

Исследование экспрессии белка PERP в коже больных истинной акантолитической пузырчаткой

А.А. Кубанов^{1,2}, О.Р. Катунина¹, А.В. Миченко¹, Т.В. Абрамова²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Продемонстрировано участие белков апоптоза в развитии акантолиза при истинной акантолитической пузырчатке. В связи с этим вызывает интерес изучение белка PERP, передающего сигналы апоптоза и регулирующего функции десмосом в кератиноцитах. Сведения об исследовании экспрессии белка PERP у больных истинной акантолитической пузырчаткой в российской и зарубежной литературе отсутствуют.

Цель. Оценить экспрессию белка PERP в коже больных истинной акантолитической пузырчаткой.

Материал и методы. Обследованы 22 больных истинной акантолитической пузырчаткой, 1 больной буллезным пемфигоидом и 10 здоровых лиц. В биоптатах, полученных из очагов поражения и видимо здоровой кожи больных, а также от здоровых лиц, методом непрямой иммунофлуоресценции изучали экспрессию белка PERP.

Результаты. Экспрессия белка PERP выявлена у больных истинной акантолитической пузырчаткой на участках видимо непораженной кожи, в очаге поражения у больного буллезным пемфигоидом и в коже здоровых добровольцев на мембране кератиноцитов всех слоев эпидермиса. Экспрессия белка PERP в покрывке пузыря в очагах поражения больных истинной акантолитической пузырчаткой отсутствовала.

Заключение. Установлены существенные различия в экспрессии белка PERP в покрывке пузыря и видимо непораженной коже у больных истинной акантолитической пузырчаткой.

Ключевые слова: **истинная акантолитическая пузырчатка, белок PERP, апоптоз, реакция непрямой иммунофлуоресценции, конфокальная микроскопия.**

Studying of the expression of PERP protein in the skin of patients with pemphigus

A.A. Kubanov^{1,2}, O.R. Katunina¹, A.V. Michenko¹, T.V. Abramova²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation

Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

The authors disclosed the participation of apoptosis proteins in the development of acantholysis in patients with pemphigus. In this connection, studies of the PERP protein passing apoptosis signals and regulating desmosomal functions in keratinocytes are of interest. There is no information about any studies aimed at the PERP protein expression in patients with pemphigus in available literature.

Goal. To assess the PERP protein expression in the skin of patients with pemphigus.

Materials and methods. There was a study of 22 patients with pemphigus, a patient with bullous pemphigoid and ten healthy people. The PERP protein expression was studied in the biopsy materials obtained from lesion foci and apparently healthy skin of the patients as well as healthy people using the indirect immunofluorescence method.

Results. The PERP protein expression was revealed in patients with pemphigus on areas of apparently intact skin, in lesion foci in the patient with bullous pemphigoid and skin of healthy volunteers in the membrane of keratinocytes from all epidermal layers. The PERP protein expression in the blister operculum in lesion foci in patients with pemphigus was absent.

Conclusion. Substantial differences in the PERP protein expression in the blister operculum and apparently intact skin of patients with pemphigus were revealed.

Key words: pemphigus, PERP protein, apoptosis, indirect immunofluorescence test, confocal microscopy.

Corresponding author: michenko@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 6: 59—65.

■ Истинная акантолитическая пузырчатка (ИАП) — аутоиммунный буллезный дерматоз, характеризующийся появлением пузырей на видимо непораженной коже и слизистых оболочках, быстро вскрывающихся и образующих эрозии. Гистологическим признаком заболевания является формирование интраэпидермальных полостей в результате акантолиза. ИАП сопровождается появлением циркулирующих и связанных в эпидермисе антител класса IgG к структурным белкам клеточной мембраны кератиноцитов [1].

ИАП развивается преимущественно в молодом и трудоспособном возрасте и отличается тяжелым течением с угрозой жизни больного [2, 3]. Внедрение глюкокортикостероидов в терапию данного заболевания позволило снизить показатели смертности с 90 до 10% [4, 5], и в настоящее время эта группа препаратов является базисной терапией ИАП [6]. Однако уже в течение первых лет применения иммуносупрессивная терапия влечет за собой тяжелые осложнения, которые могут явиться причиной летального исхода [2, 7, 8]. Актуальными являются исследования патогенеза ИАП, направленные на обнаружение новых потенциальных мишеней для терапевтического воздействия, которое позволило бы снизить дозу глюкокортикостероидов, уменьшить количество побочных эффектов и улучшить качество жизни больного [9].

Одним из перспективных направлений исследований патогенеза ИАП является изучение механизмов акантолиза с целью создания препаратов, блокирующих его развитие. Существует теория, согласно которой аутоантитела к белкам адгезии (десмоглеинам 1 и 3) блокируют их адгезивную функцию, что обуславливает потерю связи между кератиноцитами и развитие акантолиза [1]. Однако эта теория не объясняет, почему при микроскопическом исследовании эпидермиса больных истинной акантолитической пузырчаткой разрушению десмосом предшествует уменьшение объема кератиноцитов.

В исследованиях [11—14] была продемонстрирована активация сигнальных и эффекторных белков апоптоза¹ под действием IgG, полученных от больных вульгарной пузырчаткой. Полученные данные

¹ Апоптоз (др.-греч. ἀπόπτωσης — опадание листьев) — программируемая клеточная смерть, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. В процессе апоптоза выделяют три фазы: сигнальную, эффекторную и деградационную. В сигнальную фазу сигнал апоптоза передается в цитоплазму клетки посредством либо рецепторов гибели клетки, экспрессируемых на мембране клетки, либо выхода апоптогенных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки. В эффекторную фазу происходит активация каскада белков-эффекторов и регулирующих их белков-модуляторов. Основными эффекторами апоптоза являются каспазы — протеазы, разрушающие белковые структуры клетки. В фазу деградации клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции [10].

позволили сформулировать концепцию апоптолиза, по-новому объясняющую патоморфологические изменения в коже при ИАП [15]. Согласно этой концепции присоединение антител к десмоглеинам и другим белкам поверхности кератиноцитов, расположенным на мембране клеток, инициирует передачу сигналов внутрь клетки, активирующих апоптотические ферменты цитоплазмы (каспазу 3 [16], каспазу 8 [12], каспазу 9 [17]). Каспазы представляют собой цистеиновые протеазы, которые расщепляют аминокислотные последовательности после остатка аспарагиновой кислоты [18]. Одной из основных функций эффекторных каспаз является прямое и опосредованное разрушение клеточных структур: гидролизу подвергаются белки ядерной мембраны, цитоскелета, расщепляются белки, регулирующие клеточную адгезию. Таким образом, вследствие ретракции тонофиламентов, деградации структурных белков, включая десмоглеины, под действием каспаз уменьшается объем кератиноцитов с последующим механическим разрывом десмосом и формированием межклеточных щелей [12, 13, 15].

Концепцию апоптолиза также поддерживают результаты экспериментов X. Wang и соавт. (2004), продемонстрировавших способность ингибиторов каспаз блокировать акантолиз, вызванный IgG, полученными от больных вульгарной пузырчаткой [19, 20].

Белок PERP (от англ. p53 apoptosis effector related to PMP-22 — апоптотический эффектор белка p53, относящийся к периферическим миелиновым белкам-22) — трансмембранный полипептид с молекулярной массой 21,4 кД, впервые был описан в 2000 г. L. Attardi и соавт. [21], которые продемонстрировали, что экспрессия гена *PERP* регулируется супрессором опухолей p53, а повышение экспрессии белка PERP приводит к гибели фибробластов. В 2005 г. R. Ihrie и соавт. обнаружили, что ген *PERP* также регулируется геном *p63*, который в свою очередь является основным регулятором созревания клеток многослойного плоского эпителия [22]. Эксперименты, проведенные авторами, показали, что *PERP*^{-/-} мыши (нокаутные мыши, у которых выключен ген *PERP*) вскоре после рождения погибали в результате образования обширных внутриэпидермальных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. Установлено, что в кератиноцитах этих мышей десмосомы образуются, но их количество снижено, также нарушена связь между белками десмосом и прикрепление десмосом к цитоскелету [23]. На основании полученных результатов авторы делают выводы о том, что белок PERP необходим для реализации адгезивной функции десмосом. Таким образом, белок PERP участвует в реализации апоптоза, регулирует пролиферацию кератиноцитов и обеспечивает межклеточную адгезию.

Исследование экспрессии белка PERP в коже больных ИАП не проводилось.

Цель исследования: изучить экспрессию белка PERP в коже больных ИАП.

Материал и методы

Обследованы 22 больных ИАП: 10 (45,5%) мужчин, 12 (54,5%) женщин в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст $54,22 \pm 17,6$ года). У 17 (77,3%) больных установлен диагноз вульгарной пузырчатки, у 4 (18,2%) — себорейной пузырчатки, у 1 (4,5%) — листовидной формы ИАП.

Возраст больных при дебюте ИАП варьировал от 17 до 75 лет (средний возраст $51,9 \pm 17,3$ года). Длительность заболевания составляла от 1 мес. до 9,5 года (в среднем 23,5 мес). Положительный симптом Никольского наблюдался у 20 (90,9%) больных, при цитологическом исследовании акантолитические клетки обнаружены у всех (100%) больных. Пациенты получали терапию преднизолоном в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, а также сопутствующую терапию по показаниям (ингибиторы протонного насоса, препараты калия, кальция, анаболические гормоны, антигипертензивные препараты и др.).

У большинства больных — у 13 (59,1%) патологический процесс локализовался на коже с одновременным вовлечением слизистых оболочек. У 2 (9,1%) пациентов отмечалось поражение только слизистой оболочки полости рта (рис. 1) без клинических проявлений на коже, у 4 (18,2%) было выявлено поражение только кожных покровов. Площадь поражения кожных покровов у больных истинной пузырчаткой составляла от 1 до 18% (в среднем 6,24%).

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев: 6 (60%) женщин и 4 (40%) мужчин в возрасте от 20 до 60 лет.

Также был обследован пациент (возраст 64 года) с буллезным пемфигоидом Лёвёра, с распространенными высыпаниями, локализующимися на коже туловища, верхних и нижних конечностей, представленными единичными пузырями диаметром до 1,5 см в диаметре с прозрачным содержимым, эрозиями до 2 см в диаметре с венчиком гиперемии по периферии и очагами эритемы розового цвета с коричневатым оттенком на коже туловища, верхних и нижних конечностей.

Диагноз ИАП устанавливался на основании данных клинической картины, результатов цитологического и гистологического исследований, реакции непрямой иммунофлуоресценции с антителами к IgG.

Забор биоптатов проводился под местной анестезией 2% раствором лидокаина. Биопсировали пузырьные элементы и участки видимо неповрежденной кожи. Для подтверждения диагноза ИАП биоптаты с пузырьными элементами подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали гистологической проводке путем обезвоживания в изопропиловом



Рис. 1. Поражение кожи и красной каймы губ у больной вульгарной пузырчаткой

спирте и заливки в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для определения фиксации IgG и изучения экспрессии белка PERP биоптаты с участков видимо неповрежденной кожи и 3 биоптата с пузырьными элементами (от больных ИАП и от больного буллезным пемфигоидом Лёвёра) помещали в салфетку, смоченную физиологическим раствором, сразу после получения доставляли в патоморфологическую лабораторию, где биоптаты заливали в среду для замораживания Tissue-Tek (Sakura, Netherlands) и помещали в морозильную камеру при температуре -30°C . Из блоков на криостатном микротоме Slee изготавливали срезы толщиной 5—6 мкм. Срезы растягивали на предметных стеклах с полилизинным покрытием Vision biosystems plus slides (Великобритания), высушивали при температуре 25°C в течение 30 мин.

Постановку реакции иммунофлуоресценции проводили согласно инструкции к антителам. После высыхания срезы фиксировали в ацетоне в течение 2 мин., промывали в растворе фосфатного буфера (PBS-tween, pH $7,4 \pm 1,0$) трижды по 5 мин. Для предотвращения эндогенной пероксидазной активности на срезы наносили 5% раствор бычьего сывороточного альбумина (BSA-tween), инкубировали при 25°C в течение 60 мин. Затем, не смывая BSA, на срезы наносили антитела к IgG и к белку PERP в рабочем разведении 1:300, инкубировали при 25°C в течение 60 мин., по истечении которых срезы промывали в растворе фосфатного буфера (PBS-tween, pH $7,4 \pm 1,0$) трижды по 5 мин. После промывания на срезы наносили вторичные антитела, меченные флуорохромом, инкубировали при 25°C в течение 60 мин. Вторичные антитела отмывали также раствором фосфатного буфера (PBS-tween, pH $7,4 \pm 1,0$) трижды по 5 мин. По окончании промывания срезы слегка подсушивали, заключа-

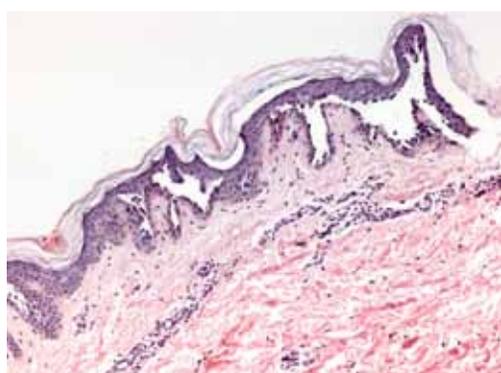
ли под покровное стекло в среду, содержащую DAPI, помещали в планшет-папку во избежание выцветания флуорохрома. Полученные препараты анализировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Olympus IX81S1F-S (Германия) с использованием объективов x 60 и x 100.

Результаты

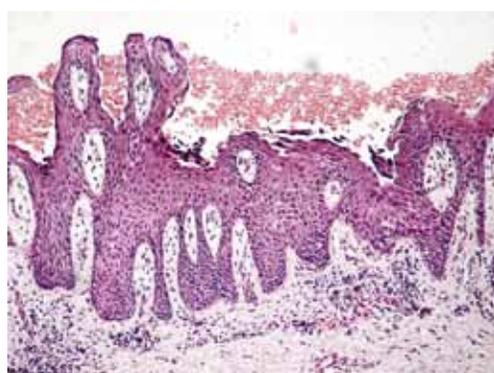
В биоптатах, полученных из очагов поражения, были установлены характерные для ИАП патологические признаки: у больных вульгарной пузырчаткой наблюдался акантолиз с формированием надба-

зальных пузырей, в полости которых присутствовали акантолитические клетки; у больных себорейной и листовидной пузырчаткой акантолиз наблюдался на уровне зернистого слоя эпидермиса или сразу под ним, обнаруживались единичные акантолитические клетки. В дерме отмечалась воспалительная инфильтрация различной степени интенсивности (рис. 2).

Фиксация IgG у больных акантолитической пузырчаткой наблюдалась в межклеточных промежутках в эпидермисе (рис. 3, а), у больного буллезным пемфигоидом — вдоль базальной мембраны (рис. 3, б).

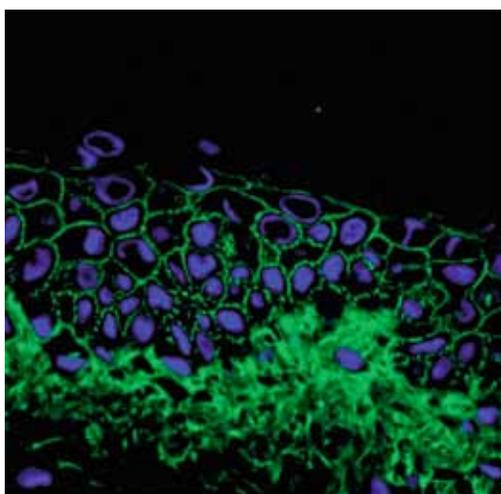


а

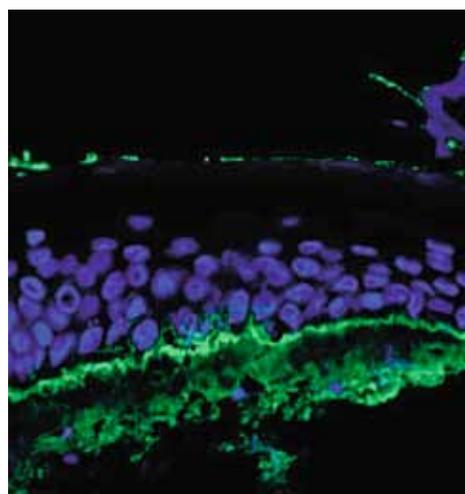


б

Рис. 2. Гистологическая картина в биоптатах больных ИАП: а — акантолиз с формированием надбазального пузыря у больного вульгарной пузырчаткой; б — акантолиз на уровне зернистого и верхних рядов шиповатого слоя у больного листовидной пузырчаткой. Окраска гематоксилином и эозином (× 100)

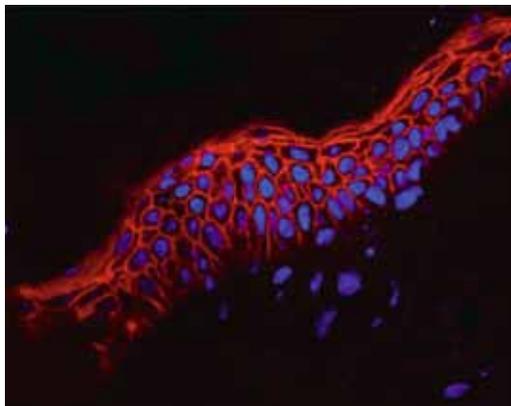


а

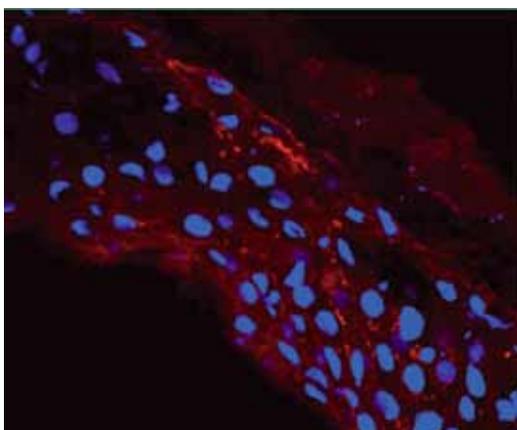


б

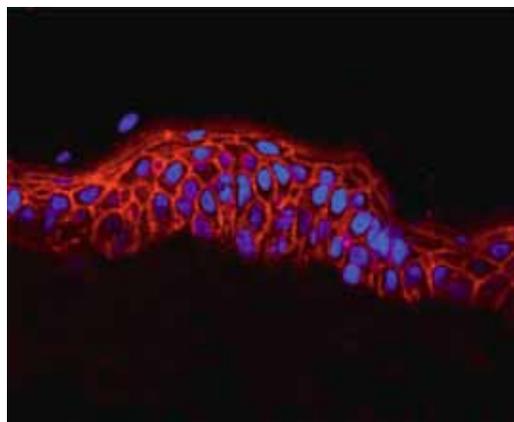
Рис. 3. Реакция непрямого иммунофлюоресценции с антителами к IgG (× 600): а — фиксация IgG в межклеточных промежутках в эпидермисе больного вульгарной пузырчаткой; б — фиксация IgG в базальной мембране в коже больного буллезным пемфигоидом



а



б



в

Рис. 4. Реакция непрямо́й иммунофлюоресценции с антителами к PERP у больных вульгарной пузырчаткой ($\times 600$): а — экспрессия PERP на мембране кератиноцитов в очагах видимо́й здоровой кожи; б — отсутствие экспрессии PERP в покрывке пузыря; в — экспрессия PERP на мембране кератиноцитов в участках кожи, прилегающей к пузырю

Результаты исследования показали, что у больных ИАП наблюдалась экспрессия белка PERP в области видимо́й непо́раженной кожи на мембранах кератиноцитов всех слоев эпидермиса (рис. 4, а). В биоптатах, полученных из очагов поражения у двух больных ИАП, экспрессия белка PERP отсутствовала в покрывке пузыря (рис. 4, б), но сохранялась в участках кожи, прилегающих к пузырьному элементу (рис. 4, в). У больного буллезным пемфигоидом Левера установлена экспрессия белка PERP на мембранах кератиноцитов в покрывке пузыря (рис. 5).

Во всех биоптатах, полученных от здоровых лиц, экспрессия белка PERP наблюдалась в области мембраны кератиноцитов всех слоев эпидермиса (рис. 6).

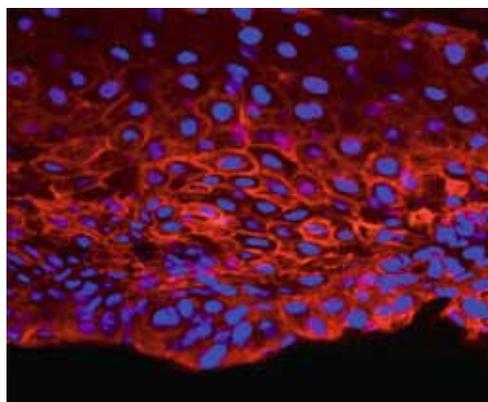


Рис. 5. Реакция непрямо́й иммунофлюоресценции с антителами к PERP у больного буллезным пемфигоидом ($\times 600$). Экспрессия белка PERP в покрывке пузыря

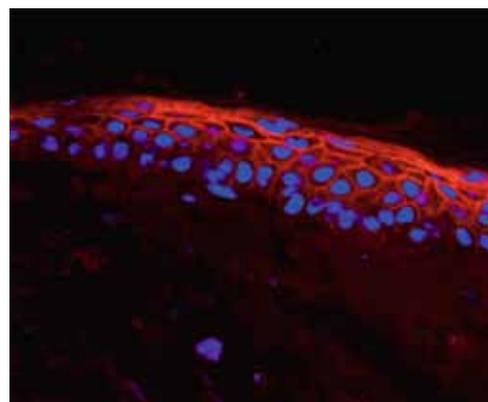


Рис. 6. Реакция непрямо́й иммунофлюоресценции с антителами к PERP у здорового добровольца ($\times 600$). Экспрессия PERP на мембране кератиноцитов

Обсуждение

В настоящем исследовании, проведенном у больных ИАП, впервые установлено наличие экспрессии белка PERP на поверхности кератиноцитов в области видимо непораженной кожи. Экспрессия исследуемого белка у здоровых лиц и в очаге поражения у больного буллезным пемфигоидом Лёвера также наблю-

далась в области мембран кератиноцитов. В очагах поражения у больных ИАП установлено отсутствие экспрессии белка PERP.

Таким образом, полученные в результате исследования данные об отсутствии экспрессии белка PERP в очагах поражения у больных ИАП свидетельствуют о его вовлеченности в процессы акантолиза. ■

Литература

- Samtsov A.V., Belousova I.E. Bullezyne dermatozy. SPb: Kosta 2012; 143. [Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб: Коста 2012; 143.]
- Terlyuk N.P., Potekaev N.N., Kuz'mina T.S. i dr. Letal'nyy iskhod pri kortikosteroidnoy terapii akantoliticheskoй puzyrchatki v rezul'tate infektsionnykh oslozhneniy. *Clinical Dermatology and Venereology* 2005; 2: 16—20. [Теплюк Н.П., Потехаев Н.Н., Кузьмина Т.С. и др. Летальный исход при кортикостероидной терапии акантолитической пузырчатки в результате инфекционных осложнений. *Клин дерматол венерол* 2005; 2: 16—20.]
- Matushevskaya E.V., Lysenko A.A., Svirishchevskaya E.V. Klinicheskie osobennosti i immunnye mekhanizmy patogeneza istinnoy puzyrchatki. *Modern Probl Dermatovenerol, Immunol Med Cosmetol* 2006; 1: 18—26. [Матушевская Е.В., Лысенко А.А., Свирищевская Е.В. Клинические особенности и иммунные механизмы патогенеза истинной пузырчатки. *Совр пробл дерматовенерол иммунол врачей косметол* 2006; 1: 18—26.]
- Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R. et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a180.
- Robinson J.C., Lozada-Nur F., and Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84, 349—355.
- Dermatovenerology, 2010. (Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists) / Ed. by A.A. Kubanova. M: DEKS-PRESS 2010; 428. [Дерматовенерология, 2010. (Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов) [под ред. А.А. Кубановой]. М: ДЭК-ПРЕСС 2010; 428.]
- Ahmed A.R., Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221—228.
- Rosenberg F.R., Sanders S., Nelson C. T. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 962—970.
- Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2012; 45: 1: 7—35.
- Serbin M.E., Shcherbak E.V. Apoptoz i ego molekulyarnye efekторы. Aktual'nye problemy biologii, meditsiny i ekologii : Sbornik / pod redaktsiyey prof., d.m.n. N.N. Il'inskih. Tomsk: Sibirskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet, 2004; 1. [Сербин М.Е., Щербак Е.В. Апоптоз и его молекулярные эффекторы. Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сборник / под ред. проф., д.м.н. Н.Н. Ильинских. Томск: Сибирский государственный медицинский университет 2004; 1.]
- Milner Y., Metzeau P., Kiefer H. et al. Pemphigus an autoimmune disease of the skin: cell-cell separation versus membrane signaling and apoptosis in acantholysis. *The Decade of Autoimmunity*. Ed. by Y. Shoenfeld. Amsterdam, Elsevier Science BV, 1999, pp 606—615.
- Puviani M., Marconi A., Cozzani E., Pincelli C. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase-8. *J Invest Dermatol* 2003, 120: 164—167.
- Pelacho B., Natal C., Espana A. et al. Pemphigus vulgaris autoantibodies induce apoptosis in HaCaT keratinocytes. *FEBS Lett* 2004, 566: 6—10.
- Prete M., España A., Marquina M. et al. An imbalance in Akt/mTOR is involved in the apoptotic and acantholytic processes in a mouse model of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009; 18 (9): 771—780.
- Grando S.A., Bystry J.C., Chernyavsky A.I. et al. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 764—770.
- Frusic-Zlotkin M., Pergamentz R., Michel B. et al. The interaction of pemphigus autoimmunoglobulins with epidermal cells: activation of the fas apoptotic pathway and the use of caspase activity for pathogenicity tests of pemphigus patients. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1050: 371—379.
- Arredondo J., Chernyavsky A.I., Karaoui A., Grando S.A. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in Pemphigus. *Am J Pathol* 2005; 167: 1531—1544.
- Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunologicheskie problemy apoptoza. M: Editorial URSS, 2002; 320. [Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М: Эдиториал УРСС, 2002; 320.]
- Wang X., Bregegere F., Frusic-Zlotkin M. et al. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis* 2004, 9: 131—143.
- Wang X., Bregegere F., Soroka Y. et al. Replicative senescence enhances apoptosis induced by pemphigus autoimmune antibodies in human keratinocytes. *FEBS Lett* 2004, 567: 281—286.
- Attardi L.D., Reczek E.E. Cosmas C. et al. PEP, an apoptosis-associated target of p53, is a novel member of the PMP-22/gas3 family. *Genes Dev* 2000; 14: 6: 704—718.
- Ihrie R.A., Marques M.R., Nguyen B.T. et al. Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity. *Cell* 2005; 120: 843—856.
- Bektas M., Rubenstein D.S. Perp and pemphigus: a disease of desmosome destabilization. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1606—1608.

об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по научной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Москва

О.Р. Катунина — д.м.н., доцент, зав. лабораторией патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.В. Миченко — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Т.В. Абрамова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Москва