

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Пенин И.Н.^{1,2}, Маслянский А.Л.¹, Новикова А.Н.¹,
Иливанова Е.П.², Конради А.О.¹, Мазуров В.И.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Ленинградская областная клиническая больница»,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: md_pin@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 28.02.2016
и принята к печати 15.03.16.*

Резюме

В данной статье оценивалась взаимосвязь специфических капилляроскопических изменений с клинико-иммунологическими субтипами и эндотелиальной функцией у больных системной склеродермией. Характерные изменения капилляров были обнаружены у 98 % исследуемых с системной склеродермией. Выявлена ассоциация капилляроскопических паттернов с наличием легочной артериальной гипертензии, поражением легких и уровнем N-концевого пептида натрийуретического пептида в крови.

Ключевые слова: капилляроскопия, системная склеродермия, легочная артериальная гипертензия

Для цитирования: Пенин И.Н., Маслянский А.Л., Новикова А.Н., Иливанова Е.П., Конради А.О., Мазуров В.И. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии. Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 54–60.

FEATURES OF MICROVASCULATURE DAMAGE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Penin I.N.^{1,2}, Maslyanskiy A.L.¹, Novikova A.N.¹, Ilivanova E.P.²,
Konradi A.O.¹, Mazurov V.I.³

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint-Petersburg, Russia

² Leningrad regional clinical hospital, Saint-Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author:

Ilya N. Penin,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: md_pin@mail.ru

Received 28 February 2016 ; accepted
15 March 2016.

Abstract

In this article we evaluated the relationship of specific capillaroscopic changes with clinical and immunological subtypes and endothelial function in patients with systemic sclerosis. Characteristic changes in the capillaries were found in 98 % of subjects with systemic sclerosis. The association capillaroscopic patterns with the presence of pulmonary hypertension, lung damage and the level of N-terminal peptide natriuretic peptide in the blood was found.

Key words: capillaroscopy, systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension

For citation: Penin I.N., Maslyanskiy A.L., Novikova A.N., Ilivanova E.P., Konradi A.O., Mazurov V.I. Features of microvasculature damage in systemic sclerosis. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (2): 54–60.

Введение

Системная склеродермия (ССД) является диффузным системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, которое проявляется поражением сосудов микроциркуляторного русла и процессами усиленного фиброобразования [1]. Тот факт, что проявления синдрома Рейно за многие годы предшествует фибротическим изменениям позволяет считать поражение эндотелия первичным при данном заболевании [2–4]. Патологические изменения в сосудистом русле начинаются с активации эндотелиальных клеток (ЭК), повышенной экспрессии молекул адгезии и заканчиваются их апоптозом, капиллярным некрозом, пролиферацией интимы и окклюзией, приводящей к ишемии органов [5]. Экспрессия молекул адгезии опосредует миграцию клеток воспаления через эндотелий и может привести к дальнейшему воспалению и фиброзу в стенках сосуда. Для больных ССД доказано повышение экспрессии адгезионных молекул (растворимая межклеточная молекула адгезии-1 [sICAM-1]; растворимая

сосудистая молекула адгезии-1 [sVCAM-1]; Е-селектин) [6].

Методом, позволяющим оценить структурные изменения капиллярного русла, является капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ). Метод зарекомендовал себя в качестве информативного диагностического теста, а вопрос о взаимосвязи данных КНЛ с иммунологическими субтипами ССД и характером поражения органов мишеней остается неясным.

Некоторые авторы отводят ведущую роль в поражении сосудистой стенки цитокиновому звену иммунитета. Наличие aberrантной экспрессии IL-1-α, синтезируемого фибробластами, у больных ССД связано с локальной экспрессией IL-6, ростового фактора тромбоцитов и проколлагена. Интересно, что внутриклеточные уровни ингибитора IL-1, именуемого антагонистом рецепторов IL-1, оказались повышенными у больных ССД [7, 8]. Уровни ингибитора фактора некроза альфа (иФНО-α) в сыворотке и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов ССД были повышены, также

как в пораженной коже были обнаружены высокие титры мРНК иФНО- α [9].

Роль IL-6 в развитии фиброза до сих пор еще недостаточно четко уточнена. У больных ССД наблюдалось повышение уровня IL-6 в сыворотке, которое было ассоциировано с тяжестью поражения кожи [10–12]. Также повышенные уровни IL-6 были обнаружены в БАЛ у больных ССД. При этом на фоне проводимой терапии анти-В-клеточными препаратами уровень IL-6 достоверно снижался [13].

Эндотелиальные клетки регулируют сосудистый тонус, продуцируя вазоконстриктивные и сосудорасширяющие молекулы. Повреждение эндотелия подавляет синтез и высвобождение оксида азота (NO), что может иметь значительные последствия для структуры и функционирования сосудов. В настоящее время активно изучается роль повышения уровня асимметричного диметиларгина (АДМА) при ССД [14]. Последние исследования показывают, что повышенные уровни АДМА были обнаружены преимущественно у пациентов с диффузной формой ССД (дССД), особенно в сочетании с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), по сравнению со здоровыми группами, другими формами ССД или синдромом Рейно, что может указывать на его роль в патогенезе заболевания и также делает его потенциальным маркером дССД [15]. Взаимосвязь между патологией мелких капилляров, маркерами эндотелиальной дисфункции и изменениями по данным капилляроскопии остается малоизученной.

Целью данного исследования была оценка взаимосвязей структуры капилляроскопического паттерна с клиническими признаками, иммунологическими, серологическими маркерами воспаления и эндотелиальной функцией при системной склеродермии.

Пациенты и методы

Было обследовано 67 пациентов с системной склеродермией (3 мужчины и 64 женщины). Группа включала в себя 31 пациента с диффузной и 36 пациентов с лимитированной формой заболевания. Медиана возраста составила 50,2 лет (42,0–60,0), медиана продолжительности болезни — 7 лет (3,0–9,0). Клиническая характеристика больных ССД представлена в таблице 1.

В качестве групп сравнения использовались 9 больных (8 женщин и 1 мужчина) с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) в связи с тем, что эндотелиальная дисфункция характерна и для ИЛГ. Медиана возраста составила 52 года (35,0–60,0). Группа контроля здоровых лиц составила 17 человек (14 женщин и 3 мужчин), медиана возраста — 26 лет (25,0–33,0).

Помимо стандартного обследования, были определены концентрации цитокинов и хемокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1 (MCAF), TNF- α , гомоцистеина, асимметричного диметиларгина (АДМА) с использованием «xMAP» (17-плексной) технологии на анализаторе «BioPlex-200» (Bio-Rad, USA).

Антинуклеарный фактор (АНФ) выявлялся методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата эпителиоидной клеточной линии аденокарциномы гортани человека Нер-2. У больных с ССД определялась панель антител к рекомбинантным антигенам: Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, фибрилларин, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, Ro-52 методом лайн-блоттинга (Euroimmun, Германия).

Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции измерялась в образцах сыворотки, которые были получены путем стандартной процедуры венопункции, с использованием вакуумных систем типа «Vacutainer» (Германия), натошак в утренние часы. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут при 2000g, полученную сыворотку аликвотировали в пластиковые пробирки типа «Эппендорф» и хранили до момента проведения исследования при –25°C.

Определение концентрации эндотелина 1-21 в сыворотке крови проводилась методом ИФА с помощью коммерческой тест системы производства компании «Biomedica Medizinprodukte GmbH» (Австрия).

Определение содержания молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1) было проведено с использованием коммерческой тест системы «Bender MedSystems» (Австрия) методом ИФА.

Для оценки концентрации растворимой межклеточной молекулы адгезии -1 (sICAM) был использован метод ИФА, проведенный на коммерческих тест-системах производства «Bender MedSystems», (Австрия).

Показатели липидного спектра, высокочувствительного С-реактивного белка были определены с использованием автоматического анализатора АВОТТ, (США) и набора реактивов АВОТТ.

ЭХОКГ с определением диастолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка, давления в ЛА проводилась на аппарате «Vivid 7» (США). Давление в ЛА было исследовано скрининговым методом.

Мультиспиральная компьютерная томография легких проводилась на аппарате Somatom Definition (128 срезов, Siemens).

Оценка функции легких проводилась с помощью спирометрии аппаратом «Охусон Pro» (Германия). Определялась жизненная емкость легких (ЖЕЛ),

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ССД

Показатели	N, % от общего количества
Клиническая форма:	
Диффузная (дССД)	31 (46,31)
Лимитированная (лССД)	36 (53,69)
Вариант течения:	
Острое	1 (1,5)
Подострое	13 (19,5)
Хроническое	53 (79)
Основные органые поражения:	
Интерстициальное поражение легких	57 (85)
Поражение сердца (диастолическая дисфункция, нарушения ритма)	53 (79,1)
Поражение почек	14 (20,89)
Кальцинаты	22 (32,83)
Телеангиозктазии	36 (53,73)
Поражение ЖКТ	50 (74,62)
Артриты (артралгии)	25 (86,56)
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	90.4 [75.6–106.8]
Давление в ЛА по данным ЭХОКГ, (Me Ir — 25 -75), мм.рт.ст.	35 [26.0–40.0]
Поражение кожи (счет Роднана), (Me Ir — 25 -75), баллы	16 [9.0–22.0]
Индекс активности Валентини (Me Ir — 25 -75), баллы	3,5 [2.5–4.5]

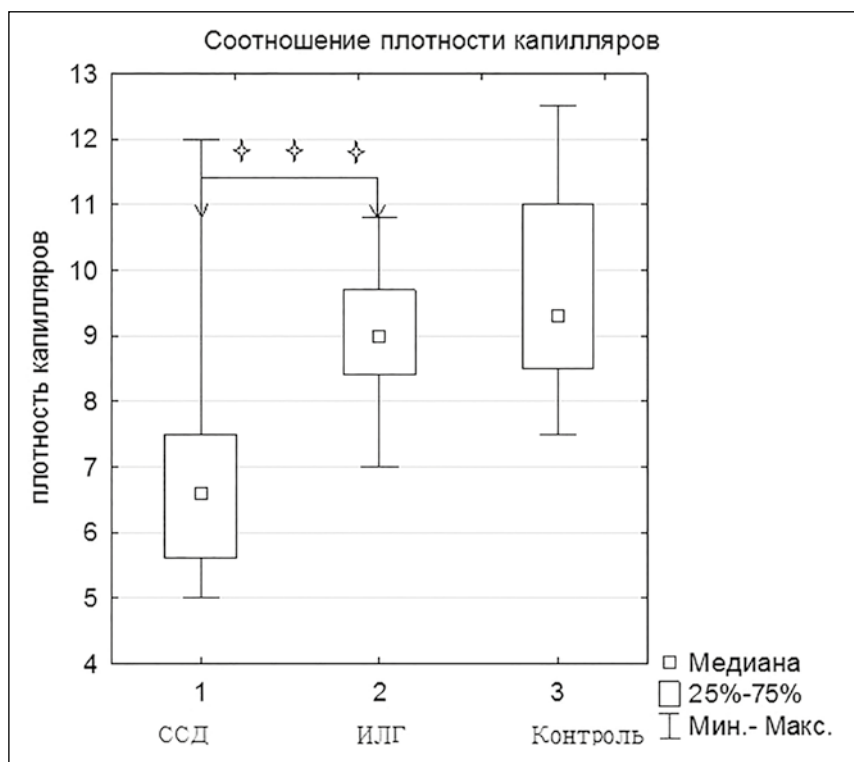
Примечание: ССД — системная склеродермия; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; MDRD — Modification of Diet in Renal Disease Study; ЛА — легочная артерия; ЭХОКГ — эхокардиография.

форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду форсированного выдоха (ОФВ1), индекс Тиффно, пиковая объемная скорость (ПОС) и мгновенные объемные скорости (МОС).

Капилляроскопия ногтевого ложа проводилась на цифровом микроскопе «DigiMicro Lab 5.0» (Германия). Суть метода состояла в визуализации эпидермиса ногтевого ложа после аппликации капли иммерсионного масла. Капилляры дистального ряда ногтевого ложа определялись по всей длине и проявлялись как красные петли в форме шпильки (состоя-

щие из приводящей ветви, переходной (или апикальный) ветви, и отводящей ветви), которые соответствуют оси пальца. Производилась качественная оценка поражения микроциркуляторного русла выявлением различных параметров склеродермического паттерна (расширение капилляров, «потеря» капилляров, микрогеморрагии и разветвление капилляров). Выделялось три основных паттерна — «ранний», «активный» и «поздний», а также полуколичественная оценка плотности капилляров и их альтераций на 1 мм² просматриваемого ногтевого ложа, согласно рекомендациям LeRoy и Medsger [16].

Рисунок 1.



Примечание: ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия

Результаты

При проведении капилляроскопии ногтевого ложа в обследуемых группах (пациенты с ССД, группа контроля и сравнения) ССД-специфические изменения капиллярного русла были выявлены только в группе больных системной склеродермией. В группах контроля и сравнения выявлялись единичные морфологические изменения капилляров (гигантские капилляры, скрученные, извилистые капилляры), которые рассматривались как вариант нормы. При сравнении капилляров у пациентов ССД с группами сравнения и контроля, было выявлено снижение плотности капилляров в группе больных ССД ($p = 0,000003$).

Методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) у больных с ССД было выявлено положительное соотношение между разветвлением капилляров с поражением легких по типу «сотового легкого» ($R = 0,31$, $p = 0,02$), а также расширением капилляров и фракцией выброса по Симпсону ($R = 0,31$, $p = 0,01$). Плотность капиллярной сети отрицательно ассоциировалась с наличием у пациентов ЛАГ ($R = -0,3$, $p = 0,013$) и положительно — с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) ($R = 0,44$, $p = 0,01$).

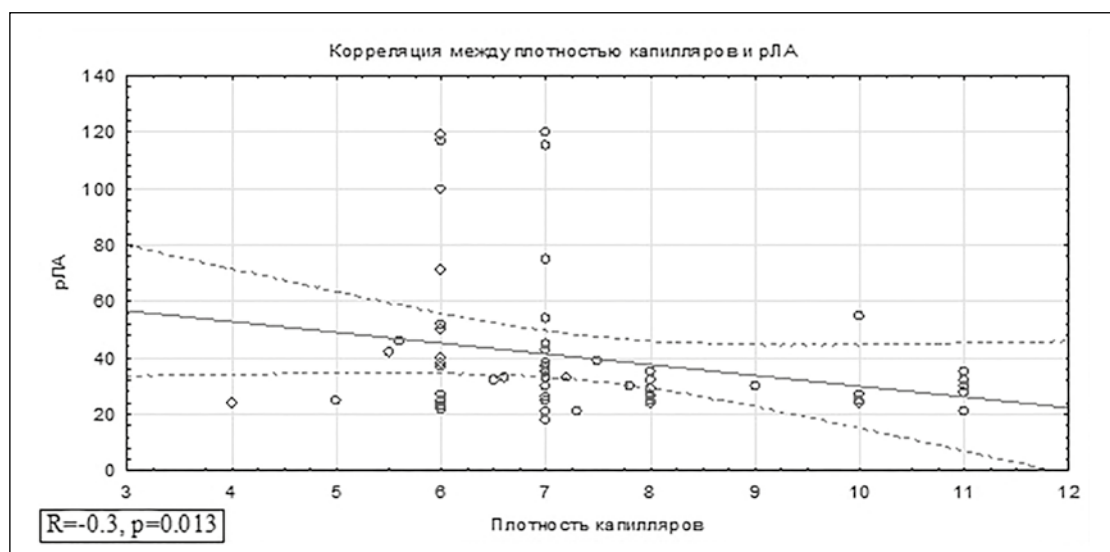
Среди лабораторных показателей была выявлена положительная ассоциация между расширением капилляров и уровнем гемоглобина ($R = 0,29$, $p = 0,02$).

Отрицательная ассоциация между расширением капилляров и уровнем N-концевого пептида натрий-уретического гормона (NT-proBNP) ($R = -0,31$, $p = 0,04$), разветвлением капилляров и концентрацией фибриногена ($R = -0,3$, $p = 0,02$).

При анализе серологического спектра ССД-специфичных аутоантител обнаружена положительная ассоциация между разветвлением капилляров и антителами к Th/To ($R = 0,52$, $p < 0,000006$), Ku ($R = 0,3$, $p < 0,02$) и отрицательная к антителам Scl-70 ($R = -0,23$, $p < 0,04$). Выявлена положительная ассоциация между наличием склеродактилии ($R = 0,3$, $p < 0,02$) и дигитальных язв ($R = 0,28$, $p = 0,02$) и «поздним» склеродермическим паттерном. По данным корреляции с иммунологическими маркерами и цитокинами получены следующие результаты: положительная ассоциация — расширение капилляров и уровень ADMA ($R = 0,58$, $p = 0,004$), «потеря» капилляров и уровень IL-2 ($R = 0,59$, $p = 0,0003$), IL-6 ($R = 0,59$, $p = 0,007$), IL-7 ($R = 0,59$, $p = 0,001$), IL-10 ($R = 0,59$, $p = 0,04$); отрицательная — расширение капилляров и уровень иФНО- α ($R = -0,4$, $p = 0,02$), «потеря» капилляров и уровень gmCSF ($R = -0,4$, $p = 0,001$), mcp1 ($R = -0,36$, $p = 0,004$), разветвление капилляров и уровень mcp1 ($R = -0,28$, $p = 0,02$).

Нами обнаружена отрицательная коррелятивная взаимосвязь между сниженной капиллярной плотностью и давлением в легочной артерии (рЛА) (рис. 2).

Рисунок 2.



Взаимосвязи между капилляроскопической картиной и уровнем СКФ выявлено не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании в группе больных ССД были обнаружены специфические изменения капиллярной сети (капилляроскопические паттерны), выявленные в 98 % случаев. Также имелись достоверные различия в плотности капиллярной сети у больных ССД с группой сравнения (ИЛГ) и контроля. Это подтверждает данные о высокой диагностической ценности капилляроскопии ногтевого ложа. LeRoy и Medsger предложили в 2001 г. критерии «раннего» диагноза ССД с синдромом Рейно в качестве единственного главного критерия, особенно при дССД. Эти критерии включают ССД-специфичные аутоантитела и методы обследования микроциркуляторного русла с верификацией специфичных склеродермических изменений при капилляроскопии.

При оценке взаимосвязи между структурой капиллярного русла и характером системных проявлений ССД было выявлено, что наличие более выраженных изменений («потеря», расширение капилляров) было ассоциировано с тяжелым поражением легких (наличие интерстициальных изменений, снижение ОФВ1, повышенное давление в легочной артерии, повышенный уровень гемоглобина) и уровнем NT-proBNP, который также опосредовано связан с ЛАГ.

С другой стороны, более выраженные изменения капиллярного русла ассоциировались с низкими значениями воспалительных цитокинов и острофазовых маркеров (иФНО- α , gmCSF, mcp1, фибриноген).

По нашим наблюдениям, продолжительность ранней стадии ССД различается в зависимости от клинической формы и варьируется в пределах 6 месяцев при дССД и порядка 3 лет при лССД. Анализ начальной стадии заболевания показывает различия дебюта этих двух форм заболевания и позволяет прогнозировать характер течения ССД еще до развернутого симптомокомплекса. Активация иммунного воспаления в дебюте заболевания, проявляющаяся в том числе поражением микроциркуляторного русла, обосновывает необходимость ранней иммуносупрессивной терапии. Очевидно, что лечение больных должно быть ранним и дифференцированным в зависимости от формы ССД и максимально активным при диффузной форме. Следовательно, очень важно на ранней стадии определить характер течения, возможный прогноз и выбор патогенетической терапии. Наше исследование направлено на раннюю диагностику заболевания и позволяет реализовать принцип раннего начала терапии, увеличивая тем самым его эффективность и в последующем сокращение сроков лечения.

Выводы

- Плотность капилляров у больных ССД по сравнению с группой ИЛГ и здоровыми лицами значительно снижена.
- Более выраженное нарушение структуры капилляров ассоциировалось с тяжелым поражением легких (интерстициальные изменения, снижение ОФВ1, повышенное давление в легочной артерии, более высокий уровень гемоглобина), но не было связано с поражением почек.
- Снижение уровня воспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , gmCSF, mcp1) чаще встре-

чалось при поздней стадии капиллярных нарушений, когда большую роль в патогенезе дисфункции микроциркуляторного русла играет морфологические изменения, чем повреждение эндотелия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Badesi I et al. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(3): 213-221.
2. Aghaei M et al. Endothelin-1 in systemic sclerosis. *Indian Dermatol Online J*. 2012; 3(1): 14-16.
3. Dzikowska-Bartkowiak B, Gerlicz-Kowalczyk Z, Waszczykowska E. Angiogenin and SDF-1 α serum concentration in patients with systemic sclerosis in relation to clinical status. *Arch Med Sci*. 2011; 7(1): 92-96.
4. Dor Y et al. Conditional switching of VEGF provides new insights into adult neovascularization and pro-angiogenic therapy. *EMBO J*. 2002; 21(8): 1939-1947.
5. Grassi W et al. Labial capillary microscopy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(8): 564-569.
6. Pendergrass SA et al. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One*. 2010; 5(8): e12106.
7. Denton CP et al. Scleroderma fibroblasts show increased responsiveness to endothelial cell-derived IL-1 and bFGF. *J Invest Dermatol*. 1997; 108(3): 269-274.
8. Hussein MR et al. Alterations of mononuclear inflammatory cells, CD4/CD8 $^{+}$ T cells, interleukin 1 β , and tumour necrosis factor α in the bronchoalveolar lavage fluid, peripheral blood, and skin of patients with systemic sclerosis. *J Clin Pathol*. 2005; 58(2): 178-184.
9. Verrecchia F, Mauviel A. TGF- β and TNF- α : antagonistic cytokines controlling type I collagen gene expression. *Cell Signal*. 2004; 16(8): 873-880.
10. Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. 2001; 27(2): 140-146.
11. Matsushita T et al. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol*. 2006; 33(2): 275-284.
12. Scala E et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol*. 2004; 138(3): 540-546.
13. Bosello S et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2): R54.
14. Maslyanskiy AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bezkishky EN, Shevchuk IA, Vasilieva EY, Mazurov VI, Konradi AO. Endothelial function in patients with rheumatologic diseases. Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2015;21(2):168-180. In Russian. [Маслянский А. Л., Звартау Н.Э., Колесова Е. П., Безкишский Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И., Конради А. О., Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015; 21(2): 168-180].
15. Dooley A et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(6): 676-684.
16. LeRoy EC and Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001; 28(7): 1573-1576.

Информация об авторах

Пенин Илья Николаевич — аспирант ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по специальности «ревматология», врач-ревматолог ГБУЗ «ЛОКБ»;

Маслянский Алексей Леонидович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Новикова Анна Николаевна — заведующая ревматологическим отделением ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иливанова Елена Павловна — заведующая ревматологическим отделением ГБУЗ «ЛОКБ»;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мазуров Вадим Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Author information:

Ilya N. Penin, Postgraduate Student, Rheumatology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Rheumatologist, Leningrad regional clinical hospital;

Alexey L. Maslyanskiy, PhD, Senior Researcher of Rheumatology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna N. Novikova, Head, Rheumatology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena P. Ilivanova, Head, Rheumatology Department, Leningrad regional clinical hospital;

Alexandra O. Konradi, MD, Professor, Deputy General Director for Science, Head of the Research Department of Hypertension, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vadim I. Mazurov, MD, Professor, Academician, Russian Academy of Medical Sciences, President, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.