

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624417>

Оригинальное исследование



Оценка распространённости HLA DRB1 и DRQ1 аллелей у больных разными формами пузырчатки в российской популяции

О.Ю. Олисова¹, А.А. Лепехова¹, А.С. Духанин², Н.П. Теплюк¹, Н.Л. Шимановский²¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Аутоиммунные буллёзные дерматозы представляют собой наиболее тяжёлые заболевания кожи и часто могут заканчиваться летальным исходом. Известно, что генетические факторы, а именно ассоциация с *DRB1* и *DQB1* HLA аллелями II класса играет одну из ключевых ролей в дебюте аутоиммунных буллёзных дерматозов. Так, например, при пузырчатке молекулы HLA II класса посредством Т-лимфоцитов участвуют в стимуляции В-клеток к выработке антител класса IgG к клеткам шиповатого слоя, вызывая акантолиз. Исследование распространённости HLA *DRB1* и *DQB1* аллелей у больных пузырчаткой проводилось во многих популяциях, однако подобных работ в российской популяции ещё не было.

Цель исследования — оценить частоту распространённости HLA *DRB1* и *DQB1* аллелей на уровнях низкого и высокого разрешения у пациентов с различными формами пузырчатки.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 86 больных вульгарной, 13 — листовидной, 6 — паранеопластической пузырчаткой и 92 здоровых донора. HLA-типирование для *DRB1* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции с применением специфичных праймеров.

Результаты. На уровне низкого разрешения *HLA-DRB1*4* и *DRB1*14* аллели статистически значимо чаще выявлялись у больных вульгарной и листовидной пузырчаткой по сравнению со здоровыми донорами, в то время как *HLA-DRB1*11*, *DRB1*16* и *DRB1*3*, наоборот, достоверно чаще встречались в контрольной группе. На уровне высокого разрешения наблюдалось следующее распределение HLA *DRB1* аллелей: *DRB1*04:02* являлись предрасполагающими для всех разновидностей пузырчатки, включая паранеопластическую. *DRB1*14:05* HLA встречался статистически значимо чаще у больных вульгарной и листовидной пузырчаткой, тогда как *DRB1*11:04* в 3,7 раза чаще у здоровых доноров. На уровне низкого разрешения по HLA *DQB1* аллелям статистической значимой разницы не выявлено, однако при высоком разрешении показано, что шансы получить *DQB1*03:02* были в 7,09 раза выше у больных листовидной пузырчаткой и в 2,49 раза выше для группы вульгарной пузырчатки по сравнению со здоровыми донорами. Следует также отметить, что *DQB1*05:03* аллель достоверно часто встречался у больных вульгарной и паранеопластической пузырчаткой, тогда как *DQB1*03:01* — статистически значимо чаще в группе контроля.

Заключение. В нашем исследовании показано, что *HLA-DRB1*4*, *DRB1*14*, *DRB1*04:02*, *DRB1*14:05*, *DQB1*03:02* и *DQB1*05:03* аллели являлись предрасполагающими к развитию пузырчатки, в то время как *HLA-DRB1*11*, *DRB1*16*, *DRB1*3*, *DRB1*11:04* и *DQB1*03:01* были протективными к развитию пузырчатки, поскольку статистически значимо чаще встречались в группе контроля.

Ключевые слова: HLA DRB1 аллели; HLA DQB1 аллели; пузырчатка.

Как цитировать:

Олисова О.Ю., Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л. Оценка распространённости HLA DRB1 и DRQ1 аллелей у больных разными формами пузырчатки в российской популяции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 2. С. 143–153. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624417>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624417>

Original study article

Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles frequencies in patients with various forms of pemphigus among the Russian population

Olga Yu. Olisova¹, Anfisa A. Lepekhova¹, Alexander S. Dukhanin², Natalia P. Teplyuk¹, Nikolay L. Shimanovsky²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Autoimmune bullous dermatoses are known to be the most severe blistering conditions of skin. *HLA-DRB1* and *DQB1* alleles might play a crucial role in their onset. In pemphigus HLA class II molecules stimulate the division of T helper cells, which in turn stimulate B cells to produce antibodies to epidermal keratinocytes causing acantholysis. The *HLA-DRB1* and *DQB1* alleles' frequencies studied in pemphigus in a vast variety of populations worldwide. However, as of yet, this mechanism was not investigated in Russian population.

AIM: To estimate the prevalence of the *HLA-DRB1* and *DQB1* alleles at a low- and high-resolution levels in patients with various forms of pemphigus. We observed 86 patients with pemphigus vulgaris, 13 — with pemphigus foliaceus, 6 patients with paraneoplastic pemphigus and 92 healthy volunteers.

MATERIALS AND METHODS: HLA typing for *DRB1* and *DQB1* was performed with 50 nanogram DNA extraction and polymerase chain reaction.

RESULTS: At a low-resolution level *HLA-DRB1*4* and *DRB1*14* alleles were statistically significant more frequent in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients compared to those in control subjects, whereas *HLA-DRB1*11*, *DRB1*16*, and *DRB1*3* alleles were more frequent in healthy volunteers. At a high-resolution level, *DRB1*04:02* allele was observed to show its statistically significant higher frequency in all variants of pemphigus, including paraneoplastic pemphigus. However, *DRB1*14:05* HLA allele was more frequent in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients, whereas *DRB1*11:04* one was found to be 3.7 times more frequent in healthy controls. Additionally, at a low-resolution level for *HLA-DQB1* alleles no statistically significant results were observed. However, at a high-resolution level the chances for more frequent indication of *DQB1*03:02* allele were 7.09 times higher in pemphigus foliaceus group and 2.49 higher in pemphigus vulgaris patients compared to healthy volunteers. Moreover, *DQB1*05:03* was identified more frequently in pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus groups of patients, whereas *DQB1*03:01* allele was shown to be increased in the group of healthy donors.

CONCLUSION: *HLA-DRB1*4*, *DRB1*14*, *DRB1*04:02*, *DRB1*14:05*, *DQB1*03:02* and *DQB1*05:03* alleles might be considered as the genetic markers for pemphigus vulgaris susceptibility, while *HLA-DRB1*11*, *DRB1*16*, *DRB1*3*, *DRB1*11:04* and *DQB1*03:01* allelic groups appear to be protective for Russian population.

Keywords: HLA DRB1 alleles; HLA DQB1 alleles; pemphigus.

To cite this article:

Olisova OYu, Lepekhova AA, Dukhanin AS, Teplyuk NP, Shimanovsky NL. Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles frequencies in patients with various forms of pemphigus among the Russian population. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(2):143–153. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv624417>

Received: 23.02.2024

Accepted: 13.03.2024

Published online: 20.04.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Аутоиммунные буллёзные дерматозы являются одними из самых тяжёлых заболеваний кожи, нередко заканчивающихся летальным исходом. На сегодняшний день механизмы патогенеза аутоиммунных буллёзных дерматозов остаются не до конца изученными. Известно, что факторы окружающей среды, генетика, включая *DR* и *DQ* аллели, приём некоторых лекарственных препаратов, а также всевозможные вирусные инфекции могут индуцировать дебют этих заболеваний [1]. Так, например, пузырчатка представляет собой аутоиммунное буллёзное заболевание кожи, в основе развития которого лежат генетические механизмы. При пузырчатке иммуноглобулины класса G (IgG), фиксируясь в области шиповатого слоя эпидермиса кожи и/или слизистых оболочек, вызывают акантолиз с последующим формированием внутриэпидермального пузыря [2].

Система тканевой совместимости человека (Human Leukocyte Antigens, HLA) представляет собой группу антигенов (более 150) гистосовместимости. Именно на 6-й хромосоме расположено большое количество генов, ассоциированных с иммунитетом. Так, молекулы HLA II класса участвуют в представлении антигенов из внеклеточного пространства Т-лимфоцитам, а также стимулируют деление Т-хелперов, которые в свою очередь стимулируют В-клетки к выработке антител. За счёт своей полиморфности HLA II класса кодируют различные молекулы с разной связывающей аффинностью, что обеспечивает более высокий уровень связывания вариативного антигенного пептида с CD4+ клетками. В частности, было показано, что Т-клетки, которые непосредственно регулировались HLA *DRB1*04:02*, показали более высокую тропность к десмоглеинам 3 и 1, что непосредственно и запускало механизмы акантолиза [3]. Известно, что повышение частоты различных HLA аллелей II класса у больных пузырчаткой было представлено во многих популяциях [4–6].

Полиморфизмы генов HLA *DRB1* напрямую связаны с развитием множества аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет 2-го типа, красная волчанка и т.д. Так, различные вариации HLA детерминируют аутоиммунный ответ посредством активации Т-клеточного иммунитета и Т-регуляторных клеток, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-10 (IL-10) — ключевого переключателя IgG4 антител и активатора выработки IgG. Следует отметить, что именно этот интерлейкин, по данным многих исследователей, был на высоком уровне в сыворотке и blisterной/пузырной жидкости больных пузырчаткой [7–9].

Исследование распространённости HLA *DRB1* и *DQB1* аллелей у больных пузырчаткой проводилось во многих популяциях, однако подобных работ в российской популяции ещё не было.

Цель исследования — оценка частоты распространённости HLA *DRB1* и *DQB1* аллелей на уровнях низкого и высокого разрешения у пациентов с различными формами пузырчатки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Случай-контроль.

Первичная конечная точка — выявление различий в HLA аллелях *DRB1* и *DQB1* II класса у больных пузырчаткой и здоровых доноров. Промежуточных конечных точек нет.

Критерии соответствия

Критерии включения: подтверждённый гистологически и иммуногистохимически диагноз пузырчатки; возраст больных от 18 лет и старше.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Кафедра кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Центр крови ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 2016 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

Все больные пузырчаткой получали начальную дозу системных глюкокортикоидов 80–100 мг/сут с последующим медленным снижением, согласно клиническим рекомендациям. Больным также проводился анализ венозной крови для определения HLA аллелей методом HLA-типирования.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Летальных исходов, а также тяжёлых осложнений у больных пузырчаткой в нашем исследовании не наблюдалось. Основным исходом исследования было выявление различий по частоте *DRB1* и *DQB1* HLA аллелей II класса у больных пузырчаткой и здоровых доноров методом HLA-типирования в высоком и низком разрешении.

Анализ в подгруппах

В группе вульгарной пузырчатки 56 (65%) пациентов были женского пола, 30 (35%) — мужского. В группе листовидной пузырчатки было 7 (53,85%) женщин и 6 (46,15%) мужчин. Все 6 (100%) больных из группы паранеопластической пузырчатки были женского пола. Контрольная группа здоровых доноров состояла из 40 (43,47%) мужчин и 52 (56,53%) женщин (рис. 1). В среднем возраст больных был более 40 лет. Для группы листовидной пузырчатки было характерно бимодальное распределение возраста — 30–44 и 58–72 года. Пациенты более старшего возраста были в группе паранеопластической пузырчатки, средний возраст которых составлял 63,5 года (медианный возраст 67 лет). Средний возраст здоровых доноров составил 45 лет (табл. 1).

Методы регистрации исходов

У всех больных был получен образец крови для HLA-типирования *DRB1* и *DQB1* аллелей в низком и высоком

разрешениях. Оценивалась частота следующих HLA-аллелей *DRB1* на низком уровне разрешения: *DRB1*4*, *DRB1*14*, *DRB1*13*, *DRB1*11*, *DRB1*1*, *DRB1*7*, *DRB1*15*, *DRB1*3*, *DRB1*16*; *DQB1*5*, *DQB1*3*, *DQB1*6*, *DQB1*2*; на высоком уровне разрешения: *DRB1*04:02*, *DRB1*14:05*, *DRB1*13:01*, *DRB1*11:04*, *DRB1*14:04*, *DRB1*15:01*, *DRB1*04:03*, *DRB1*07:01*, *DRB1*01:02*, *DRB1*13:02*, *DRB1*04:04*, *DRB1*14:01*, *DRB1*03:01*, *DRB1*16:01*, *DRB1*11:01*, *DRB1*01:01*; *DQB1*03:02*, *DQB1*05:03*, *DQB1*05:01*, *DQB1*03:01*, *DQB1*05:02*, *DQB1*02:01*, *DQB1*06:03*, *DQB1*06:04*, *DQB1*06:02*, *DQB1*02:02*. Аллели регистрировались с помощью набора Qiagen QIAamp DNAMini Kit (Германия). HLA-типирование для *DRB1* и *DQB1* аллелей проводилось с помощью экстракции 50 нанограмм ДНК и полимеразной цепной реакции с применением специфичных праймеров (HISTOTYPE SSP Kits, BAG, Германия; AllSet+™ Gold SSP Typing Kits, Invitrogen Corp., Madison, WI, США). Продукты полимеразной цепной реакции разделяли электрофорезом на 2% агарозный гель и окрашивали

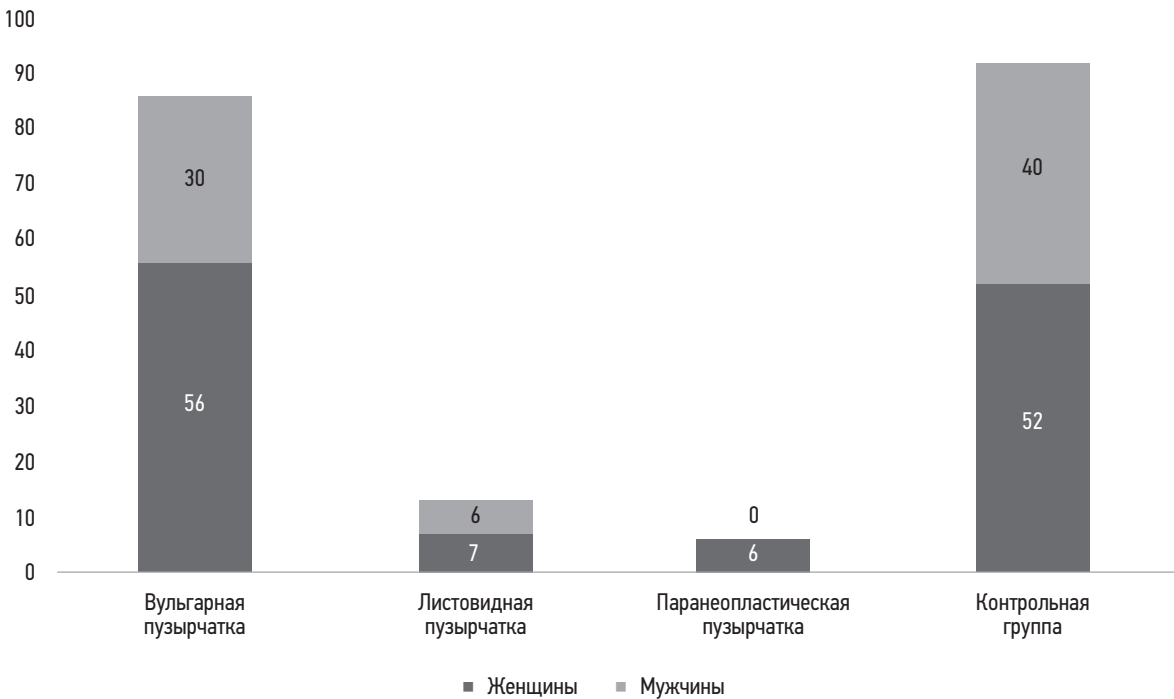


Рис. 1. Распределение больных и здоровых доноров по полу, n.
Fig. 1. Distribution of sick and healthy donors by sex, n.

Таблица 1. Основные статистические показатели для возраста относительно диагнозов и контрольной группы
Table 1. Main statistical indicators for age relative to diagnoses and control group

Диагноз	Всего	Мин.	Макс.	Среднее	Ме	Ско*
Вульгарная пузырчатка	86	25	97	~53	53	~14
Листовидная пузырчатка	13	30	72	~49	44	~14
Паранеопластическая пузырчатка	6	32	83	63,5	67	~19
Контрольная группа	92	35	75	45	-	-

Примечание. * Ско — среднеквадратичное отклонение.
Note. * Ско — standard deviation.

бромистым этидием. Полученные изображения проанализированы с помощью программного обеспечения HISTO MATCH (Германия).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 03-22 от 03.02.2022).

Статистическая обработка

Для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе методов бутстрэп (от англ. bootstrap) и Монте-Карло.

Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы интервала указывались в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки [10].

Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95% ДИ, проверяли согласие распределения с нормальным законом. Рассчитывали также показатели вариации вокруг среднего значения — стандартное отклонение и коэффициент вариации.

Для проверки согласия наблюдаемых распределений каждого с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Андерсона–Дарлинга, Лиллиефорса, Харке–Бера с вычислением для всех критериев p -значений по методу Монте-Карло. Нулевая гипотеза при каждой проверке распределения для каждого показателя: распределение изучаемого показателя согласовывалось с нормальным законом. Альтернативная гипотеза: распределение изучаемого показателя отличалось от нормального. Для показателей, распределение которых в каждой группе согласовывалось с нормальным, при сравнении групп использовался параметрический критерий. Для показателей, распределение которых отличалось от нормального, дополнительно рассчитывался непараметрический критерий.

Сравнение двух групп по количественным признакам выполнено с помощью параметрического t -критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Для t -критерия Стьюдента нулевая гипотеза для каждого признака: средние значения соответствующего признака в группах больных и здоровых доноров не различались; альтернативная гипотеза: средние значения различны. Для U -критерия Манна–Уитни нулевая гипотеза: распределения соответствующего признака (и, значит, медианные значения) в группах с наличием/отсутствием определённого категориального признака не различались. Альтернативная гипотеза: распределения признака (и медианные значения) были различны. Если нулевая гипотеза отклонялась, то можно было сделать вывод, что имеется взаимосвязь между данным количественным фактором

и бинарным показателем (наличием/отсутствием данного признака). Для параметрического критерия показана разность средних с 95% ДИ, для непараметрического — разность медиан Ходжеса–Лемана с 95% ДИ. По результатам сравнения двух групп рассчитывался стандартизированный эффект различий по Козну или по Ходжесу (для групп с численностью менее 16) или бисериальный коэффициент корреляции. Наблюдаемое p -значение зависело от размера выборки, стандартизированный эффект не зависел. Интерпретация эффекта выполнялась по нижней границе ДИ.

Сравнение четырёх групп по количественному признаку выполнены с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA one-way (F -критерий или критерий Уэлча при неоднородности дисперсий в группе; проверка однородности дисперсий выполнялась по критерию Левина). Нулевая гипотеза: средние значения количественного признака в разных группах равны. Альтернативная гипотеза: хотя бы в одной группе среднее значение отличается от остальных. Для дисперсионного анализа использовался также эффект различий ω^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 86 пациентов с вульгарной, 13 с листовидной, 6 с паранеопластической пузырчаткой и 92 здоровых донора.

Распределение HLA DRB1 аллелей II класса на уровне низкого разрешения у больных различными формами пузырчатки. В группе вульгарной пузырчатки на уровне low-resolution level $DRB1^*4$ (41,86%) и $DRB1^*14$ (24,4%) аллели встречались статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (8,7 и 6,52% соответственно) (табл. 2). Следует отметить, что в группе контроля достоверно чаще встречались $DRB1^*11$ (21,74%), $DRB1^*16$ (10,87%) и $DRB1^*3$ (8,70%) аллели по сравнению с группой вульгарной пузырчатки (6,98, 1,16 и 1,16% соответственно). У больных листовидной пузырчаткой также статистически значимо чаще выявлялись $DRB1^*14$ (46,15%) и $DRB1^*4$ (38,46%) аллели по сравнению с контрольной группой (6,52 и 8,70% соответственно). У больных паранеопластической пузырчаткой, как и в группе вульгарной пузырчатки, статистически значимо чаще выявлялся $DRB1^*4$ (50%) аллель по сравнению с группой контроля (8,70%; $p < 0,015$) (см. табл. 2).

Распределение HLA DRB1 аллелей II класса на уровне высокого разрешения у больных различными формами пузырчатки. На уровне high-resolution level у больных вульгарной пузырчаткой статистически значимо чаще встречались $DRB1^*04:02$ и $DRB1^*14:05$ аллели по сравнению с группой контроля (34,88 против 5,43%, $p = 2,02 \times 10^{-6}$; 14,86 против 3,26%, $p < 0,007$, соответственно). Однако шансы получить $DRB1^*11:04$ аллель у больных вульгарной

Таблица 2. Распределение HLA-типирования *DRB1* low-resolution level на уровне низкого разрешения для пациентов с различными формами пузырчатки и контрольной группы, абс. (%)

Table 2. Distribution of *DRB1* low-resolution level HLA typing at a low-resolution level for patients with different forms of vesicular vesicles and controls, abs. (%)

DRB1	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов	Доверительный интервал	<i>p</i>
<i>Вульгарная пузырчатка</i>					
4	36 (41,86)	8 (8,70)	7,56	3,25–17,55	7,35×10 ⁻⁷
14	21 (24,42)	6 (6,52)	4,63	1,77–12,13	0,002
13	8 (9,30)	11 (11,96)	0,75	0,29–1,97	0,74
11	6 (6,98)	20 (21,74)	0,27	0,10–0,71	0,01
1	5 (5,82)	9 (9,78)	0,57	0,18–1,77	0,48
7	4 (4,65)	6 (6,52)	0,70	0,19–2,57	0,83
15	4 (4,65)	8 (8,70)	0,51	0,15–1,77	0,44
3	1 (1,16)	8 (8,70)	0,12	0,02–1,01	0,05
16	1 (1,16)	10 (10,87)	0,10	0,01–0,77	0,017
<i>Листовидная пузырчатка</i>					
14	6 (46,15)	6 (6,52)	12,29	3,12–48,30	0,0002
4	5 (38,46)	8 (8,70)	6,56	1,73–24,86	0,009
13	1 (7,69)	11 (11,96)	0,61	0,07–5,18	1
1	1 (7,69)	9 (9,78)	0,77	0,09–6,62	1
<i>Паранеопластическая пузырчатка</i>					
4	3 (50,00)	8 (8,70)	10,5	1,81–60,85	0,015
14	2 (33,33)	6 (6,52)	7,17	1,08–47,36	0,12
13	1 (16,67)	11 (11,96)	1,47	0,16–13,80	1

пузырчаткой были в 3,13 (1/0,32) раза ниже, чем для контрольной группы (табл. 3). В группе листовидной пузырчатки также статистически значимо чаще наблюдались *DRB1*04:02* и *DRB1*14:05* аллели по сравнению с группой контроля (30,77 против 5,43%; $p < 0,01$; 23,08 против 3,26%; $p < 0,02$, соответственно). У больных паранеопластической пузырчаткой статистически значимо чаще встречался *DRB1*04:02* аллель по сравнению с группой здоровых доноров (50 против 5,43%, $p = 0,002$) (см. табл. 3).

Распределение HLA DQB1 аллелей II класса на уровне низкого разрешения у больных различными формами пузырчатки. Для всех значений HLA-типирования *DQB1* low-resolution level в случае пациентов с диагнозами вульгарной, листовидной и паранеопластической пузырчатки, учитывая уровень статистической значимости 5%, полученные значения для доверительного интервала и p -value, рассчитанное с помощью теста хи-квадрат, нельзя говорить о получении статистически значимого результата (табл. 4).

Распределение HLA DQB1 аллелей II класса на уровне высокого разрешения у больных различными формами пузырчатки. У больных вульгарной пузырчаткой статистически значимо чаще выявлялись *DQB1*03:02*

и *DQB1*05:03* аллели по сравнению с группой здоровых доноров (29,07 против 14,13%; 26,74 против 10,87% соответственно), тогда как *DQB1*03:01* аллель встречался достоверно чаще в группе контроля по сравнению с вульгарной пузырчаткой (8,14 против 19,57%) (табл. 5). *DQB1*03:02* аллель в 7,09 раза статистически значимо чаще встречался у больных листовидной пузырчаткой по сравнению с группой контроля (53,85 против 14,13%), тогда как *DQB1*05:03* — в 8,2 раза чаще у больных паранеопластической пузырчаткой (50,00 против 10,87%) (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в научной литературе представлено около 145 исследований по оценке распространенности HLA *DRB1* и *DQB1* аллелей в различных популяциях. Так, повышение их частоты встречалось в еврейской, турецкой, итальянской, словацкой, тунисской, японской, марокканской, иранской, индо-азиатской, индийской, вьетнамской, бразильской, пакистанской, корейской, испанской, аргентинской, сирийской, немецкой, английской, голландской, мексиканской и египетской популяциях

Таблица 3. Распределение HLA-типирования *DRB1* high-resolution level на уровне высокого разрешения для пациентов с различными формами пузырчатки и контрольной группы, абс. (%)**Table 3.** Distribution of *DRB1* high-resolution level HLA typing at a high-resolution level for patients with different forms of vesicular vesicles and controls, abs. (%)

DRB1	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
<i>Вульгарная пузырчатка</i>					
DRB1*04:02	30 (34,88)	5 (5,43)	9,32	3,41–25,45	$2,02 \times 10^{-6}$
DRB1*14:05	14 (14,86)	3 (3,26)	5,77	1,60–20,85	0,007
DRB1*13:01	6 (6,98)	11 (11,96)	0,55	0,19–1,57	0,38
DRB1*11:04	5 (5,81)	15 (16,30)	0,32	0,11–0,91	0,048
DRB1*14:04	5 (5,81)	0 (0)	-	-	-
DRB1*15:01	4 (4,65)	8 (8,70)	0,51	0,15–1,77	0,44
DRB1*04:03	4 (4,65)	0 (0)	-	-	-
DRB1*07:01	4 (4,65)	6 (6,52)	0,70	0,19–2,57	0,83
DRB1*01:02	4 (4,65)	4 (4,35)	1,07	0,26–4,43	1
DRB1*13:02	2 (2,33)	0 (0)	-	-	-
DRB1*04:04	2 (2,33)	3 (3,26)	0,71	0,12–4,33	1
DRB1*14:01	2 (2,33)	3 (3,26)	0,71	0,12–4,33	1
DRB1*03:01	1 (1,16)	8 (8,70)	0,12	0,015–1,01	0,051
DRB1*16:01	1 (1,16)	6 (6,52)	0,17	0,020–1,43	0,15
DRB1*11:01	1 (1,16)	5 (5,43)	0,20	0,023–1,79	0,24
DRB1*01:01	1 (1,16)	6 (6,52)	0,17	0,020–1,43	0,15
<i>Листовидная пузырчатка</i>					
DRB1*04:02	4 (30,77)	5 (5,43)	7,73	1,75–34,08	0,01
DRB1*14:04	3 (23,08)	0	-	-	-
DRB1*14:05	3 (23,08)	3 (3,26)	8,9	1,58–50,14	0,02
DRB1*13:01	1 (7,69)	11 (11,96)	0,57	0,07–4,76	0,94
DRB1*01:02	1 (7,69)	4 (4,35)	1,69	0,18–16,34	1
DRB1*04:03	1 (7,69)	0	-	-	-
<i>Паранеопластическая пузырчатка</i>					
DRB1*04:02	3 (50,00)	5 (5,43)	17,4	2,78–109,20	0,002
DRB1*14:04	2 (33,33)	0 (0)	-	-	-
DRB1*13:01	1 (16,67)	11 (11,96)	1,47	0,16–13,80	1

[11–13]. Интересно, что помимо сходства по некоторым аллелям выявлялись, согласно оценке этих исследований, и некоторые различия. Так, например, в египетской популяции статистически значимо чаще встречался *DRB1*08* HLA аллель на уровне низкого разрешения. В Германии отмечалась также более высокая частота *DRB1*14:01:01/15:54* гаплотипа у больных пузырчаткой [4]. В словацкой популяции исследование случай-контроль на выборке из 113 больных также показало достоверно более высокую частоту именно *DRB1*14:54* у больных вульгарной пузырчаткой по сравнению с группой контроля

[14]. В то же время у французов выявлялись статистически значимо чаще именно *DRB1*01:02* и *DRB1*04:06* аллели у больных вульгарной и листовидной пузырчаткой соответственно [15, 16]. В японской популяции при обследовании 525 больных вульгарной пузырчаткой также достоверно чаще встречался *DRB1*04:06* аллель [17].

В настоящее время проводятся множественные крупные исследования, направленные на изучение биологии HLA антигенов, в частности на всевозможное взаимодействие между их молекулами, проливая свет на их возможную ключевую роль в развитии и прогрессировании

Таблица 4. Распределение видов HLA-типирования *DQB1* high-resolution level на уровне низкого разрешения для пациентов с различными видами пузырчатки и контрольной группы, абс. (%)

Table 4. Distribution of *DQB1* high-resolution level HLA typing at a low-resolution level for patients with different types of vesicular vesicles and controls, abs. (%)

DQB1	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
<i>Вульгарная пузырчатка</i>					
5	39 (45,35)	31 (33,37)	1,63	0,89–2,99	0,15
3	33 (38,37)	36 (39,13)	0,97	0,53–1,77	1
6	8 (9,30)	14 (15,22)	0,57	0,23–1,44	0,33
2	6 (6,98)	9 (9,78)	0,69	0,24–2,03	0,69
<i>Листовидная пузырчатка</i>					
3	9 (23,08)	36 (39,13)	2,8	0,87–9,03	0,14
5	3 (6,92)	31 (33,37)	0,54	0,14–2,07	0,54
6	1 (7,69)	14 (15,22)	0,43	0,05–3,54	0,69
<i>Паранеопластическая пузырчатка</i>					
5	4 (66,67)	31 (33,37)	3,94	0,68–22,68	0,23
3	2 (33,33)	36 (39,13)	0,78	0,14–4,47	1

Таблица 5. Распределение видов HLA-типирования *DQB1* high-resolution level на уровне высокого разрешения для пациентов с диагнозом вульгарной пузырчатки и контрольной группы, абс. (%)

Table 5. Distribution of *DQB1* high-resolution level HLA typing at a high-resolution level for patients diagnosed with vesicular vesicular vulgaris and controls, abs. (%)

DQB1	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
<i>Вульгарная пузырчатка</i>					
DQB1*03:02	25 (29,07)	13 (14,13)	2,49	1,18–5,27	0,03
DQB1*05:03	23 (26,74)	10 (10,87)	2,99	1,33–6,74	0,01
DQB1*05:01	9 (10,47)	9 (9,78)	1,08	0,41–2,86	1
DQB1*03:01	7 (8,14)	18 (19,57)	0,36	0,14–0,92	0,048
DQB1*05:02	7 (8,14)	12 (13,04)	0,59	0,22–1,57	0,41
DQB1*02:01	3 (3,49)	4 (4,35)	0,80	0,17–3,66	1
DQB1*06:03	3 (3,49)	7 (7,60)	0,44	0,11–1,75	0,39
DQB1*06:04	3 (3,49)	7 (7,60)	0,44	0,11–1,75	0,39
DQB1*06:02	2 (2,33)	0 (0)	-	-	-
DQB1*02:02	2 (2,33)	0 (0)	-	-	-
<i>Листовидная пузырчатка</i>					
DQB1*03:02	7 (53,85)	13 (14,13)	7,09	2,06–24,46	0,002
DQB1*05:03	3 (23,08)	10 (10,87)	2,46	0,58–10,46	0,42
DQB1*03:03	1 (7,69)	5 (5,43)	1,45	0,16–13,49	1
DQB1*03:01	1 (7,69)	18 (19,57)	0,34	0,04–2,81	0,51
DQB1*06:03	1 (7,69)	7 (7,60)	1,01	0,11–8,96	1
<i>Паранеопластическая пузырчатка</i>					
DQB1*05:03	3 (50,00)	10 (10,87)	8,2	1,45–46,24	0,034
DQB1*03:01	1 (16,67)	18 (19,57)	0,82	0,09–7,48	1
DQB1*05:01	1 (16,67)	9 (9,78)	1,84	0,19–17,58	1
DQB1*03:02	1 (16,67)	13 (14,13)	1,22	0,13–11,26	1

различных аутоиммунных заболеваний. Интересно, что те множественные HLA аллели и их множественные молекулы и рецепторы, которые связывают различные антигены, могут быть использованы как потенциальные терапевтические мишени в будущем. Известно, что все антигенпрезентирующие клетки могут презентовать более 10^{12} различных белков. Специфическая идентификация или узнавание HLA-пептидных комбинаций обычно обусловлено $\alpha\beta$ -Т-клеточными рецепторами ($\alpha\beta$ -ТКР). Так, например, авторы метаанализа [18] предположили, что те механизмы взаимодействия, которые были идентифицированы между HLA, пептидами и так называемыми $\alpha\beta$ -ТКР, экспрессированными CD8+ Т-клетками, связывающими HLA молекулы I класса, а также CD4+ Т-клетками, тропными к HLA молекулам II класса, могли различаться при разных аутоиммунных заболеваниях. Углублённое исследование данного взаимодействия позволит открыть многие другие ключевые звенья патогенеза не только пузырчатки, но и других аутоиммунных заболеваний, в основе развития которых лежит ассоциация с HLA аллелями.

Согласно нашему исследованию, на уровне низкого разрешения (low-resolution level) *HLA-DRB1*4* и *DRB1*14* аллели статистически значимо чаще выявлялись у больных вульгарной и листовидной пузырчаткой по сравнению со здоровыми донорами и могли бы рассматриваться в качестве потенциальных генетических биомаркеров, предрасполагающих к развитию заболевания, в то время как *HLA-DRB1*11*, *DRB1*16* и *DRB1*3* аллели, наоборот, статистически значимо чаще встречались в группе здоровых доноров и, следовательно, являлись защитными для российской популяции.

На уровне высокого разрешения (high-resolution level) наблюдалось следующее распределение HLA *DRB1* аллелей: *DRB1*04:02* являлся предрасполагающим для всех разновидностей пузырчатки, включая паранеопластическую. *DRB1*14:05* HLA аллель встречался статистически значимо чаще у больных вульгарной и листовидной пузырчаткой, тогда как *DRB1*11:04* являлся протективным, поскольку в 3,7 раза чаще встречался у здоровых доноров.

На уровне низкого разрешения по HLA *DQB1* аллелям статистически значимой разницы не выявлено, однако при высоком разрешении было показано, что шансы получить *DQB1*03:02* были в 7,09 раза выше у больных листовидной пузырчаткой и в 2,49 — для группы вульгарной пузырчатки по сравнению с контрольной группой. Следует также отметить, что *DQB1*05:03* аллель был предрасполагающим для вульгарной и паранеопластической пузырчатки, в то время как аллель *DQB1*03:01* являлся протективным к развитию пузырчатки, особенно вульгарной.

Ограничения исследования

В связи с редкостью представляемых дерматозов в наше исследование удалось рекрутировать относительно небольшое количество больных, что могло послужить

причиной возникновения систематической ошибки отбора (selection bias). Таким образом, в перспективе для устранения потенциальных ошибок необходимо проведение мультицентровых исследований на большой выборке больных (от 1000 человек и более) с целью подтверждения полученных нами результатов. Тип исследования случай-контроль тоже может явиться ограничением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследовании нам удалось выявить характерные для различных форм пузырчатки HLA *DRB1* и *DQB1* аллели на уровнях высокого и низкого разрешения, а также обнаружить защитные от пузырчатки аллели. Для оценки частоты других HLA аллелей, в частности HLA не только II, но и I класса, необходимы дальнейшие исследования на большей выборке больных в связи с высокой полиморфностью DR-молекул.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Ю. Олисова — поисково-аналитическая работа, наблюдение за больными пузырчаткой, одобрение направления рукописи на публикацию, критический анализ исследования; А.А. Лепехова — написание статьи, обзор литературы, статистическая обработка, анализ групп исследования; Н.Л. Шимановский — проведение методик исследования HLA в лаборатории (секвенирование, полимеразная цепная реакция), критический анализ исследования; А.С. Духанин — проведение методик исследования HLA в лаборатории (секвенирование, полимеразная цепная реакция), критический анализ исследования, интерпретация и оценка полученных результатов; Н.П. Теплюк — критический анализ исследования, наблюдение за больными пузырчаткой, оценка полученных результатов.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.Y. Olisova — search and analytical work, observation of patients with pemphigus, approval of the direction of the manuscript for publication, critical analysis of the study; A.A. Lepekhova — writing an article, literature

review, statistical processing, analysis of study groups; N.L. Shimanovsky — conducting HLA research methods in the laboratory (sequencing, polymerase chain reaction), critical analysis of the study; A.S. Dukhanin — conducting HLA research methods in the laboratory (sequencing, polymerase chain reaction), critical analysis of the study, interpretation and evaluation of the results; N.P. Teplyuk — critical analysis of the study, observation of patients with pemphigus, evaluation of the results obtained.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shams S., Amirzargar A.A., Yousefi M., et al. HLA class II (DRB, DQA1 and DQB1) allele and haplotype frequencies in the patients with pemphigus vulgaris // *J Clin Immunol*. 2009. Vol. 29, N 2. P. 175–179. doi: 10.1007/s10875-008-9244-x
2. Pollmann R., Schmidt T., Eming R., Hertl M. Pemphigus: A comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 54, N 1. P. 1–25. doi: 10.1007/s12016-017-8662-z
3. Li S., Zhang Q., Wang P., Li J., et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: A meta-analysis // *Immunol Invest*. 2018. Vol. 47, N 1. P. 101–112. doi: 10.1080/08820139.2017.1385622
4. Haase O., Alneebari R., Eldarouti M.A., et al. Association with HLA-DRB1 in Egyptian and German pemphigus vulgaris patients // *Tissue Antigens*. 2015. Vol. 85, N 4. P. 283–286. doi: 10.1111/tan.12519
5. Maehara L., De-Souza-Santana F.C., Porro A.M., et al. HLA class II alleles of susceptibility and protection in Brazilian and Dutch pemphigus foliaceus // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 3. P. e212–e214. doi: 10.1111/bjd.16022
6. Dere G., Yavuz I.H., Ozaydin Yavuz G., et al. Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey // *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 9. P. 2432–2437. doi: 10.1111/jocd.13298
7. Bhol K.C., Rojas A.I., Khan I.U., Ahmed A.R. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid // *Cytokine*. 2000. Vol. 12, N 7. P. 1076–1083. doi: 10.1006/cyto.1999.0642
8. Satyam A., Khandpur S., Sharma V.K., Sharma A. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris // *Immunol Invest*. 2009. Vol. 38, N 6. P. 498–509. doi: 10.1080/08820130902943097
9. Li S., Zhang Q., Wang P., et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: A meta-analysis // *Immunol Invest*. 2018. Vol. 47, N 1. P. 101–112. doi: 10.1080/08820139.2017.1385622
10. Louis T.A., Zeger S.L. Effective communication of standard errors and confidence intervals // *Biostatistics*. 2009. Vol. 10, N 1. P. 1–2. doi: 10.1093/biostatistics/kxn014
11. Vuong T.B., Do D.M., Ong P.T., Thanh Le T.V. HLA-DRB1 and DQB1 genetic susceptibility to pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Vietnamese patients // *Dermatol Reports*. 2021. Vol. 14, N 2. P. 9286. doi: 10.4081/dr.2021.9286
12. Brochado M.J., Nascimento D.F., Campos W., et al. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region // *J Autoimmun*. 2016. N 72. P. 19–24. doi: 10.1016/j.jaut.2016.04.007
13. Sáenz-Cantele A.M., Fernández-Mestre M., Montagnani S., et al. HLA-DRB1*0402 haplotypes without DQB1*0302 in Venezuelan patients with pemphigus vulgaris // *Tissue Antigens*. 2007. Vol. 69, N 4. P. 318–325. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00826.x
14. Párnická Z., Švecová D., Javor J., et al. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB1*14:54 in the Slovak population // *Int J Immunogenet*. 2013. Vol. 40, N 6. P. 471–475. doi: 10.1111/iji.12052
15. Loiseau P., Lecleach L., Prost C., et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus // *J Autoimmun*. 2000. Vol. 15, N 1. P. 67–73. doi: 10.1006/jaut.2000.0388
16. Martel P., Gilbert D., Busson M., et al. Epistasis between DSG1 and HLA class II genes in pemphigus foliaceus // *Genes Immun*. 2002. Vol. 3, N 4. P. 205–210. doi: 10.1038/sj.gene.6363839
17. Yamashina Y., Miyagawa S., Kawatsu T., et al. Polymorphisms of HLA class II genes in Japanese patients with pemphigus vulgaris // *Tissue Antigens*. 1998. Vol. 52, N 1. P. 74–77. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03026.x
18. Dendrou C.A., Petersen J., Rossjohn J., Fugger L. HLA variation and disease // *Nat Rev Immunol*. 2018. Vol. 18, N 5. P. 325–339. doi: 10.1038/nri.2017.143

REFERENCES

1. Shams S., Amirzargar AA, Yousefi M, et al. HLA class II (DRB, DQA1 and DQB1) allele and haplotype frequencies in the patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Immunol*. 2009;29(2):175–179. doi: 10.1007/s10875-008-9244-x
2. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: A comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):1–25. doi: 10.1007/s12016-017-8662-z
3. Li S, Zhang Q, Wang P, et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: A meta-analysis. *Immunol Invest*. 2018;47(1):101–112. doi: 10.1080/08820139.2017.1385622
4. Haase O, Alneebari R, Eldarouti MA, et al. Association with HLA-DRB1 in Egyptian and German pemphigus vulgaris patients. *Tissue Antigens*. 2015;85(4):283–286. doi: 10.1111/tan.12519
5. Maehara L, De-Souza-Santana FC, Porro AM, et al. HLA class II alleles of susceptibility and protection in Brazilian and Dutch

- pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):e212–e214. doi: 10.1111/bjd.16022
6. Dere G, Yavuz IH, Ozyaydin Yavuz G, et al. Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(9):2432–2437. doi: 10.1111/jocd.13298
7. Bhol KC, Rojas AI, Khan IU, Ahmed AR. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Cytokine.* 2000;12(7):1076–1083. doi: 10.1006/cyto.1999.0642
8. Satyam A, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris. *Immunol Invest.* 2009;38(6):498–509. doi: 10.1080/08820130902943097
9. Li S, Zhang Q, Wang P, et al. Association between HLA-DQB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: A meta-analysis. *Immunol Invest.* 2018;47(1):101–112. doi: 10.1080/08820139.2017.1385622
10. Louis TA, Zeger SL. Effective communication of standard errors and confidence intervals. *Biostatistics.* 2009;10(1):1–2. doi: 10.1093/biostatistics/kxn014
11. Vuong TB, Do DM, Ong PT, Thanh Le TV. HLA-DRB1 and DQB1 genetic susceptibility to pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Vietnamese patients. *Dermatol Reports.* 2021;14(2):9286. doi: 10.4081/dr.2021.9286

12. Brochado MJ, Nascimento DF, Campos W, et al. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *J Autoimmun.* 2016;(72):19–24. doi: 10.1016/j.jaut.2016.04.007
13. Sáenz-Cantele AM, Fernández-Mestre M, Montagnani S, et al. HLA-DRB1*0402 haplotypes without DQB1*0302 in Venezuelan patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 2007;69(4):318–325. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00826.x
14. Párnická Z, Švecová D, Javor J, et al. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB1*14:54 in the Slovak population. *Int J Immunogenet.* 2013;40(6):471–475. doi: 10.1111/iji.12052
15. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2000;15(1):67–73. doi: 10.1006/jaut.2000.0388
16. Martel P, Gilbert D, Busson M, et al. Epistasis between DSG1 and HLA class II genes in pemphigus foliaceus. *Genes Immun.* 2002;3(4):205–210. doi: 10.1038/sj.gene.6363839
17. Yamashina Y, Miyagawa S, Kawatsu T, et al. Polymorphisms of HLA class II genes in Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1998;52(1):74–77. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03026.x
18. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):325–339. doi: 10.1038/nri.2017.143

ОБ АВТОРАХ

* **Лепехова Анфиса Александровна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-4365-3090;
eLibrary SPIN: 3261-3520;
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Духанин Александр Сергеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2433-7727;
eLibrary SPIN: 5028-6000;
e-mail: das03@rambler.ru

Теплюк Наталия Павловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5800-4800;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Шимановский Николай Львович, д-р мед. наук, профессор,
член-корр. РАН;
ORCID: 0000-0001-8887-4420;
eLibrary SPIN: 5232-8230;
e-mail: shiman@rsmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Anfisa A. Lepekhova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4365-3090;
eLibrary SPIN: 3261-3520;
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Olga Yu. Olsiva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Alexander S. Dukhanin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-2433-7727;
eLibrary SPIN: 5028-6000;
e-mail: das03@rambler.ru

Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-5800-4800;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Nikolay L. Shimanovsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0001-8887-4420;
eLibrary SPIN: 5232-8230;
e-mail: shiman@rsmu.ru