



Вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус при аутоиммунной пузырчатке: действительно ли их роль случайна? Предварительное сообщение

Махнева Н.В.¹ • Сюч Н.И.² • Воронова В.В.¹ • Белецкая Л.В.

Актуальность. К одним из наиболее распространенных среди популяции всего земного шара инфекций, ассоциированных с аутоиммунными процессами, относят инфекции, вызванные вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Однако противоречивые данные исследований по роли герпесвирусных инфекций в развитии аутоиммунной пузырчатки не позволяют уверенно рассматривать данные вирусы как триггерный фактор в возникновении и течении этого буллезного дерматоза. **Цель** – изучение наличия специфических IgM-, IgG-антител к группе герпесвирусных инфекций у больных аутоиммунной пузырчаткой. **Материал и методы.** Исследованы образцы сыворотки крови 15 больных аутоиммунной пузырчаткой методом хемилюминесцентного иммуноанализа. **Результаты.** В сыворотке крови

у 14 (93,3%) из 15 больных аутоиммунной пузырчаткой одновременно выявлены специфические IgG-антитела к ядерному и капсидному белкам ВЭБ в диапазоне от 30,7 до 600 Ед/мл (медиана 147,5 [102,62; 313,25] Ед/мл) и от 33,5 до 567 Ед/мл (медиана 186 [85,95; 492,5] Ед/мл) соответственно. Специфические IgG-антитела к раннему белку ВЭБ были обнаружены только в 6,7% случаев. Специфические IgM-антитела к антигенам оболочки ВЭБ отсутствовали у всех обследованных больных. У всех (100%) больных в сыворотке крови выявлены специфические IgG-антитела к ЦМВ в диапазоне от 64,5 до 138 Ед/мл (медиана 103,5 [94,83; 113,75] Ед/мл). В 30% случаев обнаружены специфические IgM-антитела к ЦМВ, их титр варьировал от 11 до 12,3 Ед/мл (медиана 5 [5; 9,5] Ед/мл). **Заключение.** Результаты предварительного исследования показали, что

в 93,3% случаев аутоиммунная пузырчатка протекает на фоне хронической инфекции, вызванной ВЭБ и ЦМВ. При этом выявленный высокий уровень IgG-антител к антигенам ВЭБ и ЦМВ позволяет говорить о том, что ассоциация этих вирусов с данным буллезным дерматозом не является случайной. Несомненно, это требует продолжения научных исследований, результаты которых позволят сделать более точные выводы о роли ВЭБ и ЦМВ в патогенезе аутоиммунной пузырчатки и сформировать новый взгляд на лечение пациентов, страдающих столь угрожающим для жизни заболеванием.

Ключевые слова: пузырчатка, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, специфические антитела, хемилюминесцентный анализ

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-13-17

Ассоциация аутоиммунных заболеваний с инфекционными агентами (вирусы, бактерии, грибы, паразиты) известна давно и широко представлена в медицинской литературе [1]. Классическим примером таких взаимоотношений служит ревматическая лихорадка, которая первоначально вызывается стрептококковой инфекцией группы А. В последующем этот «инфектор» приводит к формированию аутоантител, способных, в свою очередь, поражать сердце, суставы и центральную нервную систему [2, 3]. В этом случае бактериальная инфекция инициирует аутоиммунное заболевание посредством молекулярной мимикрии, при которой эпитопное (молекулярное) сходство

инфекционного агента с собственными антигенами тканей приводит в замешательство иммунную систему макроорганизма, индуцируя ее ответ [4]. Однако существуют и другие механизмы развития аутоиммунных болезней – например, эпипроиспращенный феномен, где чрезмерная локальная активация антигенпрезентирующих клеток на фоне воспаления провоцирует выраженную реакцию и сверхпрезентацию антигенов. Такая эксплицитная активация может быть причиной выработки большого количества Т-клеток с широкой специфичностью, способствующих развитию хронического аутоиммунного процесса [5]. Так, вирусные и бактериальные суперантигены, способные связываться с вариабельным



доменом Т-клеточного рецептора, состоящего из бета-цепи, при представлении их молекулам главного комплекса гистосовместимости 2-го класса, могут индуцировать аутоиммунную реакцию [6]. Свидетелем активности процесса является усиленная продукция цитокинов, вырабатываемых экспансированными аутореактивными Т-клетками, изначально число которых было недостаточным для манифестации болезни [7].

Другой механизм развития аутоиммунных патологий известен как поликлональная активация, или активация лимфоцитов лимфотропными вирусами. В этих случаях инфицирование В-клеток вызывает их пролиферацию, усиление продукции антител и генерацию циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к повреждению собственных тканей [8].

Спектр известных инфекционных возбудителей, связанных с различными аутоиммунными заболеваниями, широк [9]. В последние годы наибольший интерес среди вирусных ассоциаций вызывают вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ) как одни из самых распространенных вирусных инфекций среди популяции всего земного шара [10]. Рассматривая роль герпесвирусных инфекций в развитии аутоиммунной пузырчатки, не исключают, что такая связь может быть либо случайной, либо обусловленной ятрогенной иммуносупрессией и/или дисрегуляцией иммунного ответа хозяина, приводящей к аутоиммунизации патологического процесса при наличии к ней генетической предрасположенности [11]. Противоречивые данные научных исследований вынуждают ученых продолжать изучать вопросы по интригующей роли вирусов как триггерного фактора в развитии и течении этого буллезного дерматоза.

Целью исследования было изучение наличия специфических антител, содержащих иммуноглобулины (Ig) классов М и G, к группе герпесвирусных инфекций у больных аутоиммунной пузырчаткой.

Материал и методы

Изучены образцы сыворотки крови 15 больных аутоиммунной пузырчаткой методом хемилюминесцентного иммуноанализа (англ. chemiluminescent immunoassay – CLIA). Диагноз каждого больного ранее подтвержден прямым и непрямим методом иммунофлюоресценции (рис. 1).

Среди обследованных было 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 34 до 80 лет (средний возраст $57,7 \pm 13,7$ года). В 14 случаях аутоиммунная

Махнева Наталия Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 784 05 77. E-mail: makhneva@mail.ru

Сюч Наталия Иосифовна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей, заведующая лабораторным отделением²

Воронова Владислава Владимировна – аспирант кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹

Белецкая Людмила Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор

пузырчатка имела стадию клинической ремиссии. При этом продолжительность болезни составляла от 4 до 35 лет (в среднем 8,9 года), длительность клинической ремиссии – от 1 года до 11 лет (в среднем $3,8 \pm 2,6$ года). Поддерживающая доза глюкокортикостероидов носила индивидуальный характер, от 7,5 до 20 мг/сут в перерасчете на преднизолон. В одном случае при впервые выявленной пузырчатке исследование проводилось дважды на фоне терапии системными глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 100 мг/сут и 75 мг/сут перорально). Продолжительность заболевания у этого пациента составляла 10 месяцев.

В качестве контроля исследовали сыворотки 4 практически здоровых человек в возрасте от 25 до 39 лет (средний возраст $32 \pm 6,6$ года) и 2 больных буллезным пемфигоидом в возрасте 62 и 77 лет. Продолжительность болезни пациентов с буллезным пемфигоидом составляла от полутора до 1,2 года; доза системного глюкокортикостероида носила индивидуальный характер – от 15 до 20 мг/сут в перерасчете на преднизолон.

С целью выявления маркеров инфекции, вызванной вирусом ВЭБ, проводили количественное определение специфических IgG-антител к раннему, ядерному и капсидному белкам ВЭБ. К антигенам оболочки данного вируса дополнительно выполняли исследование на наличие специфических IgM-антител. Для выявления маркеров инфекции, вызванной ЦМВ, проводили количественное определение специфических IgG- и IgM-антител с одновременным установлением степени avidности связывания антигена с IgG-антителами к ЦМВ человека.

Специфические антитела определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа с помощью анализатора LIAISON. Использовали наборы реагентов производства DiaSorin S.p.A. (Италия).

Все цифровые данные обрабатывались на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и БИОСТАТ. Статистический анализ показателей уровня выявленных специфических антител к антигенам ВЭБ и ЦМВ проводили с помощью определения значений медианы, 1-й и 3-й квартили.

Результаты и обсуждение

При исследовании сыворотки крови у 14 (93,3%) из 15 обследованных больных аутоиммунной пузырчаткой выявлены специфические IgG-антитела к ядерному белку ВЭБ в диапазоне от 30,7 до более

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка»; 107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8А, Российская Федерация

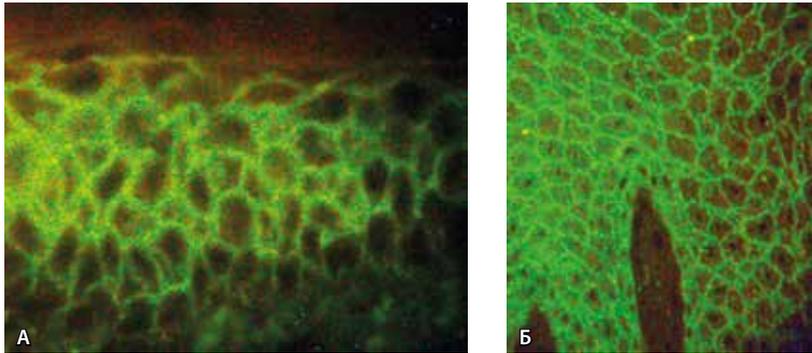


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование материала больных аутоиммунной пузырчаткой; $\times 400$. **А** – срез кожи пациентки с аутоиммунной пузырчаткой. Обработка меченой сывороткой против IgG. Прямой метод иммунофлюоресценции. Фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса. **Б** – срез кожи теленка. Обработка сывороткой больного аутоиммунной пузырчаткой. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Реакция в межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия

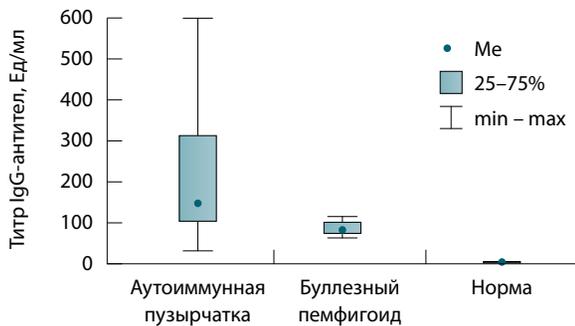


Рис. 2. Уровень титров IgG-антител к ядерному белку вируса Эпштейна – Барр при аутоиммунной пузырчатке и буллезном пемфигоиде

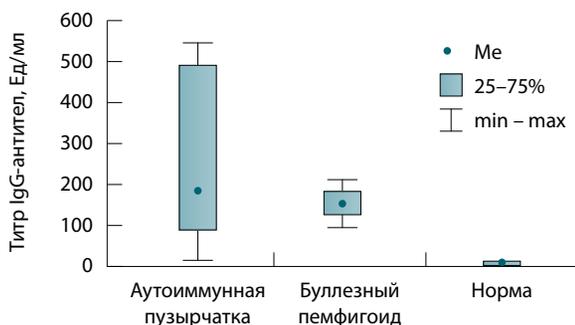


Рис. 3. Уровень титров IgG-антител к капсидному белку вируса Эпштейна – Барр при аутоиммунной пузырчатке и буллезном пемфигоиде

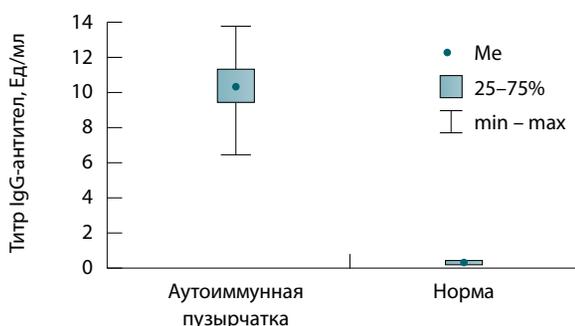


Рис. 4. Уровень титров IgG-антител к цитомегаловирусу при аутоиммунной пузырчатке

600 Ед/мл (при норме до 5 Ед/мл), медиана составила 147,5 [102,62; 313,25] Ед/мл (рис. 2). У этих же 14 (93,3%) пациентов одновременно выявлены специфические IgG-антитела к капсидному белку ВЭБ в диапазоне от 33,5 до 567 Ед/мл (при норме до 20 Ед/мл), медиана – 186 [85,95; 492,5] Ед/мл (рис. 3). Одновременно выявленные высокие титры антител к антигенам ядра и оболочки ВЭБ свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции.

Идентичная картина наблюдалась при буллезном пемфигоиде. Обнаружено одновременное присутствие специфических IgG-антител к ядерному белку в пределах от 60,9 до 114 Ед/мл (медиана 84,45 [74,18; 100,73] Ед/мл) и капсидному белку ВЭБ в пределах от 94,8 до 214 Ед/мл (медиана 154,4 [124,6; 184,2] Ед/мл) (см. рис. 2, 3).

Интересно, что у пациента с впервые выявленной себорейной пузырчаткой на фоне лечения высокими дозами системного глюкокортикостероида отмечено снижение титров специфических IgG-антител к ядерному и капсидному белкам ВЭБ в 2,3 и 1,5 раза соответственно. Однако титры этих IgG-антител к данным белковым компонентам вируса сохранялись достаточно высокими.

У одной пациентки, страдающей вульгарной пузырчаткой, выявлены специфические IgG-антитела к ядерному белку ВЭБ в пределах сомнительного результата (5–20 Ед/мл) – 17,7 Ед/мл. Наличие таких невысоких титров IgG-антител к ядерному белку в сочетании с отрицательным результатом по IgM-антителам к антигенам оболочки ВЭБ говорит о произошедшем контакте с вирусом.

Специфические IgG-антитела к раннему белку ВЭБ были обнаружены только в 1 (6,7%) случае из 15 обследованных больных аутоиммунной пузырчаткой. Невысокий (44,6 Ед/мл) титр выявленных специфических IgG-антител к данному белку ВЭБ указывает на реактивацию этой вирусной инфекции у пациентки с вульгарной пузырчаткой. Еще у одного пациента с аутоиммунной пузырчаткой результат был сомнительным (38,7 Ед/мл); у остальных (86,7%) – отрицательным.

Исследование на наличие специфических IgM-антител к антигенам оболочки ВЭБ продемонстрировало отрицательные результаты у всех больных аутоиммунной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом. В последнем случае отсутствовали и IgG-антитела к раннему белку ВЭБ.

В группе контроля практически здоровых людей выявлены специфические IgG-антитела к ядерному белку ВЭБ в пределах

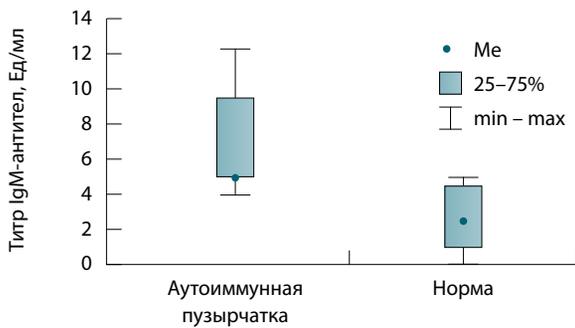


Рис. 5. Уровень титров IgM-антител к цитомегаловирусу при аутоиммунной пузырчатке

от 62,8 до 261 Ед/мл (медиана 230 [146,4; 245,5] Ед/мл) и антигенам оболочки данного вируса в диапазоне от 66,9 до более 750 Ед/мл (медиана 336 [155,47; 552,75] Ед/мл). Полученные данные свидетельствуют о распространенности этой вирусной инфекции среди взрослого населения [12].

При исследовании сыворотки больных аутоиммунной пузырчаткой на наличие специфических IgG-антител к ЦМВ у всех (100%) обследованных выявлены данные антитела. Их значение варьировало от 64,5 до 138 Ед/мл (медиана 103,5 [94,83; 113,75] Ед/мл) при норме до 6 Ед/мл (рис. 4). Высокие титры специфических IgG-антител к ЦМВ говорят о недавнем или прошедшем контакте с данным патогеном.

Специфические IgM-антитела к ЦМВ обнаружены в 30% случаев. Титр указанных антител варьировал от 11 до 12,3 при норме до 5 Ед/мл, значение медианы составило 5 [5; 9,5] Ед/мл (рис. 5). Известно, что наличие IgM-антител указывает на недавно перенесенное вирусное инфицирование [13]. Однако выявленная высокая avidность IgG-антител к ЦМВ человека в диапа-

зоне от 0,534 до 0,822 Ед/мл (медиана 0,67 [0,63; 0,68] Ед/мл) позволила установить: инфицирование больных аутоиммунной пузырчаткой произошло более чем за 3 месяца до получения биоматериала.

Заключение

Результаты предварительного исследования показали, что в 93,3% случаев аутоиммунная пузырчатка протекает на фоне хронической инфекции, вызванной ВЭБ и ЦМВ. Высокие титры выявленных специфических антител к антигенам данных вирусов свидетельствуют о персистенции герпесвирусной инфекции и возможности ее субклинического течения с вовлечением разных органов и тканей. Последнее ярко продемонстрировано снижением уровня антител в процессе лечения аутоиммунной пузырчатки высокими дозами системного глюкокортикостероида. Кроме того, выявленный высокий уровень IgG-антител к антигенам ВЭБ и ЦМВ при аутоиммунной пузырчатке позволяет говорить о том, что ассоциация этих вирусов с данным буллезным дерматозом не является случайной.

Ранее высказанная теория о «печальной» роли вирусов семейства *Herpes viridae* как о факторе окружающей среды, способствующем развитию аутоиммунных заболеваний, требует продолжения научных исследований. Приобретенные знания позволят сделать более точные выводы о роли ВЭБ и ЦМВ в патогенезе аутоиммунной пузырчатки и сформировать новый взгляд на лечение пациентов, страдающих столь угрожающим для жизни заболеванием. ©

Литература

- Shoenfeld Y, Rose NR. Introduction: infection and autoimmunity. In: Shoenfeld Y, Rose NR, editors. Infection and autoimmunity. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 613–22.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134(1):56–64. doi: 10.1159/000077915.
- Faé KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun.* 2005;24(2):101–9. doi: 10.1016/j.jaut.2005.01.007.
- Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1097–104. doi: 10.1172/JCI14235.
- Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature.* 1992;358(6382):155–7. doi: 10.1038/358155a0.
- Scherer MT, Ignatowicz L, Winslow GM, Kappeler JW, Marrack P. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:101–28. doi: 10.1146/annurev.cb.09.110193.000533.
- Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJ, Zajac AJ, Miller JD, Slansky J, Ahmed R. Counting antigen-specific CD8 T cells: a re-evaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity.* 1998;8(2):177–87. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80470-7.
- Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1): 53–60.
- Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a007682. doi: 10.1101/cshperspect.a007682.
- Sagi L, Sherer Y, Trau H, Shoenfeld Y. Pemphigus and infectious agents. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):33–5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.021.
- Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology.* 2014;229(4):310–5. doi: 10.1159/000365845.
- Кишкун АА. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. М.: МИА; 2006. 536 с.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(5):466–74. doi: 10.2174/187152611797636703.



References

- Shoenfeld Y, Rose NR. Introduction: infection and autoimmunity. In: Shoenfeld Y, Rose NR, editors. *Infection and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 613–22.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(1):56–64. doi: 10.1159/000077915.
- Faé KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun*. 2005;24(2): 101–9. doi: 10.1016/j.jaut.2005.01.007.
- Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1097–104. doi: 10.1172/JCI14235.
- Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature*. 1992;358(6382):155–7. doi: 10.1038/358155a0.
- Scherer MT, Ignatowicz L, Winslow GM, Kappler JW, Marrack P. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol*. 1993;9:101–28. doi: 10.1146/annurev.cb.09.110193.000533.
- Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJ, Zajac AJ, Miller JD, Slansky J, Ahmed R. Counting antigen-specific CD8 T cells: a re-evaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity*. 1998;8(2):177–87. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80470-7.
- Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1): 53–60.
- Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007682. doi: 10.1101/cshperspect.a007682.
- Sagi L, Sherer Y, Trau H, Shoenfeld Y. Pemphigus and infectious agents. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):33–5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.021.
- Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A, Brunetti G, Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology*. 2014;229(4):310–5. doi: 10.1159/000365845.
- Kishkun AA. Immunologicheskii i serologicheskii issledovaniya v klinicheskoy praktike [Immunological and serological tests in clinical practice]. Moscow: MIA; 2006. 536 p. (in Russian).
- Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5): 466–74. doi: 10.2174/187152611797636703.

Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: Is their role in pemphigus really incidental? A preliminary report

Makhneva N.V.¹ • Syuch N.I.² • Voronova V.V.¹ • Beletskaya L.V.

Background: Epstein-Barr (EBV) and cytomegaloviral (CMV) infections are among most prevalent in the population worldwide that are associated with autoimmune processes. However, conflicting data of the studies on the role of herpes viral infections in the etiology of autoimmune pemphigus does not allow for reliable recognition of these viruses as triggers in the development and course of this bullous dermatosis. **Aim:** To assess specific IgM and IgG antibodies to herpes virus infections in patients with autoimmune pemphigus. **Materials and methods:** Serum samples from 15 patients with autoimmune pemphigus were analyzed by chemoluminescent immunoassay. **Results:** In the serum samples of 14/15 (93.3%) patients with autoimmune pemphigus we found specific IgG antibodies to nuclear and capsid EBV proteins at the levels of 30.7 to 600 U/mL (median, 147.5 [102.62; 313.25] U/mL) and from 33.5 to 567 U/mL (median, 186 [85.95; 492.5] U/mL), respectively. Specific IgG antibodies to the EBV early protein were found only in 6.7% of cases. In all patients, there were no specific IgM antibodies to EBV capsule antigens.

All patients (100%) had specific IgG anti-CMV antibodies in the range from 64.5 to 138 U/mL (median, 103.5 [94.83; 113.75] U/mL). In 30% of cases, there were specific IgM anti-CMV antibodies at titers of 11 to 12.3 U/mL (median, 5 [5; 9.5] U/mL).

Conclusion: The results of the preliminary study showed that 93.3% of autoimmune pemphigus cases have an underlying chronic infection caused by EBV and CMV. The finding of the high titers of IgG anti-EBV and anti-CMV antibodies allows to conclude that the association of these viruses with the bullous dermatosis is not just a chance. It makes further research undoubtedly necessary. Its results would draw more accurate conclusions on the role of EBV and CMV in the pathogenesis of autoimmune pemphigus and to find new perspectives in the treatment of patients with this life-threatening disease.

Key words: pemphigus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, specific antibodies, chemoluminescent immunoassay

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-13-17

Makhneva Natalia V. – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 784 05 77.
E-mail: makhneva@mail.ru

Syuch Nataliya I. – MD, PhD, Professor, Chair of Advanced Medical Therapy, Head of Laboratory Department²

Voronova Vladislava V. – MD, PhD Student, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty¹

Beletskaya Lyudmila V. – MD, PhD, Professor

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Medical Educational Scientific Clinical Center named after P.V. Mandryka; 8A Bol'shaya Olen'ya ul., Moscow, 107014, Russian Federation