© Халдєєва А.Є., 2022

doi:10.37321/immunology.2022.1-2-06

УДК 615.322+582.521.11+582.736.3+616.594.14

# АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ МЕТОДІВ ВПЛИВУ НА ІМУНОЛОГІЧНУ СКЛАДОВУ ПРИ ГНІЗДОВІЙ АЛОПЕЦІЇ

*ХАЛДЄЄВА А.Є.*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики

**Вступ.** Вогнищева алопеція (ВА), або гніздова алопеція (ГА) — є зворотнім автоімунним випадінням волосся, яке частіше зустрічається на шкірі скальпа, в зоні росту брів та вій або росту волосся на тілі. Етіологія та патогенез цього стану на сьогодні невідомі.

Найбільш ураженою ділянкою є шкіра голови у вигляді поодиноких або множинних ділянок алопеції, які можуть між собою зливатися, надаючи випадінню химерної форми та утворювати візерунки. Гістопатологія ГА характеризується великою кількістю фолікулів у телогені та наявністю запального лімфоцитарного інфільтрату в перибульбарній ділянці.

Вогнищева алопеція (ГА) є поширеною формою алопеції без формування фіброзу. Це втрата волосся на одній, деяких або всіх ділянках тіла, але зазвичай захворювання вражає саме фолікули волосся на шкірі голови [1].

В 1-2% випадків від усіх форм ГА захворювання може поширитись на всю шкіру голови (Alopecia totalis) або скрізь, де є фолікули волосся на всьому тілі (Alopecia universalis). Є інформація, що захворюваність на ГА становить 0,1-0,2% від дерматологічної патології. Чоловіки та жінки страждають рівною мірою [2]. Випадіння волосся без рубців, включаючи вогнищеву алопецію, по суті, є порушенням циклу волосяного фолікула [3]. З фізіологічної точки зору, зростання волосяного фолікула відбувається циклічно. Кожен цикл складається з довгої фази росту (анаген), короткої перехідної фази (катаген) та середньої фази спокою (телоген). В кінці фази спокою волосся випадає (екзоген), і у фолікулі починається новий цикл – стимуляція нового волосся. Існують значні відмінності у довжині трьох фаз. Тривалість анагену визначається генетично, особливо довжина волосся. Зазвичай близько 100 пасм волосся досягають кінця фази спокою кожен день і випадають [4]. ГА вражає фолікул у фазі анагену, та викликає зупинку ділення клітин волосяного полотна. Порушення анагену – це порушення фази зростання волосся, що викликає аномальну втрату волосся (anagen effluvium), клінічно представлену дистрофічними волосками в стадії активного клітинного ділення з конусоподібними проксимальними кінцями (трихоскопічно) та відсутністю кореневих оболонок.

ГА – це опосередковане органоспецифічне автоімунне захворювання, при якому автоантигени розпізнаються, як тільки вони піддаються впливу ектопічної експресії I класу головного комплексу гістосумісності анагеновими волосяними фолікулами (HFs), які втратили свій відносний імунний привілей (IP). Виходячи з цього, дослідження ГА в основному пов’язана з виявленням автореактивних CD8+ Т-клітин та їх споріднених автоантигенів, а також ключових індукторів колапсу HF-IP та «захисників HF-IP», які запобігають та/або можуть відновлювати колапс IP. Однак 2D-позитивні (NKG2D+) клітини природних кілерів (включаючи NK, NKT та CD8+ Т-клітини) та NKG2D-активуючі ліганди з сімейства MICA (MHC I-зв’язаний ланцюг A), також можуть відігравати ключову роль в ГА патогенезі, так як масивного інфільтрату IFN-γ-секретуючих клітин NKG2D+ достатньо для індукції фенотипу ГА. Тому ми припускаємо, що ГА може бути стереотипною схемою, але відмінною схемою відповіді HF на запальні інсульти, пов’язані з колапсом HF-IP. Цей сценарій ускладнюється свідченням того, що 2D-позитивні (NKG2D+) клітини природної групи кілерів (включаючи NK, NKT та деякі CD8+ Т-клітини), а також NKG2D-активуючі ліганди з MICA (MHC I-зв’язаного ланцюга A). Сімейний анамнез може також грати ключову роль в ГА патогенезі [8]. Це підтверджується генотипуванням [9] та даними дослідження по всій геномній асоціації [10].

Дослідники намагаються систематизувати різні аспекти природи гніздової алопеції. Визначити плюси та мінуси у різних методах лікування ГА, в залежності від процесу та стадії.

**Метою** роботи є аналіз за допомогою сучасних професійних медичних платформ, методів дослідження та лікування ГА, які мають доступність та легкість виконання.

**Матеріали і методи.** Аналіз наукових статей та досліджень за останні три роки проводився згідно таким змінним за імунологічними показниками: результатів визначення рівнів

концентрації цитокінів IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IFN-γ і TNF, VEGF-β, динаміки змін імунофенотипічних властивостей і складу мононуклеарних клітин в процесі специфічної терапії.

*Критерії включення:* дослідження пацієнтів з гніздовою автоімуною алопецією (діагноз встановлений згідно рекомендацій Європейського товариства дослідження волосся – EHRS, Guaidlain 2020 Alopecia ariata), чоловіки та жінки, вік старше 18 років; для жінок репродуктивного віку від’ємний результат тесту на вагітність, інформована письмова згода.

*Критерії виключення:* наявність психічних, тяжких соматичних, онкологічних, інфекційних та автоімунних захворювань; прийом будь-яких антиалергічних препаратів протягом 4-х тижнів до скринінгу; вагітність та лактація; гострі захворювання протягом 2 міс. до початку дослідження; міопатія; ендокринні захворювання; артеріальна гіпотензія; зловживання алкоголем; логістичні проблеми (неявка хворих на обстеження вчасно), недотримання плану рекомендованої діагностики та лікування.

Середній вік пацієнтів 31,05+2,5 роки. Загальна площа випадіння волосся не перевищувала 25% (S1) по класифікації Olsen E., Canfield D (2004).

Середня тривалість захворювання приблизно 3,5 роки. Пацієнти з ознаками порушення інтерферонової продукції на фоні TORH-інфекції.

**Результати дослідження**

Проаналізовано шість статей, які докладно описують використання статинів для лікування ГА, у тому числі два звіти про випадки захворювання [45]. Три невеликі серії випадків [46] та непідтверджений звіт [47].

Систематизовано перелік основних сучасних препаратів терапії ГА (викладено в таблиці 1), які не мають достатньої ефективності лікування, та супроводжуються часто значними побічними ефектами.

***Таблиця 1***

**Терапевтичні засоби для лікування гніздової алопеції**

| Лікувальний засіб | Фармацевтична група | Модальність | Рівні вивчення | Ефективність | Побічні ефекти |
|---|---|---|---|---|---|
| Стероїди | Імуносупресанти | – місцевий;<br>– внутрішньовогнищевий;<br>– системний | Педіатрично-RCT;<br>фаза 3 клінічних випробувань. | У сукупності немає значущих доказів RCT, які б свідчили про те, що стероїди (місцеві/інтралезійні/системні) є корисними при ГА. Проте, здається, це найефективніший метод лікування серед дітей, у яких нове волосся росте через 6-8 тижнів. | Місцево: атрофія шкіри, депігментація (переважно у темних осіб), телеангіектазії.<br>Системні: акне, збільшення ваги, гіперглікемія, пригнічення надниркових залоз тощо. |
| Циклоспорин | Імуносупресант, імуномодулятор | -місцевий;<br>-інтралезійний;<br>-системний | RCTна системне та інтралезійне застосування відсутні; клінічні випробування на місцеве застосування. | Протягом 6-12 місяців значного росту волосся не спостерігалось. | Місцево – гіперкератоз та фолікуліт. |
| Метотрексат | Імуносупресант, імуномодулятор | системний | Ретроспективне вивчення. | Більш,ніж 50% відростання впродовж 6 місяців. | Мієлосупресія, панцитопенія, гепатотоксичність, акне, діарея і т.д. |
| Азатіоприн | Імуносупресант, імуномодулятор | системний | Перспективне вивчення. | Не визначено значного росту волосся впродовж 6 місяців. | Мієлосупресія, панцитопенія, гепатотоксичність, діарея і т.д. |
| Ретіноїди | Вітімін А, похідні | місцево | Немає RCT. | Обмежено представлений, використовується в педіатрії. | Подразнення шкіри, дерматит. |
| Міноксиділ | Стимулятор росту волосся | Місцево – гель або крем | Декілька RCTs. | Обмежене використання, немає вираженого росту волосся за 6-місячний період. Відсутній синдром відміни. | Дерматит, прурит. |

*Продовження таблиці 1*

| Лікувальний засіб | Фармацевтична група | Модальність | Рівні вивчення | Ефективність | Побічні ефекти |
|---|---|---|---|---|---|
| Контактна імунотеріпія: DPCPтаSADBE | Імунотерапія | місцево | Ретроспективне вивчення у дітей; є RCT. | 70 % ефективність впродовж 3 місяців | Еритема, уртикарії, дерматит, прурит, депігментація та лімфаденопатія. |
| Антралін | Імунотерапія | місцево | немаєRCT. | Ефект впродовж 3-хмісяців | Фарбування шкіри, волосся, одягу в коричневий колір. |
| PUVA | Фототерапія, імуносупресант | місцево | Декілька RCTs. | Косметично прийнятний | Еритема, дерматит, прурит і т.д. |

Відносно новими препаратами є: інгібітори JAK-кіназ, які продемонстрували достатню ефективність впливу на індукцію росту волосся шляхом інгібування шляху JAK/STAT, через запальні цитокіни, такі як IL-2, IL-15 та IFN-$\gamma$ [12], та статини – потенційний терапевтичний агент, для часткової модуляції шляху JAK/STAT при протіканні ГА. Інгібуючи гідроксиметилглутарилкоензим-А-редуктазу, статини інгібують біосинтез різних ізопреноїдів, які, як відомо, діють у запальних сигнальних шляхах, через внутрішньоклітинні системи вторинних месенджерів [13].

Здатність статинів змінювати дисбаланс Т-хелперного типу (Th) 1, клітинні популяції Th2 і Th17 порівняно з популяціями клітин Treg пояснюють їх можливий вплив на виникнення та прогресування автоімунних захворювань, включаючи запальні захворювання кишківника, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та системний червоний вовчак. Є доказові дані про ефективність та безпеку різних статинів як агентів, що знижують рівень холестерину, проте немає досліджень, у яких порівнювали б імуномодулюючі ефекти різних статинів [14].

Статини блокують індукцію індуцибельної синтази оксиду азоту та інгібують секрецію прозапальних цитокінів, включаючи IFN-$\gamma$, TNF-$\alpha$, IL-1$\beta$ та IL-6, які сприяють захворюванню ГА [15]. Крім того, деякі препарати групи статинів були зареєстровані для зміщення балансу Th2/Th1 у популяціях Т-хелперних клітин, викликаючи підвищення регуляції Th2-селективної секреції цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10) та знижуючи регуляцію Th1 – селективної секреції цитокінів (IL-2, IL-12, IFN-$\gamma$ і TNF-$\alpha$) за допомогою модуляції шляху JAK/STAT – через активацію STAT6, просування GATA3 експресії, інгібування STAT4 та пригнічення продукції NF-$\kappa$, B- і T-bet. Достовірно, статини викликають диференціювання Th2 і пригнічують диференціювання Th1 [16]. Декілька статинів, у тому числі флувастатин, сприяють зниженню регуляції Th1 та Th2-селективних цитокінів [17], тоді як інші, такі як симвастатин, знижують рівні цитокінів Th1 без посилення функції Th2 [18]. Підвищена регуляція популяцій Foxp3+ Treg також є результатом терапії статинами [19].

Факти сучасних досліджень підтверджують, що ГА є органоспецифічним автоімунним захворюванням з генетичною схильністю, та тригерами з навколишнього середовища [30]. Генетичне дослідження Yang та ін. виявили, що 8,4% пацієнтів мали позитивний сімейний анамнез на ГА, що передбачає полігенний адитивний тип успадкування [29]. Статистично достовірно знайдено зв’язок між ГА та антигеном лейкоцитів людини (HLA). Пацієнти з ГА мали HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1 та HLADQ3 [31]. Генетичне дослідження американськими науковцями Barahmani та ін. продемонструвало, що молекула HLA, що включає ген А, пов’язаний з головним ланцюгом комплексу гістосумісності класу I (MICA), має зв’язок з ГА. Це може бути потенційним геном-кандидатом і частиною розширеного гаплотипу HLA, який може сприяти важкості перебігу захворювання [32]. Молекули HLA класу I експресуються практично на всіх ядровмісних клітинах і тромбоцитах і представляють антигени CD8+ Т-клітин. Молекули HLA класу II мають три основні підкласи (DR, DQ та DP); вони виявляються на специфічних імунних клітинах, включаючи В-клітини, активовані Т-клітини, макрофаги, кератиноцити та дендритні клітини, і представляють пептиди CD4+ Т-клітин. Оскільки молекули класу II пов’язані з презентацією антигену, багато досліджень було зосереджено на цій галузі молекули HLA [33]. Ці асоціації з HLA-DR та HLA-DQ вказують на роль Т-клітин у цьому захворюванні, а також на автоімунітет. Пацієнти з ГА мають підвищену частоту автоантитіл до фолікулярних структур. Однак є невелика послідовність, в якій фолікулярні структури позначені антитілами [34]. Інші захворювання, які, як повідомляється, пов’язані з ГА – атопічний дерматит, вітіліго, захворювання щитоподібної залози та синдром Дауна [35].

Таким чином, більша частина досліджень в області ГА демонструє переконливу аргументацію на користь автоімунітету в етіопатогенезі.

Знайдені дані про ефективність статинів при ГА обмежуються повідомленнями про випадки та свідчення того, що статини, особливо комбінація симвастатин/езетимиб, є корисними при лікуванні ГА та можуть використовуватись для запобігання рецидивів хвороби. Проте інші дослідження вказують на те, що статини не ефективні при хронічній давній ГА. Це може бути пов’язано з їх механізмом дії, який полягає у запобіганні передачі сигналів IFN-γ та активації лімфоцитів, які є більш важливими мішенями при гострій ГА, коли запалення превалює в клінічній симптоматиці [49].

**Висновки.** Наявні дані пошуку свідчать про ефективність статинів в терапії саме гострої ГА та локальної форми у вигляді поодиноких вогнищ, а враховуючи фінансову складову можливості застосування статинів – є сенс розглянути можливість включення в схеми лікування гніздової алопеції цієї групи препаратів з подальшим поглибленим дослідженням механізмів дії.

**ЛІТЕРАТУРА:**


1. Odom, 2006 Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic SurgeryVolume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
2. (Safavi et al., 1995) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
3. (Paus, 1996) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
4. (Trueb, 2010). Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
5. (Ruiz – Doblado et al., 2003). Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
6. (Trueb, 2010). Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
7. (et al., 2008a, 2008b; Пєтухова. та ін, 2010). Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
8. (Barahmani et al., 2006) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
9. (Petukhova et al., 2010; Jagielska et al., 2012) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
10. (Gilhar et al., 2013) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
11. (Kennedy Crispin et al.,2016, Маккей-Вірган та ін., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
12. (Namazi, 2004, Ulivieri and Baldari, 2014) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
13. (Davies et al., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S13-S15
14. 15. (Chow, 2009) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
15. (Murphy and Reiner, 2002, Robinson and O&Garra, 2002) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
16. (Azuma et al., 2004) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
17. (Leung et al., 2003) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
18. (Kim et al., 2010, Mor et al., 2006) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
19. (Gilhar et al., 2013) ) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
20. (Kennedy Crispin et al., 2016, Маккей-Вірган та ін., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
21. (Namazi, 2004, Ulivieri and Baldari, 2014) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
22. (Davies et al., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S13-S15

23. (Chow, 2009) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
24. (Murphy and Reiner, 2002, Robinson and O&Garra, 2002) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
25. (Azuma et al., 2004) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
26. (Leung et al., 2003)
27. (Kim et al., 2010, Mor et al., 2006) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
28. (Yang et al., 2004) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
29. (McMichael, 1997, McDonagh and Tazi-Ahnini, 2002) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
30. (AySe et al., 2000) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
31. (Barahmani et al., 2006) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
32. (Mari, 2004) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
33. (Gilhar and Kalish, 2006) Pharmacology & Therapeutics. Volume 179, November 2017, Pages 102-110
34. (Tan et al., 2002) Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery. Volume 17, Issue 2, July 2013, Pages 37-45
35. (Gilhar et al., 2013) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 16, Issue 1, December 2013, Pages S25-S27
36. (Kennedy Crispin et al., 2016, Маккей-Вігган та ін., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
37. (Namazi, 2004, Ulivieri and Baldari, 2014) ournal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
38. (Davies et al., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
39. (Chow, 2009) ) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
40. (Murphy and Reiner, 2002, Robinson and O&Garra, 2002)
41. (Azuma et al., 2004) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
42. (Leung et al., 2003) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
43. (Kim et al., 2010, Mor et al., 2006) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
44. (Ali and Martin, 2010, Robins, 2007) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
45. (Freitas Gouveia and Tr eb, 2017, Lattouf et al., 2015, Loi et al., 2016) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
46. (Camacho, 2017) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
47. (Camacho, 2017) Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31
48. (Alkhalifah et al., 2010, Lattouf et al., 2016) ournal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Volume 19, Issue 1, January 2018, Pages S25-S31

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ МЕТОДІВ ВПЛИВУ НА ІМУНОЛОГІЧНУ СКЛАДОВУ ПРИ ГНІЗДОВІЙ АЛОПЕЦІЇ

*Халдєєва А.Є.*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики, Київ

***Мета дослідження*** – вивчення літератури сучасних методів впливу на імунну систему при гніздовій алопеції.

***Матеріали і методи дослідження.*** Аналіз шести статей, які докладно описують використання статинів для лікування ГА, у тому числі два звіти про випадки захворювання. Три невеликі серії випадків та непідтверджений звіт.

***Результати.*** Отримано дані про ефективність статинів при ГА та можуть використовуватись для запобігання рецидивам хвороби, хоча статини не ефективні при хронічній давній ГА.

***Висновок.*** Використання статинів при гніздовій алопеції є перспективним засобом, який потребує подальшого вивчення, особливо з метою використання для запобігання рецидивів хвороби.

***Ключові слова:*** гніздова алопеція, статини, імунологічні зміни.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF MODERN MEDICAL METHODS OF INFLUENCE ON THE IMMUNOLOGICAL COMPONENT IN ALOPECIA AREATA

*Khaldieieva A.*

Bogomolets National medical university,
department of clinical immunology and allergology
with medical genetics, Kyiv

***The purpose of the research is to study*** the literature of modern methods of influencing the immune system in alopecia areata.

***Research materials and methods.*** Analysis of six articles detailing the use of statins for the treatment of AA, including two case reports. Three small case series and an unconfirmed report.

***The results.*** Data on the effectiveness of statins in AA were obtained. and can be used to prevent relapses of the disease, although statins are not effective in chronic old AA.

***Conclusion.*** The use of statins in alopecia areata is a promising treatment that needs further study, especially for the purpose of preventing recurrence of the disease.

***Key words:*** alopecia areata, statins, immunological changes.


## АВТОРСЬКА ДОВІДКА


- **Халдєєва Анна Євгенівна**

  лікар-дерматолог, аспірант кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики, Національний медичний університеті імені О.О. Богомольця.
  Адреса: 01053, Україна, м. Київ,
  бульвар Т. Шевченка,17
  Тел.: +38(067) 220-16-19
  E-mail: nyura.h@gmail.com

- **Khaldieieva Anna**

  MD, post-graduate student of Medical Sciences of the Department of Clinical Immunology and Allergology with a section of Medical Genetics, Bogomolets National Medical University.
  Address: 01053, Ukraine, Kyiv,
  T. Shevchenko Blvd., 17
  Tel.: +38(067) 220-16-19
  E-mail: nyura.h@gmail.com


*Стаття надійшла до редакції 05.04.2022 р.*