

Поліморфізм гену множинної лікарської резистентності (MDR1) та резистентність до системних глюкокортикостероїдів у хворих на акантолітичний пемфігус

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, А.Е.-С.Е.-С. Абдала
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

Мета: дослідити взаємозв'язок поліморфізму локусу маркера C3435T в гені множинної лікарської резистентності з клініко-анамнестичними даними стероїдної резистентності у хворих на акантолітичний пемфігус (АП).

Матеріали та методи дослідження: Для встановлення молекулярно-генетичних особливостей стероїдної резистентності (СР) проводилося вивчення поліморфізму C3435T в гені MDR1 у 33 хворих на АП. СР визначалася за ІР шкалою до СГКС. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Досліджувався букальний епітелій, що одержувався зішкрібом із слизової оболонки ротової порожнини.

Частота зустрічальності варіації алелей серед поліморфізму в гені MDR1 визначалася за допомогою ПЛР (набір реагентів виробництва «Roche Applied Sciences» (США).

Результати. Стан хворих із ІР до СГКС ($9,2 \pm 0,4$) бали, що мали гомозиготну алель ТТ і розповсюджений характер дерматозу, оцінювали як стероїдну резистентність. У пацієнтів з індексом ($3,6 \pm 0,3$) бали з гомозиготною алелю за гаплотипом СС дерматоз мав обмежений характер на слизових, стан розцінювали як стероїдчутливий (СЧ). У 17 осіб, хворих на АП середнє значення ІР до СГКС дорівнювало ($7,3 \pm 0,6$) бали, виявлено гетерозиготні алелі за гаплотипом СТ: у 3 осіб (9,1%) із СЧ групи, ІР у яких складав ($6,3 \pm 0,2$) бали; у 14 осіб (47,4%) – із СР групи, ІР яких дорівнював ($7,5 \pm 0,6$) бали. Перебіг захворювання у цих пацієнтів характеризувався наявністю ерозивних елементів на слизових та бульозних елементів на шкірі тулуба, обличчя. Показники ІР до СГКС у хворих досліджуваних груп достовірно відрізнялися один від одного, що було доведено математичними викладками.

Висновки: Встановлено, що гаплотип ТТ гена MDR1 виявлено у 9 осіб (27,3%), алель Т локусу генотипу СТ у 17 осіб (51,5%). Наявність алелі Т у генотипі гену MDR1 є домінуючою ознакою в групі обстежених хворих. Ця алель призводить до прискореного виведення ліків із клітин та знижує терапевтичний ефект, що дає підставу відносити пацієнтів з вищеописаними ознаками до групи ризику щодо розвитку резистентності до системних глюкокортикостероїдів.

Ключові слова: ген множинної лікарської резистентності, маркер C3435T, акантолітичний пемфігус, стероїдна резистентність.

DOI: 10.33743/2308-1066-2025-1-24-27

Вступ

За даними наукової літератури, виділяють декілька гіпотез формування стероїдної резистентності (СР), а саме: вроджені – генетичні мутації, що проявляються зниженням рівня експресії глюкокортикостероїдних (ГКС) рецепторів на клітинах мішенях, формуванням дефектних молекул ГКС рецептора, мутаціями в гені, що призводять до порушення взаємозв'язку ГКС з ядром клітини та транспортування комплексу ліки – рецептори до ядра клітин мішеней [1]. Придбана резистентність до системних глюкокортикостероїдів (СГКС) виникає при їх тривалому застосуванні, що може призвести до адаптації організму та зниженню чутливості клітин до глюкокортикостероїдів (ГК). Крім того, мають місце захворювання, що впливають на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему (ГГН), порушуючи регуляцію ГГН, що призводить до розвитку резистентності до ГК [5, 6].

Основним геном, який визначає внутрішньоклітинну концентрацію речовин, – є ген ABCB1 (MDR1 – multidrug resistance gene 1. Ген має цілу низку алельних форм, але клінічно значимими здебільшого є нуклеотидні залишки в 26-му екзоні (3435C>T), в 12-му (1236C>T) та 21-му (2672G>T). Наявність у генотипі алеля Т в позиції 3435 призводить до підвищеної експресії *P-glycoprotein* та виведення ліків із клітини, внаслідок чого знижується терапевтичний ефект, тоді як наявність алелі С в позиції 3435 корелює з популяційним «базовим» рівнем екскреції гена і білка MDR1 [8].

Поліморфізм локусу маркера C3435T (rs1045642) в гені MDR1 підтверджує гіпотезу порушення внутрішньоклітинного «транспортування» за рахунок експресії протеїну групи *P-glycoprotein* [9]. Білок *P-glycoprotein* діє як трансмембранний насос і впливає на дію багатьох лікарських речовин. *P-glycoprotein* локалізовано на хромосомі 7q21. Поліморфізм у гені MDR1 може

впливати на фармакокінетику багатьох лікарських засобів, він знаходиться в основі однієї з перспективних теорій розвитку фармакологічної резистентності [7].

У науковій літературі наведено дані щодо визначення поліморфізму маркера С3435Т гену MDR1 у хворих, що приймали антиконвульсивні, протипухлинні, антибактеріальні препарати [2], а також у хворих на аутоімунні захворювання суглобів і сполучної тканини, що отримували імуносупресивну терапію [9]. Отже, актуальним є дослідження гену MDR1 у хворих на АП з метою ідентифікації та детального вивчення гену, щоб краще розуміти механізм резистентності до СГКС та розробити більш ефективні методи лікування.

Матеріали та методи дослідження

Для встановлення молекулярно-генетичних особливостей СР проводилося вивчення поліморфізму С3435Т в гені MDR1 у 33 хворих на АП. СР визначалася за ІР до СГКС. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Для встановлення стану СР було спеціально розроблено дванадцятибальну шкалу ІР до СГКС, яка складалася з клініко-анамнестичних ознак:

- наявність терапевтичного ефекту в перші 2 тижні лікування СГКС – 0 балів, відсутність терапевтичного ефекту – 3 бали,
- тривалість дерматозу: до року – 1 бал, 2–5 років – 2 бали, більше 5 років – 3 бали,
- частота рецидивів протягом року: немає рецидивів – 0 балів; 1 рецидив – 1 бал; до двох рецидивів на рік – 2 бали; більше двох рецидивів – 3 бали;
- розповсюдженість процесу при рецидиві: слизові – 1 бал; шкіра – 1 бал; слизові та шкіра – 3 бали.

Розподіл пацієнтів за чутливістю до СГКС здійснювався за сумарною оцінкою балів. До стероїдчутливої (СЧ) групи відносилися хворі, ІР до СГКС яких був від 1 до 6 балів, СР вважалися пацієнти з 7–12 балами.

У дослідженні СЧ групу склали 10 осіб (30,3%), ІР до СГКС в середньому становив $(4,4 \pm 0,7)$ бали. До СР групи було включено 23 особи (69,7%), ІР до СГКС у середньому дорівнював $(8,2 \pm 0,4)$ бали.

Досліджувався букальний епітелій, що одержувався зішкрібом із слизової оболонки ротової порожнини.

Частота зустрічальності варіації алелей серед поліморфізму в гені MDR1 визначалася за допомогою ПЛР (набір реагентів виробництва «Roche Applied Sciences» (США) [4].

Поліморфізм маркера С3435Т в гені MDR1 визначався методом ПЛР. Із матеріалу виділявся геномний ДНК методом, що ґрунтується на зворотному зв'язуванні нуклеїнових кислот із поверхнею неорганічного сорбенту у присутності хаотропного агенту (гуанідин тіоцитат). Рестрикційну ампліфікацію фрагментів ДНК для С3435Т проводили шляхом додавання 5 мкл рестрикційної суміші до кожної пробірки з продуктами ампліфікації при температурі 37 °С протягом однієї години на апараті GeneAmp PCR System 9700 (AppliedBioSystems). Наступним етапом проводили розподіл продуктів рестрикції методом горизонтального гелі-електрофорезу в 2%-му агарозному гелі, до складу якого входив бромистий етидій. SSCP-електрофорез проводили протягом однієї години при напрузі 120 В. За результатами розділення продуктів рестрикції фрагмента гена MDR1 з наявною мутацією

С3435Т формувалися фрагменти, що дозволили чітко диференціювати алельні варіації СС, СТ, ТТ. Підтвердження результатів SSCP-електрофорезу проводилося за допомогою двостороннього секвенування апаратом ABI Prism 3130xl, AppliedBioSystems [3].

Дослідження проводилися згідно з основними нормами біоетики Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень (2000 р., з поправками 2008 р.), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Для визначення достовірності частот зустрічальності поліморфізму в гені MDR1 у хворих на АП та у групи здорових осіб використовувався статистичний параметричний коефіцієнта χ^2 Пірсона та U-критерій Манна-Уїтні для порівняння балів.

Результати та їх обговорення

Для визначення частоти зустрічальності варіації алелей проводилася верифікація варіації алелей поліморфізму в гені MDR1 у хворих на АП та осіб контрольної групи. За даними порівняльного аналізу, варіація алелей мала наступний вигляд: гомозиготний поліморфізм за гаплотипом СС – у 21,2% (7 осіб), за гаплотипом ТТ – у 27,3% (9 осіб) та за гетерозиготною варіацією алелей за гаплотипом СТ – у 51,5% (17 осіб) хворих на АП. Варіація алелей у контрольній групі: СС – 20% (4 особи), ТТ – 35% (7 осіб), СТ – 45% (9 осіб) (рисунок 1).

Отже, дані частот зустрічальності алельної варіації у хворих на АП та осіб контрольної групи не мали достовірної різниці та в середньому співпадали з розподілом частот алельної варіації серед популяції населення України (згідно з Левковичем Н.М.): СС – 22,37%, СТ – 50,88%, ТТ – 26,75%, що зазначено в наукових літературних виданнях [1].

Для визначення достовірності частот зустрічальності поліморфізму в гені MDR1 у хворих на АП та у групи здорових осіб використовувався статистичний параметричний коефіцієнта χ^2 Пірсона (табл. 1).

Встановлено, що частота зустрічальності поліморфізму в гені MDR1 у хворих на АП і групи здорових осіб не мала достовірно значущої різниці (ТТ – $\chi^2 = 0,4$, $p = 0,6$; СТ – $\chi^2 = 0,2$; $p = 0,6$; СС – $\chi^2 = 0,01$; $p = 0,9$).

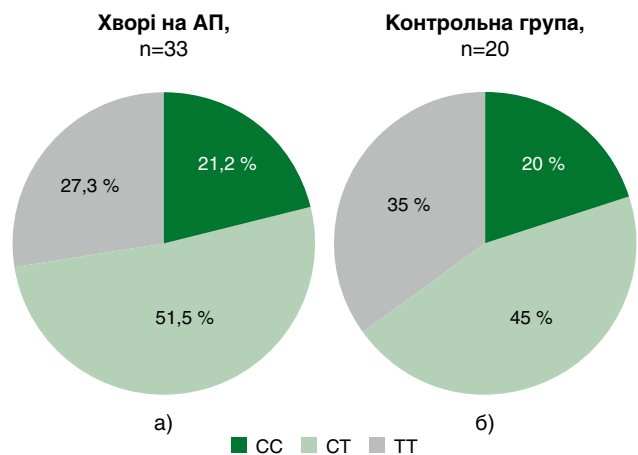


Рисунок 1. Асоціація гаплотипів поліморфізму маркера С3435Т (rs1045642) гена MDR1 у хворих на АП (а) та контрольної групи (б)

Таблиця 1. Частота зустрічальності поліморфізму маркера С3435Т у гені MDR1 у хворих на АП та контрольної групи

Варіація алелей	Хворі на АП		Контрольна група		χ^2 ; p
	N	%	n	%	
ТТ	9	27,3%	7	35%	$\chi^2 = 0,4$; p=0,6
СТ	17	51,5%	9	45%	$\chi^2 = 0,2$; p=0,6
СС	7	21,2%	4	20%	$\chi^2 = 0,01$; p=0,9

Таблиця 2. Алейні варіації гаплотипів поліморфізму локусів маркера С3435Т (rs1045642) гена MDR1 у хворих на АП.

Варіація алелей гену MDR1	СЧ група		СР група		χ^2 ; p U; p
	n (%)	ІР до СГКС (бали)	n (%)	ІР до СГКС (бали)	
ТТ	0 (0%)	–	9 (27,3%)	9,2±0,4	$\chi^2_{\text{ТТ-СТ}} = 1,8$; p=0,18 $\chi^2_{\text{ТТ-СС}} = 12,2$; p=0,0005 $U_{\text{ІР}}^{\text{ТТ-СТ}} = 28,0$; p=0,03
СТ	3 (9,1%)	6,3±0,2	14 (42,4%)	7,5±0,6	$\chi^2_{\text{СТ-СС}} = 10,65$; p=0,0011 $U_{\text{ІР}}^{\text{СТ-СС}} = 6,5$; p=0,36
СС	7 (21,2%)	3,6±0,3	0 (0%)	–	$U_{\text{ІР-ІІР}}^{\text{СТ}} = 20,0$; p=0,89
All groups	10 (30,3%)	4,4±0,7	23 (69,7%)	8,2±0,4	

Примітки: χ^2 ; p – для порівняння частот випадків; U – U-критерій Манна-Уїтні (U; p) для порівняння балів.

Стан хворих із ІР до СГКС (9,2±0,4) бали, що мали гомозиготну алель ТТ і розповсюджений характер дерматозу, оцінювали як СР. У пацієнтів з індексом (3,6±0,3) бали з гомозиготною алеллю за гаплотипом СС дерматоз мав обмежений характер на слизових, стан розцінювали як СЧ. У 17 осіб, хворих на АП середнє значення ІР до СГКС дорівнювало (7,3±0,6) бали, виявлено гетерозиготні алелі за гаплотипом СТ: у 3 осіб (9,1%) із СЧ групи, ІР у яких складав (6,3±0,2) бали; у 14 осіб (47,4%) – із СР групи, ІР яких дорівнював (7,5±0,6) бали. Перебіг захворювання у цих пацієнтів характеризувався наявністю ерозивних елементів на слизових та бульозних елементів на шкірі тулуба, обличчя. Показники ІР до СГКС у хворих досліджуваних груп достовірно відрізнялися один від одного (табл. 2).

Також визначалася частота зустрічальності поліморфізму маркера С3435Т у гені MDR1 у хворих на АП залежно від приналежності до групи. Розрахунки проводилися за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йетса (табл. 2).

Частота зустрічальності поліморфізму гена MDR1 з варіацією алелей ТТ та СТ (СЧ та СР груп), у співвідношенні 0:9 до 3:14 не мала статистично значущої відмінності $\chi^2_{\text{ТТ-СТ}} = 1,8$; p=0,18. Співвідношення частот виявлення алельних варіацій ТТ та СС (у обох групах) у співвідношенні 0:9 до 7:0 з великою вірогідністю мали статистично значущі відмінності – $\chi^2_{\text{ТТ-СС}} = 12,2$; p=0,0005. За частотою зустрічальності алельних варіацій СТ та СС в обох групах у співвідношенні 3:14 до 7:0 спостерігалися достовірно значущі відмінності, що мали значення $\chi^2_{\text{СТ-СС}} = 10,65$; p=0,001.

Встановлено, що гаплотип ТТ гена MDR1 виявлено у 9 осіб (27,3%), алель Т локусу генотипу СТ

у 17 осіб (51,5%). Наявність алелю Т у генотипі гену MDR1 є домінуючою ознакою в групі обстежених хворих. Ця алель призводить до прискореного виведення ліків із клітин та знижує терапевтичний ефект, що дає підставу відносити пацієнтів з вищеописаними ознаками до групи ризику щодо розвитку резистентності до СГКС.

Висновки

Аналіз гіпотез формування СР дозволив виділити одну з найбільш перспективних теорій виникнення СР стану у хворих на АП.

У дослідженні опрацьовано та систематизовано взаємозв'язок клініко-анамнестичних ознак перебігу АП та варіації алелей гену MDR1.

Встановлено, що розподіл частот зустрічальності варіації алелей поліморфізму маркера С3435Т в гені MDR1 серед хворих на АП та контрольної групи осіб не мав достовірної різниці та в середньому співпадав із даними показників популяції серед населення України.

Виявлено, що хворі з гомозиготною алеллю ТТ склали 27,3% від загальної кількості пацієнтів, мали ІР до СГКС (9,2±0,4) бали, хворі з алельною варіацією СС – 21,2% (7 осіб), ІР до СГКС – (3,6±0,3) бали. Пацієнти з гетерозиготною алеллю СТ склали 51,5% досліджуваних (17 осіб), з них 9,1% (3 особи) належали до СЧ групи та 42,4% (14 осіб) до СР, середнє значення ІР до СГКС – (7,3±0,6) бали.

Визначено, що наявність алелю Т у генотипі гену MDR1 знижує терапевтичний ефект лікування, дає підставу відносити пацієнтів з вищеописаними ознаками до групи ризику щодо розвитку стероїдної резистентності.

Список літератури

- Левкович Н.М., Горovenko Н.Г. Оцінка розповсюдженості поліморфізму С3435Т гена MDR1 у населення України. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2010. № 19. С. 282–292.
- Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О. Алейний поліморфізм генів системи детоксикації ксенобіотиків, функціональний стан ядерного хроматину гепатоцитів при туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності. *Український пульмонологічний журнал*. 2017. № 3. С. 29–33.
- Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes / M. Spiewak, Ł.A. Malek, G. Kostrzewa et al. *Kardiol Pol*. 2009. Vol. 67, iss. 8. P. 827–834.

References

- Levkovich N.M., Horovenko N.H. Otsinka rozpovsiudzhenosti polymorfizmu S3435T gena MDR1 u naselennia Ukrainy [Estimation of the prevalence of the C3435T polymorphism of the MDR1 gene in the population of Ukraine]. *Aktualni problemy akusherstva i hinekologii, klinichnoi imunologii ta medychnoi genetiki*. 2010. № 19. S. 282–292.
- Todoriko L.D., Sem'ianiv I.O. Alelniy polymorfizm henu systemy detoksyatsii ksenobiotykov, funktsionalnyi stan yadernoho khromatynu hepatotsytiv pry tuberkulozi lehen zalezno vid variantu rezystentnosti [Allelic polymorphism of genes of the xenobiotic detoxification system, functional state of nuclear chromatin of hepatocytes in pulmonary tuberculosis depending on the resistance variant]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2017. № 3. S. 29–33.

4. MDR1 polymorphisms are associated with inflammatory bowel disease in a cohort of Croatian IBD patients / M. Brinar, S. Cukovic-Cavka, N. Bozina et al. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 57.
5. Pemphigus vulgaris / A.M. Porro, C.A. Seque, M.C.C. Ferreira, M.M.S.E.S. Enokihara. *An Bras Dermatol.* 2019. Vol. 94, iss. 3. P. 264–278.
6. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: update on diagnosis and treatment / V. Di Lernia, D.M. Casanova, M. Goldust, C. Ricci. *Dermatol Pract Concept.* 2020. Vol. 10, Iss. 3. Article ID e2020050.
7. P-glycoprotein: from genomics to mechanism / S.V. Ambudkar, C. Kimchi-Sarfaty., Z.E. Sauna, M.M. Gottesman. *Oncogene.* 2003. Vol. 22, iss. 47. P. 7468–7485.
8. Sauna Z.E., Kim I.-W., Ambudkar S.V.J Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). *Bioenerg Biomembr.* 2007. Vol. 39, iss. 5–6. P. 481–487.
9. Tsujimura S., Tanaka Y. Disease control by regulation of P-glycoprotein on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *World. J Exp Med.* 2015. Vol. 5, iss. 4. P. 225–231.

3. Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes / M. Spiewak, Ł.A. Malek, G. Kostrzewa et al. *Kardiol Pol.* 2009. Vol. 67, iss. 8. P. 827–834.
4. MDR1 polymorphisms are associated with inflammatory bowel disease in a cohort of Croatian IBD patients / M. Brinar, S. Cukovic-Cavka, N. Bozina et al. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 57.
5. Pemphigus vulgaris / A.M. Porro, C.A. Seque, M.C.C. Ferreira, M.M.S.E.S. Enokihara. *An Bras Dermatol.* 2019. Vol. 94, iss. 3. P. 264–278.
6. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: update on diagnosis and treatment / V. Di Lernia, D.M. Casanova, M. Goldust, C. Ricci. *Dermatol Pract Concept.* 2020. Vol. 10, Iss. 3. Article ID e2020050.
7. P-glycoprotein: from genomics to mechanism / S.V. Ambudkar, C. Kimchi-Sarfaty., Z.E. Sauna, M.M. Gottesman. *Oncogene.* 2003. Vol. 22, iss. 47. P. 7468–7485.
8. Sauna Z.E., Kim I.-W., Ambudkar S.V.J Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). *Bioenerg Biomembr.* 2007. Vol. 39, iss. 5–6. P. 481–487.
9. Tsujimura S., Tanaka Y. Disease control by regulation of P-glycoprotein on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *World. J Exp Med.* 2015. Vol. 5, iss. 4. P. 225–231.

MULTIDRUG RESISTANCE GENE POLYMORPHISM (MDR1) AND RESISTANCE TO SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS

Kutasevych Ya.F., Oliynyk I.O., Abdalla A.E.-S.E.-S.

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract. Objective: to investigate the relationship between the polymorphism of the C3435T marker locus in the multidrug resistance gene and clinical and anamnestic data of steroid resistance in patients with acantholytic pemphigus (AP).

Materials and methods: To establish the molecular genetic features of steroid resistance (SR), the study of the C3435T polymorphism in the MDR1 gene was conducted in 33 patients with AP. SR was determined by the IR scale to SGCS. The control group included 20 practically healthy individuals, representative in age and gender. The buccal epithelium obtained by scraping from the oral mucosa was studied.

The frequency of allele variation among the polymorphisms in the MDR1 gene was determined using PCR (reagent kit manufactured by Roche Applied Sciences (USA)).

Results. The condition of patients with IR to SGCS (9.2 ± 0.4) points, who had a homozygous TT allele and a widespread nature of dermatosis, was assessed as steroid resistance. In patients with an index of (3.6 ± 0.3) points with a homozygous allele for the SS haplotype, dermatosis was limited to the mucous membranes, the condition was considered steroid-sensitive (SS). In 17 patients with AP, the average IR value to SGCS was (7.3 ± 0.6) points, heterozygous alleles for the ST haplotype were detected: in 3 people (9.1%) from the MF group, the IR in whom was (6.3 ± 0.2) points; in 14 people (47.4%) from the SR group, the IR in whom was (7.5 ± 0.6) points. The course of the disease in these patients was characterized by the presence of erosive elements on the mucous membranes and bullous elements on the skin of the trunk and face. The IR indicators to SGCS in the patients of the studied groups significantly differed from each other, which was proven by mathematical calculations.

Conclusions: It was established that the TT haplotype of the MDR1 gene was detected in 9 individuals (27.3%), the T allele of the ST genotype locus in 17 individuals (51.5%). The presence of the T allele in the MDR1 gene genotype is a dominant feature in the group of examined patients. This allele leads to accelerated drug clearance from cells and reduces the therapeutic effect, which gives grounds to attribute patients with the above-described features to the risk group for the development of resistance to systemic glucocorticosteroids.

Keywords: multidrug resistance gene, marker C3435T, acantholytic pemphigus, steroid resistance.

Відомості про авторів

Кутасевич Яніна Францівна – доктор мед. наук, професор, в.о. директора ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>

Олійник Ірина Олександрівна – доктор мед. наук, ст. наук. співроб., головний наук. співроб. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-830X>

Абдалла Алія Ель-Саед Ель-Седик – аспірант відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків;

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6180-549X>