

Рівень анексину у хворих на аканолітичний пемфігус при резистентності до глюкокортикостероїдів

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

Резюме

Мета. Дослідити рівень анексину А1 у хворих на аканолітичний пемфігус (АП) залежно від стану стероїдної резистентності (СР) та дози системних глюкокортикостероїдів (СГКС).

Матеріали та методи дослідження. В дослідженні брали участь 33 пацієнти віком від 29 до 73 років з діагнозом АП, підтвердженим клінічно та лабораторно. Доза СГКС у пацієнтів була переведена на еквівалент до преднізолону. Стан стероїдної резистентності (СР) оцінювався за індексом резистентності (ІР). Пацієнтів розподілили на стероїдчутливих (СЧ) та стероїдрезистентних (СР) за результатами ІР, який варіювався від 1 до 12 балів. Концентрація анексину А1 (ANXA1) визначалась методом ІФА.

Результати. У дослідженні визначали рівень ANXA1 у сироватці крові хворих на АП залежно від дози СГКС та чутливості до стероїдів. Результати показали, що рівень ANXA1 був підвищений на початку терапії та при підтримуючій дозі СГКС, а до лікування рівень ANXA1 відповідав значенням контрольної групи. У пацієнтів зі стероїдчутливістю (СЧ) при середній дозі СГКС рівень ANXA1 складав $(0,82 \pm 0,09)$ нг/мл, тоді як у стероїдрезистентних (СР) пацієнтів він був вищим – $(1,18 \pm 0,13)$ нг/мл. Зниження дози СГКС у СЧ групі знизило рівень ANXA1 до показників контрольної групи $(0,46 \pm 0,11)$ нг/мл, у той час як у СР групі рівень ANXA1 залишався підвищеним $(0,68 \pm 0,11)$ нг/мл.

Висновки. Таким чином, у всіх хворих на АП на початку терапії відзначалося достовірне підвищення показників ANXA1 та їх зниження при досягненні підтримуючої дози. Середня добова підтримуюча доза СГКС у 1,57 разу була вищою у групі СР хворих при порівнянні з таким показником у СЧ групі.

Ключові слова: вульгарний пемфігус, діагностика, системні глюкокортикостероїди, стероїдна резистентність, анексин.,

DOI: 10.33743/2308-1066-2025-4-12-15

Вступ

Центральною ланкою патогенезу при АП є дисбаланс імунної системи людини, внаслідок чого власні тканини сприймаються як чужорідні та пошкоджуються імунною відповіддю [5]. На сьогодні, терапевтична тактика даного захворювання спрямована на пригнічення імунної відповіді. Найбільш ефективним засобом є ГКС. Однак, існує певна категорія пацієнтів, яка не має позитивної відповіді на ГКС, що створює терапевтичні труднощі й сприяє пошуку альтернативних методів лікування. Стан таких хворих оцінюється як СР.

У наукових дослідженнях R. Hannon et al. (2003) вивчалася стійкість до лікування ГКС при аберантному запаленні у ANXA1-дефіцитних щурів [2]. Науковцями спостерігалось посилення запальної реакції, тяжкий перебіг автоімунного захворювання та бурхлива алергічна реакція при нестачі білка ANXA1, що стало доказами фізіологічної значимості даного білка [3].

Протеїн ANXA1, що синтезується в імунних клітинах під впливом ГКС, є одним із медіаторів протидії запалення та відновлення гомеостазу [6]. Даний білок кодується у людини геном ANXA1 та опосередковує різноманітні імуносупресивні, протизапальні, протиалергічні ефекти ГКС і сприяє регенерації тканин. Його відносять

до суперсімейства анексинів, він є потужним ендогенним протизапальним медіатором, який добре описаний при гострому і хронічному запаленні, його роль в активації рецептора фази пророзв'язання, FPR2 в даний час використовується в терапевтичних цілях [7].

Дані рівня ANXA1 в сироватці крові у хворих на АП, які отримують довготривалу терапію СГКС, у науковій літературі не представлені, тому актуальним є визначення рівня ANXA1 у хворих на АП у процесі лікування для прогнозування СР стану.

Мета дослідження: Дослідити рівень анексину А1 у хворих на аканолітичний пемфігус (АП) залежно від дози та чутливості до системних глюкокортикостероїдів (СГКС).

Матеріали та методи дослідження

На базі відділення дерматології ДУ «ІДВ НАМНУ» (м. Харків) було проведено дослідження рівня ANXA1 у хворих на АП у процесі лікування залежно від дози СГКС та СЧ. У дослідженні взяли участь 33 хворих на АП віком від 29 до 73 років. Діагноз АП було встановлено згідно з класичними клінічними критеріями та підтверджено цитологічними та іншими дослідженнями. Доза СГКС у пацієнтів на АП,

що отримували ін'єкційну та/або пероральну форму, була перерахована на еквівалент до преднізолону.

Хворі розподілені на групи в залежності від дози СГКС. До I групи увійшли хворі до лікування, що не одержували СГКС (7 осіб). До III групи увійшли хворі, що одержували СГКС в дозі більше 30 мг на добу в перерахуванні до преднізолону (30 осіб), пацієнти II групи одержували підтримуючу дозу СГКС – менше 30 мг на добу (29 осіб). IV – контрольна група складалась із 20 здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Стан СР визначали за рівнем індексу резистентності (ІР). Для встановлення стану СР було спеціально розроблено дванадцятибальну шкалу ІР до СГКС, яка складалась 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 $(4,4 \pm 0,7)$ бала. У хворих СР групи було 23 особи (69,7%), ІР до СГКС у середньому дорівнював $(8,2 \pm 0,4)$ бала [4,8].

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.

Концентрація білка анексин А1 (ANXA) визначалася методом ІФА (ELISA), застосовуючи набір реагентів

згідно інструкції виробника. Для дослідження було обрано набір Human Annexin A1 (ANXA1) виробництва «Elabscience Biotechnology Inc.» (США), який базується на принципі «сендвіч» варіанту твердофазного ІФА у триетапній інкубації. [1].

Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням пакетів ліцензованих програм «Microsoft Excel», визначали середні значення показників (М), похибку (SD); медіану (Me), квартилі (Q), а також розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона та t-критерій Вілкоксона і U-критерій Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Однією з гіпотез розвитку СР є дисбаланс медіаторів протидії запалення до яких відноситься анексин А1 (ANXA1). Він синтезується в імунних клітинах під впливом глюкокортикостероїдів, викликає протизапальний ефект та відновлює гомеостаз.

У результаті проведеного дослідження визначено, що в цілому по групі обстежених хворих на АП (33 особи) рівень ANXA1 на початку лікування СГКС $[63,45 \pm 5,48]$ мг/д) дорівнював $(1,01 \pm 0,11)$ нг/мл, на підтримуючій дозі СГКС $[25,99 \pm 0,71]$ мг/д) – $(0,76 \pm 0,09)$ нг/мл, що достовірно перевищував показники контрольної групи – $(0,48 \pm 0,05)$ нг/мл.

Результати дослідження рівня ANXA1 залежно від дози СГКС наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, рівень ANXA1 у хворих, що не одержували СГКС терапію до шпиталізації, достовірно не відрізнявся від такого показника в групі контролю – $(0,48 \pm 0,11)$ нг/мл та $(0,48 \pm 0,05)$ нг/мл, відповідно. Різниця між цими показниками згідно U-критерію Манна-Уїтні не була статистично значущою ($p > 0,05$).

У пацієнтів II групи, добова доза у яких в середньому не перевищувала 30 мг/д $[25,99 \pm 0,71]$ мг/д), рівень ANXA1 становив $(0,76 \pm 0,09)$ нг/мл.

Рівень ANXA1 у пацієнтів III групи з дозою СГКС > 30 мг/д $[63,45 \pm 5,48]$ мг/д) дорівнював $(1,01 \pm 0,11)$ нг/мл. Згідно U-критерію Манна-Уїтні ці дані достовірно перевищували показники контрольної групи ($p < 0,01$) (див. табл. 1).

Таблиця 1 – Аналіз показників ANXA1 залежно від дози СГКС

Група	Доза СГКС (мг/д)	n	Рівень ANXA1, нг/мл			p
			M $\pm$ SD (нг/мл)	Me	Q ₁ -Q ₃	
I	0	7	$0,48 \pm 0,11$	0,43	0,21–0,7	$p = 0,007$
II	<30	29	$0,76 \pm 0,09$	0,54	0,38–1,1	$p_1 > 0,05$
III	>30	30	$1,01 \pm 0,11$	0,86	0,44–1,5	$p_2 < 0,05$
IV	control	20	$0,48 \pm 0,05$	0,48	0,31–0,6	$p_3 < 0,01$

Примітка: p_1 – вірогідність відмінностей між дозою 0 мг/д та контролем; p_2 – вірогідність відмінностей між дозою <30 мг/д та контролем; p_3 – вірогідність відмінностей між дозою >30 мг/д та контролем.

Таблиця 2 Показники рівня ANXA1 та дози СГКС у хворих на АП залежно від ІР до СГКС

Групи	n	%	ІР до СГКС (бали) M $\pm$ SD	Початок терапії		Підтримуюча терапія	
				Рівень ANXA1 (нг/мл) M $\pm$ SD	Доза СГКС (мг/д) M $\pm$ SD	Рівень ANXA1 (нг/мл) M $\pm$ SD	Доза СГКС (мг/д) M $\pm$ SD
СЧ	10	30,3%	$4,4 \pm 0,7$	$0,82 \pm 0,09$	$45,63 \pm 5,49$	$0,46 \pm 0,11$	$17,25 \pm 4,14$
СР	23	69,7%	$8,2 \pm 0,4$	$1,18 \pm 0,13$	$59,57 \pm 7,94$	$0,68 \pm 0,11$	$27,23 \pm 2,94$

Таким чином, призначення СГКС сприяло достовірному підвищенню рівня ANXA1 (згідно критерію Крускала-Уолліса, $p=0,007$) залежно від дози препарату (рис. 1).

Коефіцієнт кореляції Пірсона між рівнем ANXA1 та дозою СГКС становив 0,43 (кореляційний зв'язок середньої сили за шкалою Чеддока).

Залежність рівня ANXA1 та дози СГКС у хворих на АП розглядалася у двох групах: СР та СЧ. Зазначимо, що кількість СР пацієнтів була вдвічі більшою, ніж СЧ (табл. 2).

За результатами проведених досліджень рівня ANXA1 у хворих на АП по групах отримано такі результати: СЧ група, що одержувала в комплексному лікуванні середні дози СГКС ($45,63 \pm 5,49$) мг/д, мала середнє значення ANXA1 ($0,82 \pm 0,09$) нг/мл; у хворих СР групи, що в лікуванні отримували СГКС у середній дозі ($59,57 \pm 7,94$) мг/д, – ($1,18 \pm 0,13$) нг/мл (рис. 2).

Коефіцієнт кореляції Пірсона між дозою СГКС та рівнем ANXA1 в СЧ групі на початку терапії становив $-0,51$ (середній від'ємний кореляційний зв'язок за шкалою Чеддока), у СР групі – $0,38$ (слабкий позитивний кореляційний зв'язок за шкалою Чеддока). Отже, рівень ANXA1 у сироватці крові хворих на АП СЧ групи мав достовірно нижчі значення, ніж у хворих СР групи.

У хворих СЧ групи, що одержували підтримуючі дози СГКС ($17,25 \pm 4,14$) мг/д, рівень ANXA1 у процесі лікування достовірно знижувався до рівня контрольних значень ($[0,48 \pm 0,05]$ нг/мл) і становив ($0,46 \pm 0,11$) нг/мл; у хворих СР групи, в яких підтримуюча доза СГКС становила ($27,23 \pm 2,94$) мг/д, рівень ANXA1 достовірно знижувався з ($1,18 \pm 0,13$) до ($0,68 \pm 0,11$) нг/мл, але не досягав показників рівня такого, як у СЧ та контрольній групі (рис. 3).

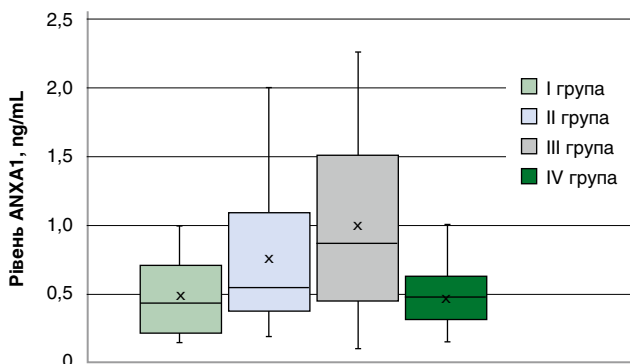


Рис. 1. Порівняння рівня ANXA1 залежно від дози СГКС

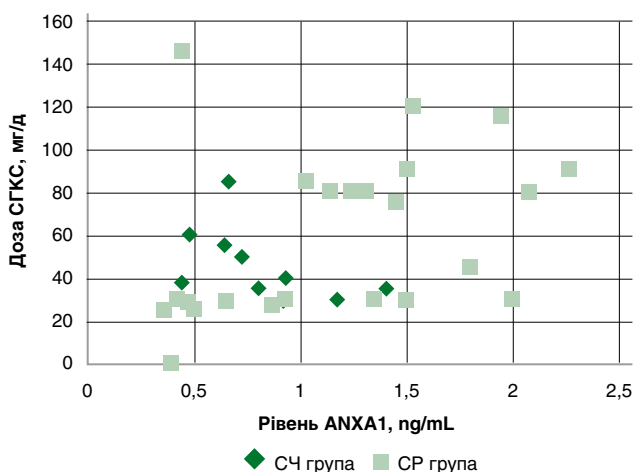


Рис. 2. Порівняння рівня ANXA1 серед груп СЧ та СР на початку терапії СГКС

Проведене дослідження свідчить про достовірне зниження показників рівня ANXA1 у пацієнтів СЧ та СР груп на фоні зниження дози СГКС.

Згідно проведених досліджень встановлено, що рівень ANXA1 у пацієнтів СЧ групи у процесі лікування при зниженні дози СГКС до підтримуючої знизився в 2,03 рази (згідно t-критерію Вілкоксона, $p \leq 0,01$). У СР групі у процесі лікування після зниження до підтримуючої дози рівень ANXA1 знизився значимо в 2,76 рази ($p \leq 0,01$) (рис. 4).

Отже, відзначалося достовірне зниження рівня ANXA1 при зниженні дози СГКС у пацієнтів обох груп. У пацієнтів СЧ групи хворих на АП, які отримували підтримуючу дозу СГКС ($17,25 \pm 4,14$) мг/д, рівень ANXA1 дорівнював рівню групи контролю ($[0,46 \pm 0,11]$ нг/мл та $[0,48 \pm 0,05]$ нг/мл відповідно). У СР групі хворих на АП рівень ANXA1 на підтримуючій дозі, що дорівнювала ($27,23 \pm 2,94$) мг/д, знижувався до ($0,68 \pm 0,11$) нг/мл, але не досягав показника контрольної групи.

Встановлено достовірну різницю середніх значень підтримуючих доз СГКС між СЧ та СР групами хворих на АП. У хворих СЧ групи середнє значення добової дози СГКС дорівнювало ($17,25 \pm 4,14$) мг, у хворих СР групи – ($27,23 \pm 2,94$) мг. Отже, у СР групі хворі одержували підтримуючу добову дозу СГКС в 1,57 разу вищу за пацієнтів СЧ групи (згідно U-критерію Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

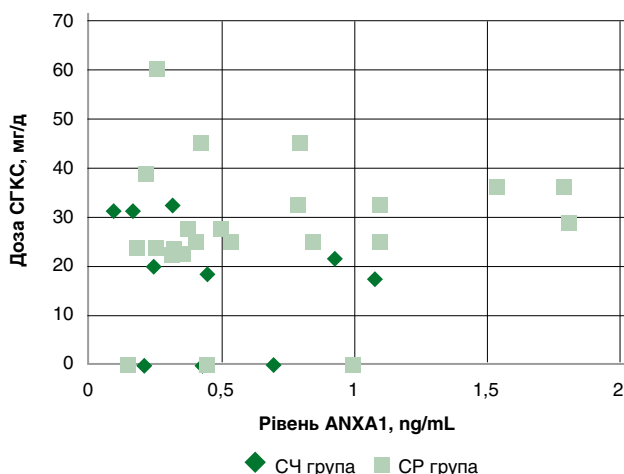


Рис. 3. Порівняння рівня ANXA1 серед пацієнтів СЧ та СР груп, що отримували підтримуючі дози СГКС

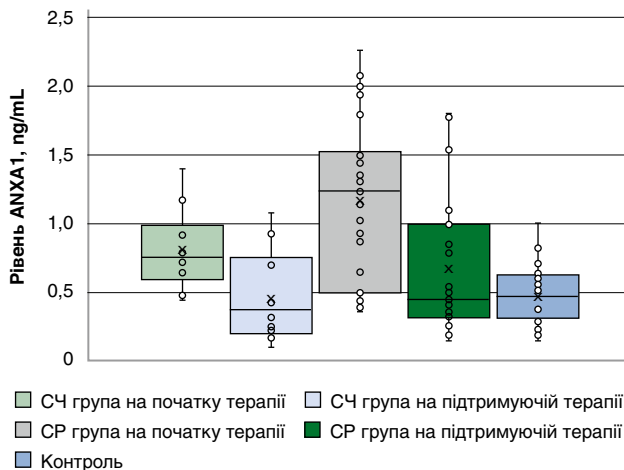


Рис. 4. Порівняння рівня ANXA1 у хворих на АП СЧ та СР груп, що одержували СГКС на початку лікування та підтримуючих дозах СГКС

Таким чином, рівень ANXA1 залежить від дози СГКС. У пацієнтів, що не отримували СГКС, рівень ANXA1 дорівнював показникам групи контролю. У всіх хворих на АП на початку терапії відзначалося достовірне підвищення показників ANXA1 та їх зниження при досягненні підтримуючої дози. Середня добова підтримуюча доза СГКС була у 1,57 разу вищою у групі СР хворих.

Висновки

1. Проведені дослідження свідчать про те, що рівень ANXA1 залежить від дози екзогенного ГКС. У пацієнтів, що отримували СГКС у середній дозі ($45,61 \pm 5,03$) мг/д на початку терапії, рівень ANXA1 дорівнював ($1,04 \pm 0,12$) нг/мл; на середній підтримуючій дозі ($12,22 \pm 0,97$) мг/д рівень ANXA1 становив ($0,79 \pm 0,09$) нг/мл, але не досягав показника контрольної групи. СГКС достовірно

стимулюють синтез ANXA1 та знаходяться в прямій залежності один від одного, рівень ANXA1 залежить від дози екзогенного ГКС, а дози СГКС від СЧ.

2. Встановлено, що хворі на АП з СР станом перебігу захворювання мали більш високий рівень ANXA1, який у процесі лікування знижувався значимо в 2,28 разу, але не досягав рівня контрольної групи, що потребувало подальшого лікування з корекцією схем гормонотерапії та призначення цитостатиків.

3. Визначена достовірна різниця підтримуючої середньодобової дози СГКС у хворих на АП у СЧ та СР групах, яка згідно U-критерію Манна-Уїтні ($p < 0,05$) була у 1,57 разу вищою у СР пацієнтів.

4. Рівень анексину може бути використаний у якості додаткового критерію наявності СР у хворих на АП, що допоможе визначити тактику лікування цих хворих.

Список літератури

1. Abdalla A. E-S. E-S. Steroid resistance and annexin a1 level in patients with acantholytic pemphigus. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022. Т. 22, № 3–4. С. 29–34.
2. Aberrant inflammation and resistance to glucocorticoids in annexin 1–/– mouse / R. Hannon, J.D. Croxtall, S.J. Getting et al. *The FASEB Journal*. 2003. Vol. 17, no. 2. P. 253–255.
3. Anti-inflammatory mechanisms of the annexin A1 protein and its mimetic peptide Ac2–26 in models of ocular inflammation in vivo and in vitro / A.P. Girol, K.K.O. Mimura, C.C. Drewes et al. *Journal of Immunology*. 2013. Vol. 190, no. 11. P. 5689–5701.
4. Kutasevych Y., Oliynyk I., Abdalla A. Clinical and molecular genetic parallels of steroid resistance of acantholytic pemphigus. *Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference «Current Issues and Prospects for the Development of Scientific Research»* (October 19–20, 2022; Orleans, France). Scientific Collection «InterConf+». No. 26 (129). Orleans (France): Epi. 2022. P. 260–269.
5. Laxminarayana D. Is Tolerance Broken in Autoimmunity? *Clin Med Insights Pathol*. 2017. Vol. 10. Article ID1179555717712716.
6. Musso G., Cassader M., Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016. Vol. 15, no. 4. P. 249–274.
7. Purvis G.S.D., Solito E., Thiernemann C. Annexin-A1: Therapeutic Potential in Microvascular Disease. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. Article ID938.
8. Retrospective chart analysis of patients diagnosed with acantholytic pemphigus for the period 2008–2018 / Ya. Kutasevych, A. Abdalla, I. Oliynyk, I. Mashtakova, Y. Shcherbakova. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2022. Vol. 75, No. 2. P. 416–421.

References

1. Abdalla A. E-S. E-S. Steroid resistance and annexin a1 level in patients with acantholytic pemphigus. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2022; 22(3–4): 29–34.
2. Hannon R., Croxtall J.D., Getting S.J. et al. Aberrant inflammation and resistance to glucocorticoids in annexin 1–/– mouse. *The FASEB Journal*. 2003; 17 (2): 253–255.
3. Girol A.P., Mimura K.K.O., Drewes C.C. et al. Anti-inflammatory mechanisms of the annexin A1 protein and its mimetic peptide Ac2–26 in models of ocular inflammation in vivo and in vitro. *Journal of Immunology*. 2013; 190 (11): 5689–5701.
4. Kutasevych Ya., Oliynyk I., Abdalla A. Clinical and molecular genetic parallels of steroid resistance of acantholytic pemphigus. *Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference «Current Issues and Prospects for the Development of Scientific Research»* (October 19–20, 2022; Orleans, France). Scientific Collection «InterConf+». No. 26 (129). Orleans (France): Epi. 2022: 260–269.
5. Laxminarayana D. Is Tolerance Broken in Autoimmunity? *Clin Med Insights Pathol*. 2017; 10. Article ID1179555717712716.
6. Musso G., Cassader M., Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016; 15(4): 249–274.
7. Purvis G.S.D., Solito E., Thiernemann C. Annexin-A1: Therapeutic Potential in Microvascular Disease. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10. Article ID938.
8. Kutasevych Ya., Abdalla A., Oliynyk I., Mashtakova I., Shcherbakova Y. Retrospective chart analysis of patients diagnosed with acantholytic pemphigus for the period 2008–2018. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2022; 75 (2): 416–421.

ANNEXIN LEVELS IN PATIENTS WITH ACANOLYTIC PEMPHIGUES WITH GLUCOCORTICOSTEROID RESISTANCE

Kutasevych Ya.F., Oliynyk I.O., Abdalla A.E.-S.E.-S., Gavryushenko A.S.
SE «Institute of Dermatology and Venereology of the NAMS of Ukraine»

Abstract

Objective. To investigate the level of annexin A1 in patients with acantholytic pemphigus (AP) depending on the state of steroid resistance (SR) and the dose of systemic glucocorticosteroids (SGCs).

Materials and methods of the study. The study involved 33 patients aged 29 to 73 years with a diagnosis of AP, confirmed clinically and laboratory. The dose of SGCS in patients was converted to the equivalent of prednisolone. The state of steroid resistance (SR) was assessed by the resistance index (RI). Patients were divided into steroid-sensitive (SR) and steroid-resistant (SR) according to the results of the IR, which ranged from 1 to 12 points. The concentration of annexin A1 (ANXA1) was determined by ELISA.

Results. The study determined the level of ANXA1 in the serum of patients with AP depending on the dose of GCS and steroid sensitivity. The results showed that the level of ANXA1 was increased at the beginning of therapy and at the maintenance dose of GCS, and before treatment the level of ANXA1 corresponded to the values of the control group. In patients with steroid sensitivity (MS) at the average dose of GCS, the level of ANXA1 was (0.82 ± 0.09) ng/ml, while in steroid-resistant (SR) patients it was higher – (1.18 ± 0.13) ng/ml. Reducing the dose of SGCS in the MF group reduced the level of ANXA1 to the control group (0.46 ± 0.11) ng/ml, while in the SR group the level of ANXA1 remained elevated (0.68 ± 0.11) ng/ml.

Conclusions. Thus, in all patients with AP at the beginning of therapy, a significant increase in ANXA1 levels was noted and their decrease when the maintenance dose was reached. The average daily maintenance dose of SGCS was 1.57 times higher in the SR group of patients compared with this indicator in the MF group.

Keywords: pemphigus vulgaris, diagnostics, systemic glucocorticosteroids, steroid resistance, annexin.

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>

Гаврюшенко Анастасія Сергіївна – лікар-інтерн ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0847-8275>