

О.В. Синяченко
В.Я. Микукст
М.В. Ермолаева

Донецкий национальный
 медицинский университет,
 Лиман

СИНДРОМ ЭРАЗМУСА КАК КРЕМНИЙ-ИНДУЦИРОВАННАЯ ФОРМА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Ключевые слова:

склеродермия системная,
 легкие, силикоз, кварц,
 кремний.

Представлены обзор литературы и три собственных клинических наблюдения синдрома Эразмуса (СЭ) у больных системной склеродермией (ССД). Независимо от продолжительности ССД СЭ развивается у мужчин, имевших на производстве длительный профессиональный респираторный контакт с кварцем (диоксида кремния), причем эта легочная патология дебютирует практически одновременно с формированием силикоза (антракосиликоза), взаимоусугубляя друг друга, нередко на фоне предсуществующего туберкулеза легких, протекает со снижением функции дыхательного аппарата, повышением содержания кремния в волосах и крови, сопровождается активацией матриксных металлопротеиназ, дисбалансом клеточного иммунитета с нарушениями цитокиновой сети, гиперпродукцией факторов роста и рядом аутоиммунных расстройств вследствие фагоцитоза кристаллов кварца альвеолярными макрофагами и фиксацией кремния на фибробластах, что усугубляется неблагоприятной атмосферой окружающей среды по уровню вдыхаемого кремнезема в регионах проживания больных. СЭ можно считать кремний-индуцированной формой профессиональной ССД у мужчин — склеродермическим силикозом (антракосиликозом) по аналогии с синдромом Колине — Каплана у больных ревматоидным артритом.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ И КРЕМНИЙ

Системная склеродермия (системный склероз, склеродерма, ССД) относится к аутоиммунным прогрессирующим ревматическим заболеваниям с выраженными расстройствами сосудистой микроциркуляции, фиброзированием кожи и внутренних органов, нередко связанным с неблагоприятными факторами окружающей среды (Wei P. et al., 2016; Giacomelli R. et al., 2017). Экзогенное воздействие на организм высоких концентраций вдыхаемых соединений кремния (например кварца — диоксида кремния — SiO_2) является одним из факторов риска развития ССД (Rubio-Rivas M. et al., 2017), преимущественно у мужчин (McCormic Z.D. et al., 2018). Этиопатогенетическая роль SiO_2 при ССД доказана на норвежских коричневых крысах — самцах с моделированием заболевания (Al-Mogairen S.M., 2011). Сейчас стали даже выделять профессиональную форму ССД, связанную с воздействием на организм высоких концентраций во вдыхаемом воздухе SiO_2 на предприятиях горнорудной, угледобывающей, стекольно-керамической и других отраслей промышленности (Boulanger M. et al., 2015; Marie I. et al., 2018). У мужчин под воздействием SiO_2 на производстве частота возникновения ССД в 13 раз выше, чем в популяции (Troldborg A. et al., 2018).

Склеродермическая пневмопатия в виде легочного фиброза (Cakmak G. et al., 2016; Cao Z. et al., 2016), интерстициального пульмонита (Spagnolo P. et al., 2014; Launay D., 2016; Giacomelli R. et al., 2017) и гипертензии в малом круге кровообращения (Ranque B., Mouthon L., 2010; Ann Saketkoo L. et al., 2017) является одним из самых частых вариантов висцерита и основной причиной смерти больных (Bastos A.L. et al., 2016), выявляясь уже в дебюте болезни у 40% наблюдений ССД (Vera-Lastra O. et al., 2017). Такая форма заболевания, связанная с действием экзогенного SiO_2 , является прерогативой мужчин, у $4/5$ из них сопровождается пневмокониозом (силикозом), наличием в крови антитопоизомеразных антител (aScI70) и худшим прогнозом (Zielonka T.M. et al., 2010; Freire M. et al., 2015). Подчеркнем, что высокие показатели aScI70 выявляют в сыворотке крови у больных силикозом и без ССД (Hayashi H. et al., 2009).

ЧТО ТАКОЕ «СИНДРОМ ЭРАЗМУСА»?

У 1% больных ССД, как правило, носителей аллелей 0303, 0305 и 0506 HLA-DQB с интерстициальным пневмофиброзом, диагностируют «синдром Эразмуса» (СЭ) или «склеродермический силикоз», чаще у мужчин с коморбидным туберкулезом легких (в $1/3$ случаев), что закономерно сопровождается наличием антиядерных аутоантител и aScI70

в каждом втором наблюдении (Vetrichevvel T.P. et al., 2010; Wang S.J. et al., 2012; Rocha L.F. et al., 2016). На начальных этапах СЭ известны случаи развития силикоза у больных туберкулезом легких без каких бы то ни было манифестных проявлений ССД («scleroderma sine scleroderma») (Goyal A. et al., 2018). Иногда при обычном рентгенологическом исследовании и компьютерной томографии констатируется поражение медиастинальных лимфатических узлов (рис. 1), тогда как тени в легких диаметром 5–10 мм являются постоянным проявлением СЭ (рис. 2–5) (Baur X. et al., 2016).

Помимо обязательных признаков легочной патологии, СЭ клинически проявляется выраженной общей слабостью, болью в грудной клетке, суставах и области таза, повышением температуры тела в вечерние часы до средних и высоких субфебрильных цифр, периферической лимфаденопатией, дисфагией, полинейропатией, уплотненными участками кожи, отеком пальцев рук, синдромом Рейно и телеангиэктазиями (Chaouch N. et al., 2011; Ajlani H. et al., 2012; Bello S. et al., 2015). Золотым стандартом считается биопсия тканей легкого, при которой выявляют кварцевые (реже и угольные) депозиты на фоне силикозных гранулем и лимфогистиоцитарной клеточной инфильтрации (Morales-Cárdenas A. et al., 2016) (рис. 6–8). Функциональное состояние респираторной системы при СЭ наиболее надежно оценивается с помощью показателя диффузионной способности легких (Сакмак G. et al., 2016; Tashkin D.P. et al., 2016).

Выделяют две формы СЭ при ССД — с пневмосиликозом и без такового, но тогда уже у больных с четко установленным кремнийассоциированным вариантом заболевания (De Miranda A.A. et al., 2013; Ben Abdelghani K. et al., 2015). Чаще ЭС отмечают у шахтеров-угольщиков, рабочих по производству строительных кварцсодержащих материалов и добыче камней в карьерах (Bello S. et al., 2015). Иногда СЭ вообще рассматривается как ассоциированная с SiO₂ профессиональная форма легочной ССД (Boulanger M. et al., 2015).

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ЭРАЗМУСА

Первым этапом в патогенетических построениях СЭ является фагоцитоз альвеолярными макрофагами кристаллов SiO₂, что можно выявить при цитологическом исследовании бронхиально-

го лаважа (Gil K. et al., 2017). Воздействие на организм SiO₂ является предиктором формирования противоядерных, противогистоновых и противовитаминных антител 1-го типа (Chaouch N. et al., 2011; Giacomelli R. et al., 2017), а также антинейтрофильных цитоплазматических (направленных к миелопероксидазе и протеиназе-3) (Farhat S.C. et al., 2011; Makol A. et al., 2011) (рис. 9). Частицы экзогенного SiO₂ через активацию матриксных металлопротеиназ-1 и -3 усиливают синтез транскрипционных факторов для провоспалительных цитокинов и некоторых факторов роста (Lafyatis R., York M., 2009; Wei P. et al., 2016).

Ключевыми посредниками фиброгенеза при кремний-индуцированной ССД являются трансформирующий фактор роста-β и тромбоцитарный фактор роста-D, а блокируют такое действие IκB-киназа и ингибитор BMS-345541 (Charni Chaabane S. et al., 2014). Вначале происходит фиксация Si на нормальных фибробластах, вызывая профиброзную экспрессию генов *COL1A2*, *COL3A1*, *MIVIP1*, *TIMP3*, *CTGF* с изменением количественного и качественного их состава, усугубляя процессы формирования склеродермического фиброгенеза (Yang Y. et al., 2013; Murdaca G. et al., 2016). Следует отметить, что на этапах патогенеза ССД кварцевая пыль изменяет баланс клеток с рецепцией CD152 и CD279 (Rocha M.C. et al., 2012).

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ СИНДРОМА ЭРАЗМУСА

Нами наблюдались 3 мужчин с СЭ из 17 с ССД в возрасте 35; 44 и 52 лет (продолжительность заболевания составила 2; 3 года и 5 лет, а легочной патологии — соответственно 2, 3 и 4,5 года). Во всех случаях имели место склеродактилия с синдромом Рейно, дисциркуляторная энцефалопатия и поражение сердца (нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости, изменения камер и клапанного аппарата). Все обследованные были серопозитивны по ревматоидному фактору (анализатор «Olympus-AU-640», Япония») и по aSc170 в крови (иммуноблот «Euroline-Euroimmun», Германия). При рентгенографии органов грудной клетки (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) выявляли округлые узелковые затемнения размером 2–10 мм на фоне интерстициальных изменений, не противоречащие диагно-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного ССД с СЭ. Силикоз, изменение медиастинальных лимфоузлов



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки больного ССД с СЭ. Силикоз, интерстициальный пневмонит



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки больного ССД с СЭ. Силикоантракоз, легочная гипертензия

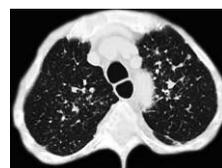


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного ССД с СЭ. Силикоз (срез 1)

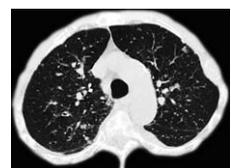


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного ССД с СЭ. Силикоз (срез 2)

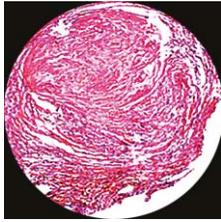


Рис. 6. Биоптат легкого больного ССД с СЭ. Силикоз, крупная силикотическая гранулема, лимфогистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 80

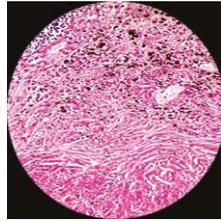


Рис. 7. Биоптат легкого больного ССД с СЭ. Антракосиликоз, силикотическая гранулема, лимфогистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

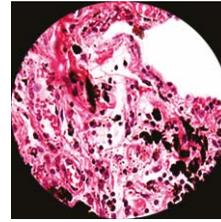


Рис. 8. Биоптат легкого больного ССД с СЭ. Антракосиликоз, силикотическая гранулема, крупные депозиты угольной пыли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

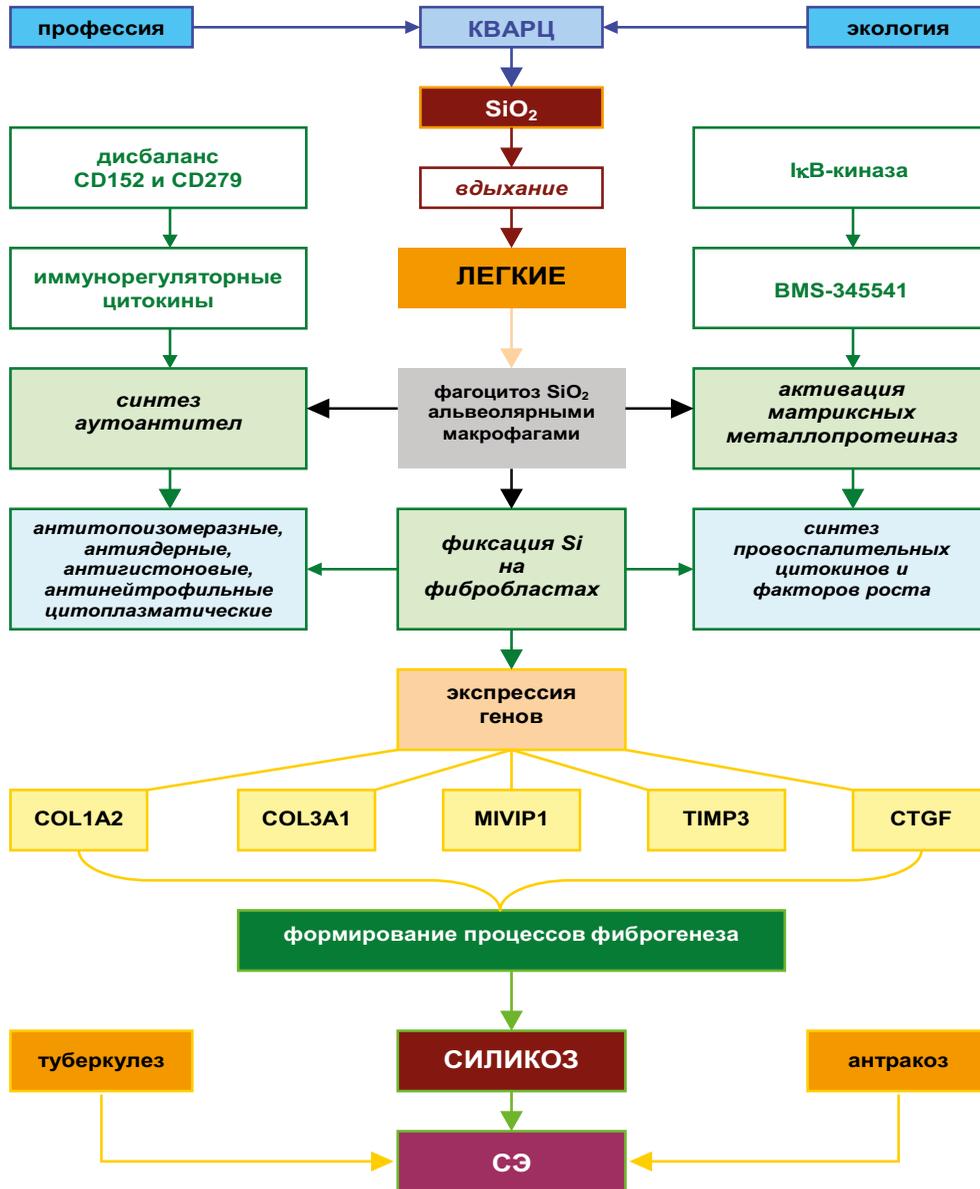


Рис. 9. Схема патогенеза СЭ

зу силикоза, всегда отмечали рестриктивный тип вентиляционных расстройств (спирограф «Master-Score-Jaeger», Германия), параметры среднего давления в легочной артерии у обследованных были почти вдвое повышены (соответственно 50; 48 и 53 ммHg (эхокардиограф «HD-11-XE-Philips», Нидерланды), а диффузионной способности лег-

ких (аппарат «Master-Screen-Body-Jaeger», Германия) у обследованных — практически вдвое снижены, составляя 5,9; 5,8 и 5,2 ммоль/мин/ммHg.

Необходимо отметить, что двое больных ранее работали проходчиками на угольной шахте (подземный стаж работы — 15 и 16 лет), а один — формовщиком литейного цеха (стаж — 22 года).

Если средние показатели загрязнения кремнеземом по Донецкой области в среднем составили $4,2 \pm 3,56$ о.е. на 100 тыс. населения, то в регионах проживания этих больных с СЭ — соответственно 5,3; 10,9 и 8,9. Уровень Si по данным атомно-абсорбционной спектрометрии («SolAAr-Mk2-MOZe» с электрографитовым атомизатором, Великобритания) в волосах составлял 59,6; 44,2 и 66,3 мкг/г, а концентрация этого микроэлемента в сыворотке крови — соответственно 500,2; 608,0 и 432,1 мкг/л. Следует подчеркнуть, что средние значения Si в волосах и их стандартные отклонения у больных ССД составили $28,1 \pm 22,49$ мкг/г, а в крови — $246,7 \pm 122,93$ мкг/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных литературы и собственных трех клинических наблюдений сделано следующее заключение, имеющее определенную практическую значимость и научную теоретическую направленность. Независимо от продолжительности ССД СЭ развивается у мужчин, имевших на производстве длительный профессиональный респираторный контакт с SiO₂, причем такая легочная патология дебютирует практически одновременно с формированием силикоза (антракосиликоза), взаимоусугубляя друг друга, нередко на фоне предсуществующего туберкулеза легких, протекает со снижением функции дыхательного аппарата, с повышением содержания Si в волосах и крови, сопровождается активацией матриксных металлопротеиназ, дисбалансом клеточного иммунитета и нарушениями цитокиновой сети, гиперпродукцией факторов роста и рядом аутоиммунных расстройств вследствие фагоцитоза кристаллов SiO₂ альвеолярными макрофагами и фиксацией Si на фибробластах, что усугубляется неблагоприятной атмосферой окружающей среды с высоким уровнем вдыхаемого кремнезема в регионах проживания больных. СЭ можно считать кремний-индуцированной формой профессиональной ССД у мужчин — склеродермическим силикозом (антракосиликозом), по аналогии с синдромом Колине — Каплана у больных ревматоидным артритом. В этой связи как не вспомнить выражение известного рентгенолога С.А. Рейнберга (1897–1966): «Нет редких болезней, есть редкие диагнозы».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Ajlani H., Meddeb N., Sahli H., Sellami S.** (2012) Erasmus syndrome: case report. *Rev. Pneumol. Clin.*, 65(1): 16–22.
- Al-Mogairen S.M.** (2011) Role of sodium silicate in induction of scleroderma-related autoantibodies in brown Norway rats through oral and subcutaneous administration. *Rheumatol. Int.*, 31(5): 611–615.
- Ann Saketkoo L., Steen V.D., Lammi M.R.** (2017) Reliance on pulmonary function tests in assessment of systemic sclerosis patients for pulmonary hypertension. *Arthritis Rheumatol.*, 69(1): 239–240.
- Bastos A.L., Corrêa R.A., Ferreira G.A.** (2016) Tomography patterns of lung disease in systemic sclerosis. *Radiol. Bras.*, 49(5): 316–321.
- Baur X., Heger M., Bohle R.M. et al.** (2016) Guideline (S2k, AWMF) of the Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin and the Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin «Diagnostics and expert opinion in the occupational disease no. 4101 silicosis (including coal worker's pneumoconiosis)». *Pneumologie*, 70(12): 782–812.
- Bello S., Rinaldi A., Trabucco S. et al.** (2015) Erasmus syndrome in a marble worker. *Reumatismo*, 67(3): 116–122.
- Ben Abdelghani K., Fazaa A., Souabni L., Zakraoui L.** (2015) Association of pulmonary silicosis and systemic sclerosis. *BMJ Case Rep.*, 27(1): 2015–2025.
- Boulanger M., Bienvenu B., Marquignon M.F. et al.** (2015) Systemic sclerosis and occupational exposures: About a case in a drill-er-powderman. *Rev. Med. Interne*, 36(8): 551–554.
- Cakmak G., Selcuk Can T., Gundogdu S. et al.** (2016) Relationship between abnormalities on high-resolution computerized tomography, pulmonary function, and bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 33(4): 349–354.
- Cao Z., Mathai S.C., Hummers L.K. et al.** (2016) Exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Pulm. Circ.*, 6(4): 545–550.
- Chaouch N., Mjid M., Zarrouk M. et al.** (2011) Erasmus' syndrome with pseudo-tumour masses. *Rev. Mal. Respir.*, 28(7): 924–927.
- Charni Chaabane S., Coomans de Brachène A., Essaghir A. et al.** (2014) PDGF-D expression is down-regulated by TGFβ in fibroblasts. *PLoS One*, 9(10): 108656.
- De Miranda A.A., Nascimento A.C., Peixoto I.L. et al.** (2013) Erasmus syndrome: silicosis and systemic sclerosis. *Rev. Bras. Reumatol.*, 53(3): 310–313.
- Farhat S.C., Silva C.A., Orione M.A. et al.** (2011) Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun. Rev.*, 11(1): 14–21.
- Freire M., Alonso M., Rivera A. et al.** (2015) Clinical peculiarities of patients with scleroderma exposed to silica: A systematic review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.*, 45(3): 294–300.
- Giacomelli R., Liakouli V., Berardicurti O. et al.** (2017) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol. Int.*, 6(1): 142–148.
- Gil K., Soja J., Zieba-Nytko E.** (2017) Morphometry of alveolar macrophages. *Folia Med. Cracov.*, 48(1–4): 15–21.
- Goyal A., Madan K., Singh N.** (2018) Erasmus syndrome with pulmonary tuberculosis. *BMJ Case Rep.*, 8(7): 201–203.
- Hayashi H., Maeda M., Murakami S. et al.** (2009) Soluble interleukin-2 receptor as an indicator of immunological disturbance found in silicosis patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 22(1): 53–62.
- Lafyatis R., York M.** (2009) Innate immunity and inflammation in systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 21(6): 617–622.
- Launay D.** (2016) A new era in the treatment of scleroderma-associated interstitial lung disease? *J. Rheumatol.*, 43(9): 1619–1621.
- Makol A., Reilly M.J., Rosenman K.D.** (2011) Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006) – a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am. J. Ind. Med.*, 54(4): 255–262.
- Marie I., Menard J.F., Duval-Modeste A.B. et al.** (2018) Association of occupational exposure with features of systemic sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 72(3): 456–464.
- McCormic Z.D., Khuder S.S., Aryal B.K. et al.** (2018) Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 83(7): 763–769.
- Morales-Cárdenas A., Pérez-Madrid C., Arias L. et al.** (2016) Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 15(11): 1094–1108.
- Murdaca G., Contatore M., Gulli R. et al.** (2016) Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 15(5): 427–432.
- Ranque B., Mouthon L.** (2010) Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 9(5): 311–318.
- Rocha L.F., Luppino Assad A.P., Marangoni R.G. et al.** (2016) Systemic sclerosis and silica exposure: a rare association in a large Brazilian cohort. *Rheumatol. Int.*, 6(5): 697–702.
- Rocha M.C., Santos L.M., Bagatin E. et al.** (2012) Genetic polymorphisms and surface expression of CTLA-4 and PD-1 on T cells of silica-exposed workers. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215(6): 562–569.

Rubio-Rivas M., Moreno R., Corbella X. (2017) Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.*, 14(1): 223–229.

Spagnolo P., Grunewald J., du Bois R.M. (2014) Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir. Med.*, 2(5): 416–428.

Tashkin D.P., Volkman E.R., Tseng C.H. et al. (2016) Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease (SSc-ILD): Results of scleroderma lung study II, 22(12): 173–179.

Troldborg A., Nielsen B.D., Kolstad H.A. et al. (2018) Silica exposure and the risk of systemic sclerosis. *Ugeskr. Laeger.*, 175(8): 501–503.

Vera-Lastra O., Saucedo-Casas C.A., Dominguez M.D. et al. (2017) Systemic sclerosis sine scleroderma in mexican patients. case reports. *Reumatol. Clin.*, 3(1): 134–139.

Vetrichevel T.P., Renita L., Shobana S., Anandan S. (2010) Acquired racquet nails in Erasmus syndrome. *Int. J. Dermatol.*, 49(8): 932–933.

Wang S.J., Hu Z.Y., Han J.Y. (2012) A clinic report of Erasmus syndrome. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 30(9): 649–659.

Wei P., Yang Y., Guo X. et al. (2016) Identification of an association of TNFAIP3 polymorphisms with matrix metalloproteinase expression in fibroblasts in an integrative study of systemic sclerosis-associated genetic and environmental factors. *Arthritis Rheumatol.*, 68(3): 749–760.

Yang Y., Wei P., Guo X.J. et al. (2013) Impact of age and auto-antibody status on the gene expression of scleroderma fibroblasts in response to silica stimulation. *Eur. J. Inflamm.*, 11(3): 631–639.

Zielonka T.M., Demkow U., Radzikowska E. et al. (2010) Angiogenic activity of sera from interstitial lung disease patients in relation to pulmonary function. *Eur. J. Med. Res.*, 15(4): 229–234.

СИНДРОМ ЕРАЗМУСА ЯК КРЕМНІЙ-ІНДУКОВАНА ФОРМА СИСТЕМОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ

**О.В. Синяченко, В.Я. Мікукстс,
М.В. Єрмолаєва**

Резюме. Подано огляд літератури і три власні клінічні спостереження синдрому Еразмуса (СЕ) у хворих на системну склеродермію (ССД). Незалежно від тривалості ССД СЕ розвивається у чоловіків, які мали на виробництві тривалий професійний респіраторний контакт із кварцем (двоокисом кремнію), причому ця легенева патологія дебютує практично одночасно з формуванням силікозу (антракосилікозу), взаємопосилюючи один одного, нерідко на тлі передіснуючого туберкульозу легень, перебіг відбувається зі зниженням функції дихального апарату, підвищенням вмісту кремнію у волоссі та крові, супроводжується активацією матричних металопротеїназ, дисбалансом клітинного імунітету з порушеннями цитокінової мережі, гіперпродукцією чинників зростання і низкою аутоімунних розладів внаслідок фагоцито-

зу кристалів кварцу альвеолярними макрофагами та фіксацією кремнію на фібробластах, що посилюється несприятливою атмосферою довкілля за рівнем кремнезему, який вдихається, в регіонах проживання хворих. СЕ можна вважати кремній-індукованою формою професійної ССД у чоловіків — склеродермічним силікозом (антракосилікозом) за аналогією із синдромом Коліне — Каплана у хворих на ревматоїдний артрит.

Ключові слова: склеродермія системна, легені, силікоз, кварц, кремній.

ERASMUS SYNDROME AS SILICON INDUCED FORM OF SYSTEMIC SCLEROSIS

**O.V. Syniachenko, V.Ya. Mikuksts,
M.V. Yermolaieva**

Summary. We present a literature review and three own clinical observations of Erasmus syndrome (ES) in patients with systemic sclerosis (SSc). Regardless of the duration of SSc, ES develops in men who have had long professional respiratory contact with the quartz (silicon dioxide) in the manufacture, with such pulmonary pathology debut almost simultaneously with the formation of silicosis (anthracosilicosis) mutually exacerbating each other, often against a background of pre-existing tuberculosis, proceeds with reduced respiratory system function, increasing the silicon content in the hair and blood, accompanied by the activation of matrix metalloproteinases, the imbalance of cellular immunity with impaired cytokine network, overproduction of growth factors and a number of autoimmune disorders due to phagocytosis of quartz crystals by alveolar macrophages and fixing silicon on fibroblasts, which exacerbated with the pollution of the environment by the level of respirable silica in patients living areas. ES can be considered as a silicon induced form of professional SSc in men — scleroderma silicosis (anthracosilicosis), by analogy with Colin-Kaplan syndrome in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: systemic sclerosis, lung, silicosis, quartz, silicon.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
Україна, 84404, Донецька обл.,
Лиман, ул. Привокзальная, 27
Донецький національний
медичинський університет
E-mail: synyachenko@ukr.net