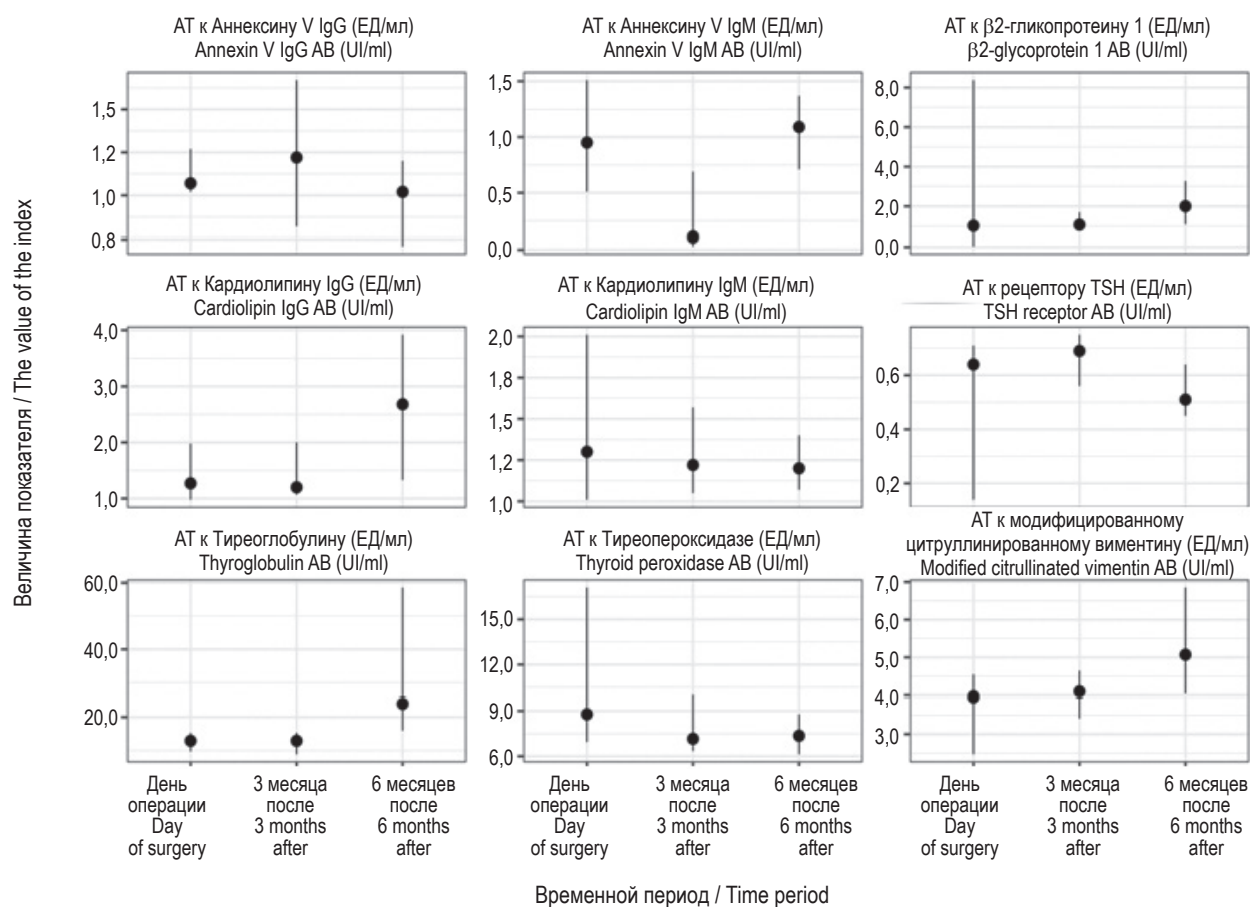


Рисунок 1. Динамика концентраций аутоантител до и в течение полугода после силиконовой маммопластики
Примечание. Точки – медианы величин, вертикальные линии – их 95%-ный доверительный интервал. 95% ДИ медианы считался бутстрепом. Разброс, вероятно, связан с малым количеством наблюдений.

Figure 1. Dynamics of autoantibody concentrations before and within six months after silicone mammaplasty
Note. Points are the medians of values, and vertical lines are their 95% confidence interval. 95% of the median WAS considered a bootstrap. The variation is probably due to a small number of observations.

пролактина оказывался снижен уровень аутоантител к кардиолипину класса IgM. Наконец, в случае повышения уровня тироксина оказывались снижены уровни аутоантител к аннексину IgM и модифицированному цитруллинированному виментину. В случае повышения уровня Т3 оказывался снижен уровень аутоантител к кардиолипину М. В случае повышения уровня тиреотропного гормона оказывался повышен уровень аутоантител к тиреопероксидазе. На рисунке 3 (см. 3-ю стр. обложки) показаны только статистически значимые результаты.

Обсуждение

По данным Shelly S. и соавт., пролактин регулирует состояние молочных желез, а также аутоиммунитет [24], что послужило основной нашей гипотезы о возможной послеоперационной ги-

перпролактинемии и ее роли в регуляции аутоиммунитета при силиконовом протезировании.

Однако результаты проведенного нами исследования продемонстрировали гиперпролактинемию около 908,8 мМЕ/л у большинства пациентов перед маммопластикой, в то время как через 3 и 6 месяцев после операции пролактин у них снижался до нормы – 246,4 мМЕ/л (рис. 2).

Наши данные по послеоперационному уровню пролактина согласуются данными N.D. El-Hassan [13] и Е.А. Смирновой [4], которые в похожих работах получили нормальный уровень пролактина после операции. N.D. El-Hassan и соавт., при исследовании 11 пациенток от 25 до 43 лет, через 3 месяца после операции получили нормальный уровень пролактина (11,3 нг/мл или 240,4 мМЕ/л), что полностью соответствует нашим цифрам в 3 месяца (246,4 мМЕ/л) [13]. Е.А. Смирнова и соавт., изучая 150 пациенток-

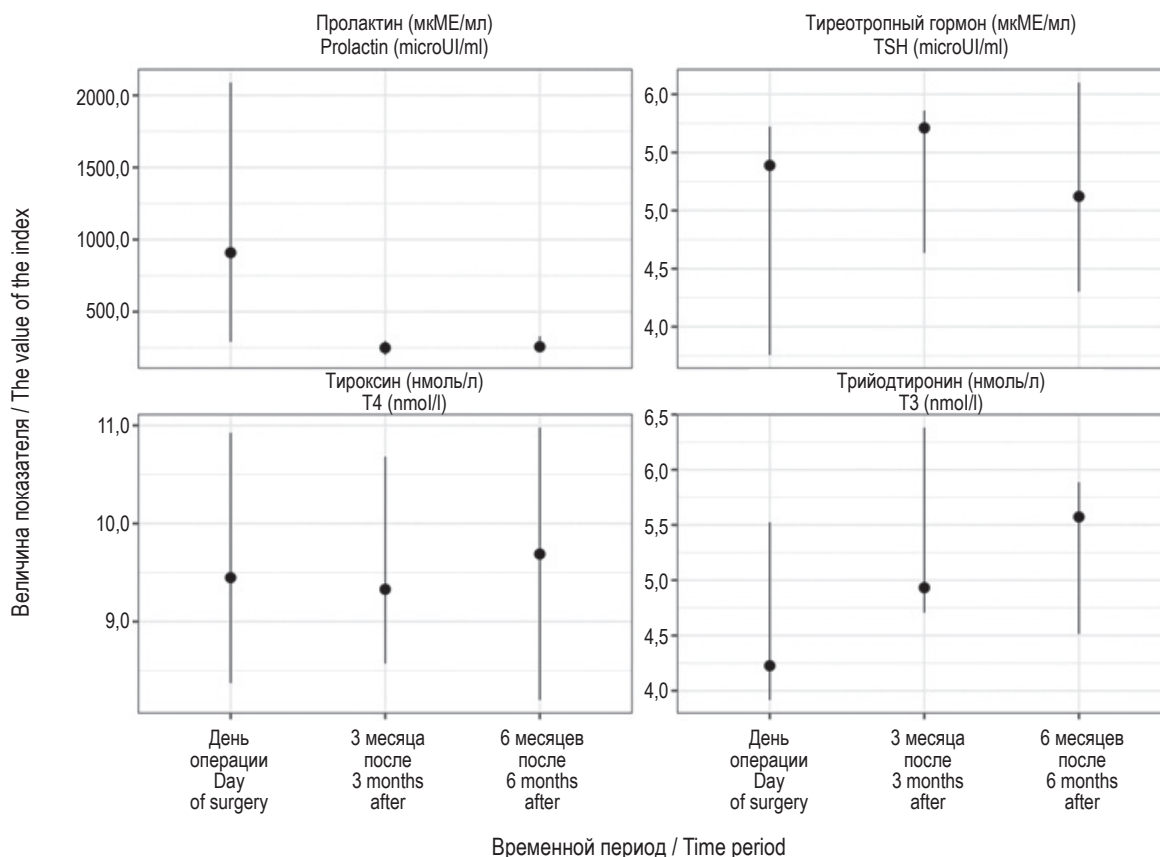


Рисунок 2. Динамика концентраций пролактина и тиреоидных гормонов до и после силиконовой маммопластики
Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Dynamics of prolactin and thyroid hormone concentrations before and after silicone mammaplasty
Note. As for Figure 1.

реципиенток эстетической маммопластики со средним возрастом $37,6 \pm 6,2$ года получили средний уровень пролактина после маммопластики 322 ± 94 мМЕ/л, что также является нормой.

В то же время нашим данным по предоперационному уровню пролактина противоречат данные тех же N.D. El-Hassan и Е.А. Смирновой, а также данные J.E. Brooks и соавт. [7]. N.E. El-Hassan и соавт. получили нормальные уровни пролактина до операции (17,5 нг/мл или 372,3 мМЕ/л) в схожих исследованиях. Е.А. Смирнова и соавт. получили средний уровень пролактина до маммопластики 453 ± 199 мМЕ/л, что является также нормой. Brooks и соавт., на примере 48 женщин (средний возраст 47,4 года), не получили повышения пролактина перед плановыми операциями (208 мМЕ/л), а также и связи балльной оценки уровня стресса по опроснику с уровнем пролактина крови.

В нашем случае причиной предоперационной гиперпролактинемии у пациенток силиконовой маммопластики, которые в течение значительно-

го времени были озабочены видом и состоянием своих молочных желез, стремясь их восстановить после утраты или увеличить, мы видим психогенный фактор и стресс в связи с процедурами и предоперационным осмотром области операции (фотографирование, разметка, пальпация). Существование же феномена психогенной (стрессогенной) гиперпролактинемии было доказано ранее [6, 13]. Кроме того, мы не получили корреляционных связей между уровнем пролактина после операции и уровнями аутоантител, кроме отрицательной связи с уровнем аутоантител к кардиолипину М. Таким образом, и в нашем исследовании, и в исследованиях других авторов наличие силиконового имплантата молочных желез не стимулировало у пациенток выработки пролактина. Это значит, что наша рабочая гипотеза о возможной стимуляции уровня пролактина посредством силиконового имплантата с дальнейшим пролактиновым влиянием на уровни аутоантител в ходе исследования на данной выборке пациентов не подтвердилась.

Что касается динамики уровней аутоантител, то мы обнаружили статистически значимое повышение уровней АТСLIgM и АТМСV у 18,5% пациенток после операции. Учитывая отсутствие в анамнезе и катанезе возможных причин для такого повышения, кроме установки силиконовых имплантатов, это может свидетельствовать об аутоиммунном (адьювантоподобном) действии силикона у части пациенток в нашем исследовании, по крайней мере – в сроки наблюдения до полугода. Наблюдаемые нами изменения (см. табл. 1) в целом согласуются с данными С.А. Вруннер и соавт. [8]. Указанные авторы наблюдали 236 пациенток после силиконовых эстетических (средний возраст 29,5±7,9 лет) и реконструктивных маммопластик (средний возраст 42,9±8 лет). Они получили статистически значимое превышение нормы аутоантител к тиреоглобулину у 28% пациенток. В нашем исследовании их уровень вырос к 6 месяцам, но не превысил норму ни в одном случае. Также, по их данным, уровень антимицросомальных аутоантител (антител к тиропероксидазе) у 14,2% пациенток был выше нормы. У нас же их значения находились ниже уровня нормы до операции и снизились в динамике к 6 месяцам. Такую разницу в полученных данных мы объясняем более ранними сроками контроля в нашем исследовании – 3 и 6 месяцев, а также отсутствием у наших пациенток фиброзной капсулярной контрактуры вокруг имплантатов. У С.А. Вруннер и соавт. сроки наблюдения составили в подавляющем большинстве 1 год и более; а все пациентки, включенные в исследование, имели фиброзную контрактуру периимпантатной капсулы разной степени тяжести. Тем не менее по результатам нашего исследования и данным других авторов, именно уровни аутоантител пациенток до и после пластики молочной железы силиконовыми имплантатами могут служить признаком активизации аутоиммунных процессов в сроки от 3-х месяцев после силиконовой маммопластики.

Повышение аутоиммунитета к различным антигенам-мишеням после маммопластики, по

нашим данным, статистически значимо положительно коррелировало между собой. Это может объясняться зависимостью от общего, не связанного с антигенной специфичностью силикона, воздействия, стимулирующего иммунные ответы (например, антиген-неспецифичного адьювантного).

Отрицательную корреляцию уровня тиреоидных гормонов и титра некоторых аутоантител можно связать с известным свойством тиреоидных гормонов ускорять апоптоз лимфоидных клонов и препятствовать продукции аутоантител, причем не только антитиреоидных, но и иной специфичности [1, 18].

В нашем исследовании уровень аутоантител к тиропероксидазе положительно коррелировал с повышением концентраций ТТГ. Это можно объяснить компенсаторным действием последнего. Такое влияние ТТГ на АТТРО описано для аутоиммунных тиропатий [21].

Заключение

Таким образом, на имеющемся клиническом материале мы не подтвердили рабочую гипотезу. Наличие силиконового имплантата молочных желез не стимулировало у пациенток выработки пролактина: перед эстетическими и реконструктивными маммопластикami в день операции имелась гиперпролактинемия, которая купировалась самостоятельно впоследствии.

Изменения в спектре и напряженности аутоиммунных реакций после силиконовой маммопластики, при неотягощенном анамнезе и катанезе пациенток, нельзя объяснить гиперпролактинемией.

Признаками активации аутоиммунных процессов после имплантации силикона служат повышающиеся уровни некоторых аутоантител, по крайней мере – в сроки от 3 месяцев после операции.

Исследование этого вопроса в более поздние сроки после операций и на большей выборке пациенток будет продолжено.

Список литературы / References

1. 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. [Baranov D.Z., Stroev Yu.I., Churilov L.P. Status of the the platelet link of hemostasis in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *Zdorovye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya* = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them, 2015, Vol. 10, no. 2, pp. 542-551. (In Russ.)]
2. Золотых В.Г., Акимов О.А., Петрачков А.О., Хлебникова Е.Ю., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Влияет ли силиконовое протезирование на иммунную систему реципиентов? // Клиническая патофизиология, 2018. № 2. С. 16-21. [Zolotykh V.G., Akimov O.A., Petrachkov A.O., Khlebnikova E.Yu., Churilov L.P.

Yablonsky P.K. Do silicone prosthetics alter the immune system of their recipients? *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology*, 2018, no. 2, pp. 16-21. (In Russ.)

3. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб: ЭЛБИ-Медкнига, 2017. 416 с. [Guide to autoimmune diseases for General practitioners. Eds: Shoenfeld Y., Meroni P.L., Churilov L.P.]. St. Petersburg: ELBI-Medkniga Publishers, 2017. 416 p.

4. Смирнова Е.А., Дорофеев А.В., Голубков Н.А., Нудельман С.В. Алгоритм обследования пациентов перед маммопластикой // Уральский медицинский журнал, 2012. Т. 96, № 4. С. 74-77. [Smirnova E.A., Dorofeev A.V., Golubkov N.A., Nudelman S.V. Algorithm of preoperative examination of breast surgery patients. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2012, Vol. 96, no. 4, pp. 74-77. (In Russ.)]

5. Хижняк О.О., Микитюк М.Р., Гогитидзе Т.Г. Возрастные нормы содержания пролактина в сыворотке крови здоровых добровольцев // Проблеми ендокринної патології, 2015. № 2. С. 76-84. [Khyzhnyak O.O., Mikityk M.R., Gogitidze T.G. Age norms of the serum prolactin level in blood of healthy volunteers. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi = Problems of Endocrine Pathology*, 2015, no. 2, pp. 76-84. (In Russ.)]

6. Assies J., Vingerhoets A.J.J.M., Poppelaars K. Psychosocial aspects of hyperprolactinemia. *Psychoneuroendocrinology*, 1992, Vol. 17, no. 6, pp. 673-679.

7. Brooks J.E., Herbert M., Walder C.P., Selby C., Jeffcoate W.J. Prolactin and stress: some endocrine correlates of pre-operative anxiety. *Clin. Endocrinol.*, 1986, Vol. 24, pp. 653-656.

8. Brunner C.A., 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, Vol. 36, no. 5, pp. 512-521.

9. Christensen R.H.B. Ordinal – regression models for ordinal data / R.H.B. Christensen. – R package version 2019.4-25.

10. Churilov L.P., Sobolevskaia P.A., Stroeve Y.I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019, Vol. 33, no. 6, 101364. doi: 10.1016/j.beem.2019.101364.

11. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C., Butler C.E., Clemens M.W. US FDA Breast Implant Postapproval Studies. Long-term outcomes in 99,993 patients. *Ann. Surg.*, 2019, Vol. 269, no. 1, pp. 30-36.

12. Cribari-Neto F., Zeileis A. Beta Regression in R. *J. Statistic. Softw.*, 2010, Vol. 34, no. 2, pp. 1-24.

13. El-Hassan N.D., Zaworski R.E., Castro A., LeMarie W.J. Serum prolactin levels following augmentation mammoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1981, Vol. 68, no. 2, pp. 215-217.

14. 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, Vol. 275, pp. 616-621.

15. ISAPSE. International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures. International Society for Aesthetic Plastic Surgery. Available at: <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-Results-2018-new.pdf> [accessed: 11.03.2020].

16. Kessler D.A. The basis of the FDA's decision on breast implants. *N. Engl. J. Med.*, 1992, Vol. 326, pp. 1713-1715.

17. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Content current as of: 07/24/2019. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma> [accessed: 11.03.2020].

18. 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, no. 4, pp. 1378-1385.

19. Poletaev A.B. The immunological homunculus (immunculus) in normal state and pathology. *Biochemistry (Moscow)*, 2002, Vol. 67, no. 5, pp. 600-608.

20. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. Available at: <https://www.R-project.org/> (Accessed: 20.01.2020).

21. Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., Churilov L.P., Ferrari S.M., Antonelli A. Hashimoto's Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019, Vol. 33, no. 6, 101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.

22. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive. 2019. Available at: <https://github.com/drizopoulos/GLMMadaptive> [accessed: 11.03.2020].

23. Sanchez-Guerrero J., Colditz G.A., Karlson E.W., Hunter D.J., Speizer F.E., Liang M.H. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N. Engl. J. Med.*, 1995, Vol. 332, no. 25, pp. 1666-1670.

24. Shelly S., Boaz M., Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2012, Vol. 11, no. 6, pp. A465-A470.

25. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 36, no. 1, pp. 4-8.

26. Walesiak M. Uogólniona miara odległości GDM w statystycznej analizie wielowymiarowej z wykorzystaniem programu R. Walesiak M., Wrocław. Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, 2016, 168 s.

27. Watad A., Rosenberg V., Tiosano S., Cohen Tervaert J.W., Yavne Y., Shoenfeld Y., Shalev V., Chodick G., Amital H. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2018, Vol. 47, no. 6, pp. 1846-1854.

28. Zolotykh V.G., Kim A.Y., Shoenfeld Y., Churilov L.P. Galactorrhoea following silicone breast implant placement. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2019, Vol. 21, no. 8, p. 523.

Авторы:

Золотых В.Г. — врач-хирург, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Гвоздецкий А.Н. — врач-психиатр, аспирант кафедры психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Ким А.Я. — врач-онколог, маммолог, ООО «СМ-клиника», Москва, Россия

Лапин С.В. — к.м.н., заведующий лабораторией аутоиммунной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Михайлова Л.Р. — магистр психологии, инженер лаборатории аутоиммунной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Старовойтова Е.М. — студентка медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Федоткина Т.В. — к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Чурилов Л.П. — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии, заместитель руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Шенфельд Йегуда — доктор медицины, академик НАН Израиля, член Королевского колледжа врачей, магистр клинических исследований, почетный профессор медицины Тель-Авивского университета, руководитель Центра аутоиммунных заболеваний имени П. Заблудовича, Медицинский центр Шеба, Тель-Хашомер, Израиль; ведущий ученый руководитель Лаборатории мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Яблонский П.К. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Zolotykh V.G., Aesthetic Surgeon, Junior Research Associate, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Gvozdetzky A.N., Psychiatrist, Postgraduate Student, Department of Psychiatry and Addiction Diseases, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Kim A.Ya., Clinical Oncologist, Mammologist, LLC "CM Clinic", Moscow, Russian Federation

Lapin S.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mikhailova L.R., M.S. (Psychology), Engineer, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Starovoitova E.M., Student, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Fedotkina T.V., PhD (Biology), Associate Professor, Leading Research Associate, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Churilov L.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Pathology, Deputy Chief, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University; Leading Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Shoenfeld Yehuda, MD, Full Member of IASH, FRCP, MACR, Professor (Emer.) of Medicine in Tel-Aviv University, Head, P. Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel; Head, Leading Scientist, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Yablonsky P.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State University; Director, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation