

К.С. Ткачишина

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Значення специфічних аутоімунних порушень у патогенезі псоріазу та перспективність імунобіологічної терапії дерматозу

Мета роботи — проаналізувати особливості специфічних аутоімунних порушень в організмі у хворих на псоріаз, визначити їхнє значення в патогенезі цього дерматозу та оцінити перспективність імунобіологічної терапії дерматозу.

Матеріали та методи. На підставі поглибленого аналізу результатів сучасних спеціальних досліджень підтверджено провідне значення в патогенезі псоріазу наявності специфічних аутоантигенів та аутоантитіл в організмі хворих на цей дерматоз.

Результати та обговорення. У статті аналізується вагоме значення окремих аутоантигенів, значимих у патогенезі псоріазу, включаючи кератин-17, LL-37, ADAMTSL5 та ліпідні антигени, які генеруються PLA2G4D. Акцентовано увагу на потенційному значенні імунобіологічної терапії, на тлі якої відбувається суттєве зниження аутоантигенів LL-37 та ADAMTSL5 у ділянках шкіри, уражених псоріатичною висипкою. Розглянуто також перспективність терапевтичних підходів до інгібування цитокінів, отриманих від Т-клітин і вроджених клітин, таких як IL-17, а також до інгібування PLA2G4D або CD1a. Подальше поглиблене дослідження специфічних аутоімунних порушень в організмі хворих на псоріаз має важливе значення для удосконалення терапевтичних підходів до лікування псоріазу.

Висновки. Аутоімунні порушення в поєднанні з генетичними та низкою інших чинників є одним із вагомих патомеханізмів, на тлі яких може розвиватися псоріаз. Аналіз результатів сучасних спеціальних досліджень щодо детального вивчення згаданих порушень мають перспективне терапевтичне значення, оскільки, окрім підтримки підходів до інгібування цитокінів, отриманих від Т-клітин та дендритних клітин, вони підтримують розробку підходів до інгібування безпосередньо аутоантигенів.

Ключові слова

Псоріаз, аутоімунний патогенез, аутоантигени.

Псоріаз є запальним захворюванням шкіри, що характеризується значною поширеністю (до 3 %) у більшості промислово розвинених країн світу [21]. За даними Міжнародної федерації асоціацій псоріазу (IFPA), понад 125 млн людей у світі мають цю недугу. Протягом останнього десятиліття успіхи в дослідженнях псоріазу сприяли кращому розумінню імунних механізмів його патогенезу і розробці ефективних таргетних терапевтичних засобів, зокрема моноклональних антитіл, для лікування цього дерматозу.

На сучасному етапі псоріаз розглядають як комплексне імуноопосередковане захворювання Т-лімфоцитів та дендритних клітин, яке призводить до гіперпроліферації кератиноцитів. У минулому було запропоновано різні теорії походження псоріазу, такі як інфекційно-алергічна, імунологічна, нейрогенна, ендокринна, обмінна та спадкова. Точна причина його виникнення залишається повністю нез'ясованою, проте фактори навколишнього середовища (наприклад, стрептококова інфекція горла або травматизація шкіри) та генетична схильність (локус сприйнятливості до псоріазу HLA-C*06:02, тісно пов'язаний з раннім початком та більш тяжким

перебігом захворювання [3]) відіграють важливу роль у розвитку або загостренні цього дерматозу.

Виявлена в епідермісі і дермі хворих на псоріаз експресія клітин, позитивних до толл-подібних рецепторів (ТПР), свідчить, що важливою ланкою у патогенезі цього дерматозу є антигенна стимуляція імунокомпетентних клітин, яка призводить до розвитку запального процесу в поверхневих шарах шкіри [1]. При цьому відсутність у шкірі ідентифікованого інфекційного агента або екзогенного антигену, що провокує розвиток захворювання, та клінічна ефективність імуномодулювальних засобів, спрямованих проти Т-клітин, підтверджують аутоімунний патогенез цього дерматозу [18].

Попри наявність чітких аутоімунних патомеханізмів, до 2014 р. не було визначено клітин-мішеней та аутоантигенів, які стимулюють патогенні CD8⁺ Т-клітинні реакції. Але з того часу науковці відкрили чотири аутоантигени, які беруть участь у патогенезі псоріатичного процесу, а саме пептидні антигени: кателіцидин LL-37, меланоцитарний ADAMTS-подібний протеїн 5 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin — ADAMTSL5), кератин-17 та ліпід-антигени, що генеруються фосфоліпазою A2 групи IVD (PLA2G4D) [12, 24].

Уражені псоріатичною висипкою ділянки шкіри характеризуються такими основними патогістологічними змінами: клітинною інфільтрацією епідермісу і дерми Т-клітинами в поєднанні з підвищеною кількістю дендритних і опасистих клітин, гіперпроліферацією кератиноцитів (акантоз) в епідермісі, незрілими клітинами в роговому шарі (паракератоз), потовщенням рогового шару (гіперкератоз) та судинною проліферацією через локальну гіпоксію.

Аномальна проліферація та диференціація кератиноцитів виникають під впливом TNF- α та інших цитокінів, спричиняючи характерну клінічну картину псоріазу, а надмірна його продукція принаймні частково відповідає за інтенсивність і тривалість запального псоріатичного процесу (J.G. Krueger, 2002) [19]. Також TNF- α є прозапальним цитокіном, який посилює запалення у кілька різних способів: полегшуючи проникнення запальних клітин в уражену шкіру шляхом індукції молекул адгезії на ендотеліальних клітинах судин; стимулюючи вироблення кератиноцитами інших прозапальних медіаторів; активуючи дермальні макрофаги і дендритні клітини [26].

Найбільш поширені ефективні таргетні терапевтичні засоби включають адалімумаб, націлений на TNF- α , і устекіnumаб, який спрямований на субодиноцю p40, спільну для IL-12 і IL-23, пригнічуючи таким чином передачу сигналів

IL-17 [9]. Обидва препарати також показані і при інших імуноопосередкованих запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, аксіальний спондилоартрит, системний червоний вовчак. Отже, виявлення специфічних аутоімунних порушень має важливе значення для удосконалення терапевтичних підходів до лікування псоріазу.

Мета роботи — проаналізувати особливості специфічних аутоімунних порушень в організмі хворих на псоріаз, визначити їхнє значення в патогенезі цього дерматозу та оцінити перспективність імунобіологічної терапії.

Матеріали та методи

На підставі аналізу літературних джерел надано доказ наявності специфічних аутоантигенів та аутоантитіл при псоріазі, описано їхній внесок у патогенез цього дерматозу та ефективність імунобіологічної терапії.

Результати та обговорення

Шкіра є першою лінією захисту людського організму від зовнішніх патогенів або травматизації. Локалізовані на поверхні кератиноцити постійно зазнають впливу асоційованих з патогеном (PAMPs) та/або утворених внаслідок ушкодження клітин (DAMPs) молекулярних фрагментів: ДНК/РНК, протеїнів, ліпідів, ліпопротеїнів. ТПР є основними молекулами для розпізнавання PAMPs і DAMPs та ініціювання вроджених імунних відповідей організму — виділення прозапальних цитокінів та антимікробних пептидів [22, 23].

Найбільш вивченим Т-клітинним аутоантигеном при псоріазі є LL-37, катіонний антимікробний пептид, що у людському організмі виділяється переважно нейтрофільними гранулоцитами, а також кератиноцитами у відповідь на механічне пошкодження шкіри, бактеріальні/вірусні інфекції або введення ліків [24].

Деякі автори висловлюють думку, що вивільняючись пошкодженими кератиноцитами, LL-37 утворює агрегати з ендогенною РНК з пошкоджених клітин шкіри (так званий феномен Кебнера) або з чужорідною, наприклад, бактеріальною чи, можливо, грибовою РНК, що активує поліморфноядерні нейтрофільні гранулоцити через ТПР-8. Імунна активація останніх може вийти з-під контролю через вивільнення хемокінів та утворення нейтрофільних позаклітинних пасток — нетозу і, таким чином, додаткової екструзії вільної ендогенної ДНК та LL37 [14].

Як наслідок LL-37 захищає вільну ДНК від деградації, дозволяючи поглинати ці агрегати плазмоцитоїдними дендритними клітинами

(ПДК). Активація останніх через ендосомальний ТПР-7 для одноланцюгової РНК або через ТПР-9 для ДНК характеризується надмірною продукцією IFN- α та індукує активацію CD11c⁺ міелоїдних дендритних клітин (МДК) [14, 24]. У псоріатичних бляшках шкіри у хворих значно потовщується шар епідермісу і в ньому збільшується кількість ТПР-9-позитивних клітин. Виявлено закономірність: ТПР-9-позитивні клітини в епідермісі наявні в ділянках набряку і значно меншою мірою вони представлені в місцях компактного розташування епітеліоцитів [1].

Активовані МДК підтримують аутоімунітет через секрецію прозапальних цитокинів TNF, IL-23 та IL-12, причому два останніх переважно модулюють підгрупи Th17- і Th1-клітин відповідно. Ці автореактивні Т-клітини у відповідь виробляють велику кількість цитокинів: Th1 (IFN- γ) і Th17 (IL-17, IL-21, IL-22) [24].

ADAMTSL5 — це відкритий К. Tsutsui та співавт. у 2000-х роках білок [25], який секретується і зв'язується з фібриліном-1 і фібриліном-2 і може відігравати роль у модуляції функцій мікрофібрил [4]. Вперше його описали А. Arakawa та співавт. у 2015 р. [3] як антиген при псоріазі. Було виявлено, що у хворих на псоріаз ADAMTSL5 представлений HLA-C*06:02-позитивними меланоцитами, які за допомогою унікального рецептора V α 3S1/V β 13S1 активують внутрішньоепідермальні CD8⁺ Т-клітини, запускаючи експресію IFN- γ та IL-17A [3].

Окрім того, результати нещодавно проведених досліджень підтвердили, що цей антиген може експресуватися не тільки меланоцитами: сильне фарбування ADAMTSL5 на кератиноцитах може бути результатом його синтезу в кератиноцитах або, як альтернатива, відкладення цього протеїну в кератиноцитах після перенесення меланосоми від меланоцитів до кератиноцитів як частини нормального шляху пігменту [5].

Відомо, що в ураженій псоріатичній шкірі збільшена кількість ADAMTSL5 та LL-37 локалізується поряд із CD3⁺ Т-клітинами в дермальних агрегатах, CD11c⁺ МДК у поверхневій дермі та CD163⁺ макрофагами в глибокій дермі [12]. Таким чином, кілька імунних клітин можуть антигенпрезентувати ADAMTSL та LL-37 до автореактивних клітин Th17. Однак механізм, за допомогою якого ADAMTSL5 поглинається та переробляється імунними клітинами, поки повністю не вивчено [24].

Цікаво, що ADAMTSL5 і LL-37 є молекулами, які регулює IL-17, що підтверджується зниженням їхніх рівнів в ураженій шкірі у хворих на псоріаз, яким проводили лікування бродалумабом та іксекізумабом. Окрім того, експресія

також показала значне статистично значуще ($p < 0,05$) зниження рівня згаданих двох аутоантигенів в уражених псоріазом ділянках шкіри у пацієнтів, які отримували етанерцепт [12].

Однак, незважаючи на вже згадані важливі та обширні дослідження, за результатами яких вчені припускають можливість реактивності до пептидних антигенів, деякі хворі на псоріаз не мають LL-37 або ADAMTSL5-специфічних Т-клітин, що підвищує значення непептидних антигенів.

Припущення щодо ролі фосфоліпази А2 (ФЛА2) у патогенезі псоріазу висловили ще в 1975 р. S. Hammarstrom та співавт., коли в епідермісі псоріатичних бляшок вони виявили збільшення кількості продуктів її реакції [13]. Ендогенну ФЛА2 людини можна класифікувати на секреторну (позаклітинну) та цитозольну (внутрішньоклітинну). Зокрема, експресія цитозольної ФЛА2, а саме PLA2G4D, наявна в псоріатичній висипці, але відсутня у здоровій шкірі [8]. Вона гідролізує фосфоліпіди мембрани в положенні sn-2, виробляючи жирні кислоти, такі як арахідонова кислота, та лізофосфоліпіди, які вважають неоліпідними антигенами шкіри. Будучи представленими на CD1a⁺ клітинах Лангерганса, вони розпізнаються CD1a-реактивними Т-клітинами, які у відповідь продукують велику кількість IL-22 та IL-17A [7]. Експресія PLA2G4D у дермі спільно з експресією триптази, яка є специфічним маркером для опасистих клітин, вказує на те, що при псоріатичних ураженнях вони є основним клітинним джерелом PLA2G4D, і передача ліпідних продуктів реакції спільно з PLA2G4D, отриманої з опасистих клітин, до дендритних клітин може відбуватися через клатрин-опосередкований ендоцитозекзосом (40–100 нм). Таке пакування та перенесення допомагає створити безпечний транзит до відповідних типів клітин, що експресують CD1a⁺. У спільних культурах з IFN- α , який також відіграє важливу роль у патогенезі псоріазу, вивільнення згаданих екзосом посилюється [5].

Дослідження, проведене К.Л. Cheung та співавт., забезпечує об'єднуючий зв'язок між опасистими клітинами, IFN- α , ФЛА2 і Т-клітинами в патогенезі псоріазу [7]. Отримані результати можуть мати терапевтичне значення, оскільки, окрім підтримки підходів до інгібування цитокинів, отриманих від Т-клітин і вроджених клітин, таких як IL-17, вони допомагають у розробці підходів до інгібування PLA2G4D або CD1a.

Також відомо, що підвищені рівні системної активності ФЛА2 у пацієнтів із псоріазом спричиняють розвиток асоційованого метаболічного синдрому [14].

Цікаво, що вже згадані мікробні тригери псоріазу, такі як інфекція стрептококами та видами *Malassezia*, виявляють секреторну фосфоліпазну активність, а тому також можуть мати значення у запаленні шкіри (L.H. Leung та співавт., 1995; C. Safarchia та M. Amaya, 2007) [2, 6, 20].

Кератин-17 є членом сімейства кислих кератинів типу I, який надає механічну міцність клітинам епідермісу [11]. Одне з перших досліджень, проведених у 1991 р. з метою визначення ролі кератину-17 у патогенезі псоріазу, виявило, що різні експресії кератину-17 корелювали з тяжкістю захворювання та клінічною відповіддю [8]. Давно відомо, що стрептококові інфекції горла асоційовані з початком краплеподібного псоріазу, а також із загостренням бляшкового псоріазу. Суперантигени стрептококового М-білка β-гемолітичних стрептококів групи А активують V-бета-обмежений шкірний лімфоцит-асоційований антиген (CLA), що експресують шкірні Т-клітини. Останні можуть розпізнавати людський кератин-17 за механізмом молекулярної мімікрії. У результаті кератино-17-реактивні

CD8⁺ Т-клітини спричиняють значні реакції IFN-γ [10, 17].

Висновки

Автоімунні порушення в поєднанні з генетичними та низкою інших чинників є одним із вагомих патомеханізмів, на тлі яких може розвиватися псоріаз. Аналіз результатів сучасних спеціальних досліджень, проведених з метою детального вивчення відповідних порушень, мають перспективне терапевтичне значення, зокрема спрямованих на інгібування цитокінів, отриманих від Т-клітин та дендритних клітин, вони підтримують розробку підходів до інгібування безпосередньо автоантигенів. Окрім цього, перспективним є подальше дослідження наявності взаємозв'язку між характером і тяжкістю гістохімічних, імунологічних і біохімічних змін та патогенних мікробних агентів у різних шарах шкіри в ділянках, уражених псоріатичною висипкою, а також визначення їхнього впливу на характер і тяжкість перебігу псоріазу та виникнення чергового клінічного загострення дерматозу.

Список літератури

1. Степаненко Р.Л. Значення вродженого імунітету (толподібних рецепторів 2, 4, 9) в патогенезі псоріазу // Укр. наук.-мед. молодіжн. журн.— 2016.— № 2.— С. 49—57.
2. Amaya M. et al. Molecular analysis of *Malassezia* microflora in the lesional skin of psoriasis patients // *J. Dermatol.*— 2007.— Vol. 34 (9).— P. 619—624.
3. Arakawa A., Siewert K., Stöhr J. et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis // *J. Exp. Med.*— 2015.— Vol. 212 (13).— P. 2203—2212. doi: 10.1084/jem.20151093.
4. Bader H.L., Wang L.W., Ho J.C. et al. A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) is a novel fibrillin-1-, fibrillin-2-, and heparin-binding member of the ADAMTS superfamily containing a netrin-like module // *Matrix Biol.*— 2012.— Vol. 31 (7–8).— P. 398—411. doi: 10.1016/j.matbio.2012.09.003.
5. Bonifacio K.M., Kunjraiva N., Krueger J.G., Fuentes-Duculan J. Cutaneous Expression of a Disintegrin-like and Metalloprotease Domain containing Thrombospondin Type 1 Motif-like 5 (ADAMTSL5) in Psoriasis goes beyond Melanocytes // *Pigmentary Disorders.*— 2016.— Vol. 3.— P. 244. doi: 10.4172/2376-0427.1000244.
6. Cafarchia C., Otranto D. Association between phospholipase production by *Malassezia pachydermatis* and skin lesions // *J. Clin. Microbiol.*— 2004.— Vol. 42 (10).— P. 4868—4869.
7. Cheung K.L., Jarrett R., Subramaniam S. et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a // *J. Exp. Med.*— 2016.— Vol. 213 (11).— P. 2399—2412. doi: 10.1084/jem.20160258.
8. Chiba H. et al. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2δ, induced in psoriatic skin // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279 (13).— P. 12890—12897.
9. Dand N., Duckworth M., Baudry D. et al. HLA-C* 06: 02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2019.— Vol. 143 (6).— P. 2120—2130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038.
10. Davison S.C., Allen M.H., Mallon E., Barker J.N. Contrasting patterns of streptococcal superantigen-induced T-cell proliferation in guttate vs chronic plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 145 (2).— P. 245—251. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04341.x.
11. de Jong E.M., van Vlijmen I.M., van Erp P.E. et al. Keratin 17: a useful marker in anti-psoriatic therapies // *Arch. Dermatol. Res.*— 1991.— Vol. 283 (7).— P. 480—482. doi: 10.1007/BF00371788.
12. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K.M. et al. Autoantigens ADAMTSL 5 and LL 37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes // *Exp. Dermatol.*— 2017.— Vol. 26 (11).— P. 1075—1082. doi: 10.1111/exd.13378.
13. Hammarström S. et al. Increased concentrations of nonesterified arachidonic acid, 12L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid, prostaglandin E2, and prostaglandin F2alpha in epidermis of psoriasis // *Proceedings of the National Academy of Sciences.*— 1975.— Vol. 72 (12).— P. 5130—5134.
14. Herster F., Bittner Z., Archer N.K. et al. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis // *Nat. Commun.*— 2020.— Vol. 1 (1).— P. 105. doi: 10.1038/s41467-019-13756-4.
15. Izaki S. et al. Platelet-activating factor and arachidonic acid metabolites in psoriatic inflammation // *Br. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 134 (6).— P. 1060—1064.
16. Jin L., Wang G. Keratin 17: a critical player in the pathogenesis of psoriasis // *Med. Res. Rev.*— 2014.— Vol. 34 (2).— P. 438—454. doi: 10.1002/med.21291.
17. Johnston A., Gudjónsson J.E., Sigmundsdóttir H. et al. Peripheral blood T-cell responses to keratin peptides that share sequences with M proteins are largely restricted to skin-homing CD8⁺ T cells // *Clin. Exp. Immunol.*— 2004.— Vol. 138 (1).— P. 83—93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x.
18. Krueger J.G. An autoimmune «attack» on melanocytes

- triggers psoriasis and cellular hyperplasia // *J. Exp. Med.*— 2015.— Vol. 212 (13).— P. 2186. doi: 10.1084/jem.21213.insight3.
19. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— Vol. 64 (2).— P. ii30-ii36.
 20. Leung L.H. Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris // *Medical hypotheses.*— 1995.— Vol. 44 (6).— P. 490–492.
 21. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J. Invest. Dermatol.* — 2013.— Vol. 133.— P. 377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
 22. Sanchez A.P.G., Nunes D.C.B., Swiczar B.C.C. Immunopathogenesis of Psoriasis // *J. Dermatolog. Clin. Res.*— 2020.— Vol. 8 (2).— P. 1131.
 23. Sun L., Liu W., Zhang L.J. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis // *J. Immunol. Res.*— 2019.— P. 1824624. doi: 10.1155/2019/1824624.
 24. Ten Bergen L.L., Petrovic A., Aarebrot A.K., Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis // *Scand. J. Immunol.*— 2020.— Vol. 92 (4).— e12945. doi: 10.1111/sji.12945.
 25. Tsutsui K. et al. ADAMTSL-6 Is a Novel Extracellular Matrix Protein That Binds to Fibrillin-1 and Promotes Fibrillin-1 Fibril Formation 2 // *J. Biol. Chem.*— 2010.— Vol. 285 (7).— P. 4870–4882.
 26. Yost J., Gudjonsson J.E. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities // *F1000 Med. Rep.*— 2009.— Vol. 1.— P. 30. doi: 10.3410/M1-30.

K.S. Tkachyshyna

Bogomolets National Medical University, Kyiv

The importance of specific autoimmune disorders in the pathogenesis of psoriasis and the prospects of immunobiological therapy of dermatosis

Objective — to analyze the features of specific autoimmune disorders in patients with psoriasis, determine their importance in the pathogenesis of this dermatosis, and assess the prospects of immunobiological therapy for dermatosis.

Materials and methods. Based on an in-depth analysis of the results of modern special studies, the leading role of specific autoantigens and autoantibodies in the body of patients with this dermatosis has been confirmed in the pathogenesis of psoriasis.

Results and discussion. The article analyzes the importance of specific autoantigens, including keratin-17, LL-37, ADAMTSL5, and lipid antigens generated by PLA2G4D, which are essential in the pathogenesis of psoriasis. Emphasis is placed on the potential importance of immunobiological therapy, which significantly decrease levels of autoantigens LL-37 and ADAMTSL5 in areas of skin affected by psoriatic rash. The prospects of therapeutic approaches to the inhibition of cytokines derived from T cells and innate cells, such as IL-17, as well as to the inhibition of PLA2G4D or CD1a are also considered. Further study of specific autoimmune disorders in patients with psoriasis is important to improve therapeutic approaches to the treatment of psoriasis.

Conclusions. Autoimmune disorders, combined with genetic and a number of other factors, are one of the important of the development of psoriasis. Analysis of the results of current special studies has promising therapeutic value because, in addition to supporting approaches to inhibiting cytokines derived from T cells and dendritic cells, they support the development of approaches to inhibiting autoantigens directly.

Keywords: psoriasis, autoimmune pathogenesis, autoantigens.

Дані про автора:

Ткачишина Ксенія Сергіївна, аспірант кафедри дерматології та венерології з курсом косметології
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: drliudmylafedorych@gmail.com