

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ:  
РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АКТИВАТОРА  
ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ  $\alpha$   
И  $\gamma$  ТИПОВ И ТКАНЕВОГО ФАКТОРА

Ж. И. Ионова<sup>1</sup>, О. А. Беркович<sup>1</sup>, А. А. Костарева<sup>2</sup>,  
С. Н. Пчелина<sup>1</sup>, Е. Г. Сергеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург,  
Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Ионова Жанна Игоревна:  
НИИ ишемической болезни сердца  
НИИ сердечно-сосудистых заболеваний,  
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
ул. Льва Толстого, 6/8.  
E-mail: zhanna@nmed.me  
Тел: +7(812)234-34-24.

Статья поступила в редакцию  
10.03.15 и принята к печати 30.03.15.

**Резюме**

Рецепторы активаторов пролиферации пероксисом- $\alpha$  и  $\gamma$  (PPAR) представляют собой ядерные рецепторы, регулирующие различные механизмы иммунного воспаления, липидного обмена и гомеостаза глюкозы. Одним из важнейших патофизиологических путей активации PPAR является подавление экспрессии тканевого фактора. Тканевой фактор является начальным звеном коагуляции и имеет непосредственное отношение к тромбогенезу. Основным общим патогенетическим механизмом для PPAR и тканевого фактора является сигнальный путь ядерного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ). NF- $\kappa B$  представляет собой универсальный транскрипционный фактор, который контролирует экспрессию генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза. Нарушение функционирования PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$  приводит к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa B$ , который, в свою очередь, связывается с промотером гена тканевого фактора и усиливает его экспрессию.

**Ключевые слова:** PPAR, тканевой фактор, иммунное воспаление, тромбоз.

Для цитирования: Ионова Ж. И., Беркович О. А., Костарева А. А., Пчелина С. Н., Сергеева Е. Г. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом  $\alpha$  и  $\gamma$  типов и тканевого фактора. Трансляционная медицина 2015;2-3(31-32):18-22.

# PATHOGENETIC MECHANISMS OF IMMUNE INFLAMMATION OF THE VASCULAR WALL: THE ROLE OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR ALFA AND GAMMA TYPES AND TISSUE FACTOR

Z. I. Ionova<sup>1</sup>, O. A. Berkovich<sup>1</sup>, A. A. Kostareva<sup>2</sup>,  
S. N. Pchelina<sup>1</sup>, E. G. Sergeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University,  
St-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Federal Almazov North-West Research Centre,  
St-Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Ionova Zhanna Igorevna,  
Laboratory of Coronary Heart Disease of  
the Research Institute of Cardiovascular  
Diseases of the I. P. Pavlov First St-  
Petersburg State Medical University, Lva  
Tolstova street, 6/8.  
Phone: +7(812)234-34-24,  
+7(921)449 81 21  
E-mail: zhanna@nemed.me

Received 10 March 2015,  
accepted 30 March 2015.

## Abstract

Peroxisome proliferator activated receptors- $\alpha$  and  $\gamma$  (PPAR) are nuclear receptors which regulate different mechanisms of immune inflammation, lipid and glucose homeostasis. One of the most important pathophysiological pathways of PPAR activation is inhibition of tissue factor expression. Tissue factor is initial link of coagulation and directly related to thrombogenesis. The main common pathogenetic mechanism of PPAR and tissue factor is signaling pathway of nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B is a universal transcription factor which regulate expression of genes of immune inflammation, cytokine production, cell cycle and apoptosis. The disruptions of the functioning PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$  lead to activation of NF- $\kappa$ B transcription factor which binds tissue factor gene promoter and increases its expression.

**Key words:** PPAR, tissue factor, immune inflammation, thrombosis

*For citation: Ionova ZI, Berkovich OA, Kostareva AA, Pchelina SN, Sergeeva EG. Pathogenetic mechanisms of immune inflammation of the vascular wall: the role of peroxisome proliferator-activated receptor alfa and gamma types and tissue factor. Translacionnaja medicina= Translational Medicine. 2015;2-3(31-32):18-22.*

Суперсемейство рецепторов активатора пролиферации пероксисом (PPAR) представляют собой ядерные рецепторы с плейотропными функциями в области регуляции метаболизма, иммунного воспаления, функции эндотелия, дифференцировки клеток, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов [1] и включает в себя различные гены, которые кодируют три основные изоформы PPAR: PPAR- $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta/\delta$  [1].

Активация PPAR- $\alpha$  способствует подавлению различных механизмов иммунного воспаления через систему ядерного фактора  $\kappa$ - $\beta$ : продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, 8, 1- $\beta$ , интерферона  $\gamma$ , фактора некроза опухолей  $\alpha$ , VCAM-1), адгезии и миграции мононуклеаров в субэндотелий, подавлению провоспалительной активности эндотелия и продукции острофазовых белков [2]. PPAR- $\alpha$  оказывают многоуровневое

влияние на метаболизм липидов: повышают синтез липопротеинов высокой плотности, стимулируют обратный транспорт холестерина, снижают уровень триглицеридов [3–6].

Ген рецепторов активатора пролиферации  $\gamma$  включает в себя три промотера, из которых синтезируются три изоформы РНК:  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  и  $\gamma 3$  при помощи альтернативного сплайсинга экзона В. PPAR- $\gamma 1$  и PPAR- $\gamma 3$  РНК-транскрипты оба транслируются в PPAR- $\gamma 1$  белок. PPAR- $\gamma 1$  экспрессируется во многих органах и тканях, преимущественно в мышечных клетках, гепатоцитах и моноцитах, в то время как PPAR- $\gamma 2$  преимущественно в адипоцитах и стенке сосудов, в том числе в липидном ядре атеросклеротических бляшек субэндотелия [7].

PPAR- $\gamma 2$  при их активации повышают синтез белков глюкозотранспортеров 1 и 4 типов, и, следовательно, улучшают чувствительности тканей к инсулину и снижают уровень свободных жирных кислот за счет активации липопротеинлипазы на генном уровне [8]. PPAR- $\gamma 2$  регулируют следующие пути метаболизма и иммунного воспаления: ангиогенез, адипонектин, адипсин, активность интерферона- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, 8, 10, экспрессию адгезивных молекул, хемокинов и матриксных металлопротеиназ в сосудистой стенке, особенно в зонах атеросклеротического поражения [9]. Показана уникальная способность этих рецепторов влиять на сквенджер-захват липидов макрофагами [10].

Тканевой фактор является ключевым звеном внешнего пути коагуляции [11]. Он необходим для образования тромбина из протромбина. Тканевой фактор не проявляет свою прокоагулянтную активность в неповрежденной клетке [12].

При повреждении клетки в цитозоле повышается содержание ионизированного кальция, что приводит к проявлению прокоагулянтных свойств тканевого фактора [13]. Тканевой фактор участвует в инициации острых коронарных событий, запуская рост тромба и способствуя его увеличению [14].

Помимо участия во внешнем пути коагуляции крови, тканевой фактор осуществляет модуляцию иммунного воспаления, ангиогенеза, клеточной миграции и метастазирования [12, 15–17]. Такой провоспалительный цитокин, как интерлейкин 33, увеличивает экспрессию тканевого фактора в эндотелиоцитах через NF- $\kappa$ B патогенетический путь [18].

Тканевой фактор присутствует в липидном ядре атеросклеротической бляшки и в адвентиции сосудов, способствует неоваскуляризации бляшки через связывание интегринов с повышением ее ранимости [19].

Исследования последних лет показали связь иммунного воспаления с тромбозом в патогенезе атеросклероза [20]. Воспалительные механизмы вовлечены в патогенез как артериального, так и венозного тромбоза не только через такие атерогенные механизмы, как повреждение бляшки с последующим привлечением факторов коагуляции и тромбоцитов, но и напрямую через гиперактивацию тромбоцитов, повышение коагуляционной способности крови, а также формирование дисфункции эндотелия под влиянием факторов иммунного воспаления [21].

Исследование JUPITER показало, что применение розувастатина в стандартных дозировках снижало частоту возникновения венозного тромбоза на 43% [20]. Механизмами развития тромбоза, индуцированного иммунным воспалением, являются эндотелиальная дисфункция с гиперэкспрессией адгезивных молекул, активация тромбоцитов, опосредованная тканевым фактором коагуляция, гиперфибриногенемия и снижение фибринолитической активности [20].

Текущие крупные рандомизированные исследования, включая CANTOS и CIRT, уже показали положительный эффект препаратов, направленных на подавление механизмов иммунного воспаления не только в терапии атеросклероза, но и венозного тромбоза, что также подтверждает гипотезу о том, что тромбоз медируется в том числе и факторами иммунного воспаления [22].

Рецепторы активатора пролиферации пероксисом являются важнейшими ингибиторами иммунного воспаления, как было ранее показано. В экспериментальных работах показана способность PPAR- $\alpha$  активатора WY14643 к ингибции липополисахарид-активированной экспрессии тканевого фактора макрофагами [23], что еще раз подчеркивает связь механизмов иммунного воспаления и тромбогенеза.

Общим патофизиологическим путем для PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  и тканевого фактора является путь ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B представляет собой универсальный транскрипционный фактор, который контролирует экспрессию генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза [24]. NF- $\kappa$ B вовлечен в клеточный ответ на иммунное воспаление, стимуляцию окисленными липопротеинами низкой плотности, на бактериальные и вирусные антигены [25].

Семейство белков NF- $\kappa$ B включает в себя пять протеинов: NF- $\kappa$ B-1 (p50 — самая распространенная изоформа), NF- $\kappa$ B-2 (p52), Rel-A (p65), Rel-B и cRel. В состав всех белков данного семейства входит N-концевой домен Rel, обеспечивающий

формирование димеров для функциональной активации NF-κB, а также связывание данного транскрипционного фактора с ДНК в ядре клетки [24].

Известными активаторами NF-κB являются такие провоспалительные цитокины, как TNF-α, IL-1β, IL-8, а также свободные радикалы, бактериальные липополисахариды, кокаин и ионизирующая радиация [25]. IL-8, посредством сигнального пути NF-κB, активирует продукцию микроРНК фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), который, в свою очередь, является проангиогенным фактором и способствует неоваскуляризации атеросклеротической бляшки [26].

Известны два различных патофизиологических пути активации NF-κB: основной и альтернативный. Основной путь запускается микробными агентами и провоспалительными цитокинами, такими как TNF-α и IL-1β, что приводит к активации Rel-a и cRel-содержащих комплексов. Альтернативный путь активируется лимфотоксином β (цитокин из семейства TNF), CD40-лигандом, фактором активации В-клеток и рецептором активатора лиганда NF-κB, в результате чего происходит активация комплекса RelB/p52 [24].

NF-κB способствует апоптозу нейтрофилов при воспалении, но при этом пролонгирует активацию макрофагов, в связи с чем имеет важное значение в поддержании иммунного воспаления [24], в том числе, и в атеросклеротических бляшках.

PPAR-α подавляют экспрессию генов патофизиологического пути NF-κB [7]. Данный сигнальный путь активирует продукцию сосудистой клеточной адгезивной молекулы-1 (VCAM-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [27, 28]. Показана способность как фенофибрата, так и синтетического лиганда PPAR-α WY14643 подавлять индуцированную провоспалительными цитокинами продукцию VCAM-1 и TNF-α в клеточной культуре эндотелиоцитов [29]. Одновременно с этим происходит снижение продукции IL-1β и циклооксигеназы 2 типа.

PPAR-γ ингибирует индуцированную IL-1β активацию IL-8 также, как и PPAR-α, через подавление экспрессии генов NF-κB патогенетического пути. Кроме этого, посредством данного сигнального пути PPAR-γ снижает транскрипцию рецептора 1 типа к брадикинину, повышение концентрации которого ассоциируется с иммунным воспалением и сахарным диабетом [8].

Резистин представляет собой адипокин, связанный с инсулинорезистентностью. Он представляет собой связующее звено между ожирением и сахарным диабетом 2 типа, и существенно повышен при этих двух состояниях. Активация PPAR-γ способствует подавлению продукции резистина

жировой тканью, таким образом, при снижении функциональной активности PPAR-γ продукция данного адипокина усиливается.

В работе P. Calabro с соавторами в 2011 году показано, что синтез функционально активного тканевого фактора эндотелиоцитами и транскрипция микроРНК тканевого фактора может индуцирована при инкубации с резистином [30]. Кроме этого, активность тканевого фактора, индуцированная резистином, модулировалась транскрипцией NF-κB и усиливалась при помощи продуктов перекисного окисления липидов [30], в связи с чем можно судить об общности патофизиологических путей рецепторов активатора пролиферации пероксисом γ и α типов, а также тканевого фактора.

Промотерный элемент гена тканевого фактора имеет место сцепления с NF-κB. Данный сайт сцепления отвечает, прежде всего, за экспрессию тканевого фактора, индуцированную определенными факторами [31, 32].

Тканевой фактор является триггером в адгезии моноцитов в зонах атеросклеротического поражения, что осуществляется при участии NF-κB патогенетического пути [19].

В эндотелиоцитах TNF-α и фактор роста сосудистого эндотелия индуцируют экспрессию тканевого фактора через активацию протеинкиназы C по NF-κB патогенетическому пути. Моноциты, подобно эндотелиальным клеткам показывают либо очень небольшой уровень, либо же полное отсутствие базальной экспрессии тканевого фактора. Эго экспрессия, однако, стимулируется эндотоксинами, р38, ангиотензином II, С-реактивным белком и окисленными липопротеинами. Связывание транскрипционных факторов NF-κB участками промотера тканевого фактора активирует эндотоксин-индуцированную экспрессию матричной РНК тканевого фактора [16].

Таким образом, нарушение функционирования PPAR-α и PPAR-γ приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, который, в свою очередь, связывается с промотером гена тканевого фактора и усиливает его экспрессию. В этом заключается один из основных общих патофизиологических механизмов активации изучаемых ядерных рецепторов и тканевого фактора, запуск которого приводит к активации как иммунного воспаления, так и тромбогенеза.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

## Список литературы / References

1. Grygiel-Gorniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: peroxisomal and clinical implications a review. *Nutr. J.* 2014. Vol. 13, № 17.
2. Красильникова Е. Н., Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. Клиническое и патогенетическое значение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом типа  $\alpha$  в атерогенезе. *Артериальная гипертензия* 2011, N1, стр. 18–24. [Krasil'nikova E. N., Krasil'nikova E. I., Sergeeva E. G., Berkovich O. A. Klinicheskoe i patogeneticheskoe znachenie receptorov, aktiviruemykh proliferatorami peroksisom tipa  $\alpha$  v aterogeneze. *Arterial'naja gipertenzija* 2011, N1, str. 18–24. In Russian]
3. Lee H. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and IL-8 by endothelial cells. *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. 516–521.
4. Marx N. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. № 9. P. 1168–1178.
5. Mulvey C. K. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonism with fenofibrate does not suppress inflammatory responses to evoked endotoxemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2012. Vol. 1. № 4. Article ID. e002923.
6. Usuda D., Kanda T. World J. Peroxisome proliferator-activated receptor for hypertension. *Cardiol.* 2014. Vol. 6, № 8. P. 744–754.
7. Akoum S. PPAR gamma at the crossroads of health and disease: a masterchef in metabolic homeostasis. *Endocrinology and metabolic syndrome* 2014;3:1
8. Tedenbaum A., Fisman E. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention?. *Cardiovasc Diabetol.* 2012. 11: 140.
9. Красильникова Е. Н., Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Антонова Т. В. Клиническое и патогенетическое значение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом типа  $\gamma$  в атерогенезе. *Профилактическая и Клиническая Медицина*, 2010 № 3–4 (36–37), стр. 99–107. [Krasil'nikova E. N., Krasil'nikova E. I., Sergeeva E. G., Antonova T. V. Klinicheskoe i patogeneticheskoe znachenie receptorov, aktiviruemykh proliferatorami peroksisom tipa  $\gamma$  v aterogeneze. *Profilakticheskaja i Klinicheskaja Medicina*, 2010 № 3–4 (36–37), str. 99–107. In Russian]
10. Brown J. D. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. *J. D. Brown, J. Plutzky. Circulation.* 2007. Vol. 115. № 4. P. 518–533.
11. Saha D. Tissue factor and atherothrombosis. *Saha D., Sergeeva E. G., Ionova Z. I. Current Pharmaceutical Design* 2015. Vol. 21. № 9. P. 1152–1157.
12. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arteriosclero. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, № 6. P. 1015–1022.
13. Maly M., Vojacek J., Hrabos V. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and cytoadhesive molecules in patients with an acute coronary syndrome. *Physiol. Res.* 2003. Vol. 52. P. 719–728.
14. Seljeflot I., Hurlen M., Hole T., Arnesen H. Soluble tissue factor as predictor of future events in patients with acute myocardial infarction. *Tromb. Res.* 2003. Vol. 111. P. 369–372.
15. Rickles F. R., Patierno S., Fernandez P. M. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* 2003. Vol. 124, № 3. P. 58S–68S.
16. Steffel J. Lüscher T. F., Tanner F. C. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 5. P. 722–731.
17. Demetz G., Ott I. The interface between inflammation and coagulation in cardiovascular disease. *International Journal of Inflammation.* 2012. Article ID. 860301. 8 p.
18. Stojkovic S. IL-33 induces tissue factor in human endothelial cells impact on atherosclerotic plaque thrombotic potential. *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress.* 2014.
19. Mackman N., Parker J. C. Tissue factor in the myocardium. *Proceedings of the 18 Frontiers in Cardiovascular Biology Congress.* 2014.
20. Caterina R. Inflammation and Thrombosis. *Proceedings of the ESC Congress* 2015.
21. Piazza L., Ridker P. M. Is venous thromboembolism a chronic inflammatory disease? *Clinical Chemistry* 2015 Vol. 61. P. 313–316.
22. Ridker P. M. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2014. Vol. 35. P. 1782–1791.
23. Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *T. Lawrence. Harb Perspect Biol.* 2009. 1 (6) Article ID: a001651.
24. Mehra V. C., Ramgolam V. S., Bender. C. J. R. Cytokines and cardiovascular disease. *J. Leuk. Biol.* 2005. Vol. 78, № 4. P. 805–818.
25. Martin D., Galisteo R., Gutkind J. S. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NF $\kappa$ B through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex. *J. of Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, № 10. P. 6038–6042.
26. Delerive P. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ. Res.* 1999. Vol. 85. № 5. P. 394–402.
27. Delerive P. DNA binding-independent induction of Ikappa-B alpha gene transcription by PPAR-alpha. *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. № 5. P. 1029–1039.
28. Marx N. PPAR-alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation.* 1999. Vol. 99. № 24. P. 3125–3131.
29. Calabro P. Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *P. Calabro, P. Cirillo, G. Limongella [et al.]. J. Vasc. Res.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 59–66.
30. Ruf W. Phospholipid independent and dependent interactions required for tissue factor receptor and cofactor function. *W. Ruf, A. Rehemtulla, J. H. Morrissey and T. S. Edgington. The Journal of Biological Chemistry.* 1991. Vol. 266, № 4. P. 2158–2166.
31. Mackman N. *Thromb. Haemost. Regulation of the tissue factor gene.* 1997. Vol. 78, № 1. P. 747–754.

## Информация об авторах:

Ионова Жанна Игоревна, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний

Беркович Ольга Александровна, профессор кафедры терапии факультетской ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, д. м. н.

Костарева Анна Александровна, директор Института Молекулярной биологии и генетики Северо-Западного Федерального Медицинского Исследовательского Центра им. В. А. Алмазова, к. м. н.

Пчелина Софья Николаевна, заведующая лабораторией отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИИ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

Сергеева Елена Геннадьевна, профессор кафедры терапии факультетской ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, д. м. н.

## Author information:

Ionova Zhanna Igorevna, Research assistant of the Laboratory of Coronary Heart Disease of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University

Berkovich Olga Alexandrovna, Professor of Faculty Therapy Department of the I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University

Kostareva Anna Alexandrovna, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics of the North-West Federal Medical Research Center

Pchelina Sofia Nikolaevna, Director of the Laboratory of Department of Molecular Genetics and Nanobiological Technology of Research Institute of the I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University

Sergeeva Elena Gennadevna, Professor of Faculty Therapy Department of the I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University