

## Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай)

Аронова Е.С., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье приводится описание клинического наблюдения дебюта полиартрита после перенесенного COVID-19. Представлены клинические данные и результаты лабораторных и инструментальных методов обследования в динамике, а также подходы к терапии. В обсуждении отражены современные взгляды на причины развития суставного синдрома после SARS-CoV-2, указано на необходимость внимательного изучения анамнеза, клинических и лабораторных данных пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; постковидный синдром; реактивный артрит; суставной синдром; аутоиммунные нарушения; аутоиммунные заболевания.

**Контакты:** Евгения Сергеевна Аронова; [eugpoz@mail.ru](mailto:eugpoz@mail.ru)

**Для ссылки:** Аронова ЕС, Белов БС. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). Современная ревматология. 2021;15(5):76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79

### *Polyarthrititis associated with COVID-19 (clinical case)*

*Aronova E.S., Belov B.S.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

The article describes the clinical observation of the onset of polyarthrititis after COVID-19. Clinical data, laboratory tests' and instrumental methods results in dynamics, as well as approaches to therapy are presented. The discussion reflects modern views on the causes of the development of articular syndrome after SARS-CoV-2, with special attention to the need for a careful study of the history, clinical and laboratory data of patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; postcovid syndrome; reactive arthritis; articular syndrome; autoimmune disorders; autoimmune diseases.

**Contact:** Evgeniya Sergeevna Aronova; [eugpoz@mail.ru](mailto:eugpoz@mail.ru)

**For reference:** Aronova ES, Belov BS. Polyarthrititis associated with COVID-19 (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, — потенциально тяжелое инфекционное заболевание, клинические проявления которого, помимо классических симптомов респираторной инфекции, нередко имеют черты аутоиммунных процессов. К настоящему времени накоплено большое количество сообщений об артритах, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией.

Так, N. Yokogawa и соавт. [1] описали развитие вирусного артрита коленного сустава на фоне COVID-19. На 15-й день с момента появления симптомов новой коронавирусной инфекции у пациента возобновилась лихорадка, возникла боль, а затем артрит правого коленного сустава, который разрешился к 27-му дню болезни. Опубликовано еще несколько наблюдений постинфекционного артрита после перенесенного COVID-19, в том числе полиартрита мелких суставов стоп, развившегося через 8 дней после выздоровления и полностью прошедшего к 22-му дню на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2]. L. de Stefano и соавт. [3] сообщили о моноартрите локтевого сустава в сочетании с псориатическими бляшками, впервые появившимися у 30-летнего мужчины через 10 дней после исчезновения симптомов COVID-19.

Имеются описания одновременного развития артрита с поражением коленного и голеностопных суставов, а также баланита через несколько дней после выздоровления от COVID-19 [4, 5].

В некоторых случаях суставная симптоматика не только возникает раньше легочных проявлений COVID-19, но и утяжеляет состояние пациента, что приводит к назначению антицитокиновой терапии. Так, S. Alivernini и соавт. [6] описали пациента, у которого за несколько дней до появления симптомов вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, возник полиартрит. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и это потребовало применения ингибитора Янус-киназы.

Представляем собственное наблюдение дебюта артрита после перенесенного COVID-19.

#### **Клиническое наблюдение**

**Пациентка М.**, 38 лет, в августе 2020 г. обратилась в консультативно-диагностический центр (КДЦ) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) для уточнения диагноза и лечения с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника воспалительного ритма, в стопах, боль в мелких суставах кистей и их припухлость.

Из анамнеза известно, что 21.04.2020 г. была госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом новой коронавирусной инфекции. На момент госпитализации предъявляла жалобы на субфебрилитет, слабость, потерю обоняния. Результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК SARS-CoV-2, выполненной в день госпитализации, положительный. Тогда же проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: поражение легких менее 20%. 04.05.2020 г., во время пребывания в стационаре, на фоне антибактериальной и противовирусной терапии впервые появились боль и припухлость I пальца левой кисти и III пальца левой стопы. 27.05.2020 г. повысилась температура тела до 38,2 °С, присоединились артриты II–IV проксимальных межфаланговых суставов левой кисти. При обследовании 02.06.2020 г. качественный тест на антитела к нативной ДНК показал сомнительный результат, антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) — 1,8 Ед/мл. В стационаре была инициирована терапия глюкокортикоидами и НПВП.

11.06.2020 г., после разрешения симптомов COVID-19, пациентка была выписана из инфекционного отделения с рекомендациями продолжить лечение метилпреднизолоном (МП) 12 мг/сут в сочетании с НПВП (кетопрофен). Ревматолог, у которого пациентка наблюдалась по месту жительства, увеличил дозу МП до 24 мг/сут в связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии, дополнительно был назначен сульфасалазин (СФ) 2 г/сут, кетопрофен заменен на индометацин. По данным обследования от 18.06.2020: HLA-B27 положительный, ревматоидный фактор (РФ) — 14,2 МЕ/мл (референсные значения 0–14 МЕ/мл), СРБ — 76,25 мг/л (норма 0–5 мг/л), СОЭ (по Вестергерну) — 50 мм/ч, HbSAg, HCV и ВИЧ отрицательные. Тогда же доза МП была увеличена до 40 мг/сут, в остальном лечение оставалось прежним. При КТ крестцово-подвздошных суставов (02.07.2020 г.) признаков сакроилита не обнаружено. В анализах крови от 15.07.2020 г.: АЦЦП не выявлены, фракции комплемента С3, С4 в пределах нормы, скрининг на антинуклеарные антитела (АНА) — 1:80 (норма), IgG, IgA, IgM в пределах нормы. Рентгенограмма кистей и дистальных отделов стоп, выполненная в тот же день, без особенностей. Иммуноблот (качественный анализ) от 27.07.2020 г.: Ro/SS-A, La/SS-B, Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1, рибосомальный протеин отрицательные. В биохимическом анализе крови СРБ — 13,99 мг/л (норма 0–5 мг/л), мочевиная кислота — 156 мкмоль/л, РФ — 10 МЕ/мл.

На момент обращения в КДЦ НИИР им. В.А. Насоновой принимала СФ 2 г/сут, МП 26 мг/сут, эпизодически НПВП. При осмотре выявлены симметричные артриты II и IV проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) обеих кистей, I пястно-фалангового сустава (ПФС) левой кисти, положительный симптом поперечного сжатия стоп; движения во всех отделах позвоночника в полном объеме. При УЗИ кистей справа обнаружены тендовагиниты сгибателей пальцев, больше на уровне ПМФС; слева: сужение щелей ряда ПМФС (больше IV ПМФС), дистальных межфаланговых суставах, а также I ПФС; синовит с усилением васкуляризации в лучезапястном суставе; синовиты отдельных ПФС и ПМФС; выраженные тендовагиниты сухожилий сгибателей пальцев, локтевого разгибателя запястья на уровне лучезапястного сустава, разгибателя I пальца.

На основании анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентке был установлен диагноз: недифференцированный артрит,

HLA-B27-положительный. Рекомендовано однократное введение бетаметазона 1,0 мл в мелкие суставы левой кисти, продолжение приема СФ 2 г/сут и НПВП, постепенное уменьшение дозы МП до полной его отмены.

При повторном осмотре в ноябре 2020 г. больная жаловалась на периодически возникающую боль в мелких суставах стоп. Субъективно отмечала улучшение самочувствия по сравнению с августом 2020 г. на фоне приема СФ 2 г/сут, МП 10 мг/сут, эторикоксиба 90 мг/сут. При осмотре определялась умеренно выраженная деформация III ПМФС. Все показатели общего анализа крови в норме, СРБ — 0,51 мг/л и РФ — 6,7 МЕ/мл. Повторное УЗИ кистей показало сохранение признаков тендинитов сгибателей пальцев, больше слева. Рекомендовано продолжить лечение СФ и НПВП, а также снизить (вплоть до полной отмены) дозу МП.

**Обсуждение.** В представленном клиническом случае полиартрит развился на фоне развернутой клинической картины COVID-19. Его особенностью является наличие HLA-B27 и преимущественное поражение мелких суставов кистей и стоп. Продолжительность суставных симптомов не позволяет рассматривать описанное наблюдение как вирусный артрит, поскольку последний имеет непродолжительное течение и хорошо поддается терапии НПВП. По нашему мнению, наиболее вероятным представляется предположение о дебюте иммуновоспалительного ревматического заболевания, триггером которого послужила новая коронавирусная инфекция.

Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 запускает аутоиммунные реакции, до конца неясны. Известно, что вирус оказывает воздействие на иммунокомпетентные клетки через TLR-подобные рецепторы (toll-like receptors), в основном TLR3, 4, 7 и 8, а активация комплемента приводит к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) [7, 8]. Предполагается, что такие реакции могут трансформироваться в аутоиммунные, а нетоз рассматривается в как индуктор развития постковидного синдрома [9].

Установлено, что у некоторых пациентов с COVID-19 иммуносупрессия, индуцированная вирусом, может predispose к возникновению иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, характеризующихся высоким уровнем цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ) 17 — ключевого цитокина в патогенезе спондилоартритов [10–12]. Ранее было описано выявление высокого уровня ИЛ17 в плазме крови у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом. В то же время у больных COVID-19 отмечено увеличение количества циркулирующих Т-хелперов 17-го типа, ответственных за экспрессию ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ22, фактор некроза опухоли α) [13].

Существуют гипотезы об иных возможных патогенетических механизмах, в том числе основанных на врожденном или приобретенном нарушении ответа плазмоцитоподобных дендритных клеток, специализирующихся на продукции интерферона I-го типа, который, в свою очередь, является ключевым агентом активации иммунной системы. По мнению некоторых авторов, SARS-CoV-2-ассоциированные аутоиммунные реакции являются следствием лимфопении и временного дефицита компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, при котором неправильно распознаются аутоантигены [14, 15].

Аутоиммунные заболевания и аутоантитела, ассоциированные с COVID-19 [32]  
Autoimmune diseases and autoantibodies associated with COVID-19 [32]

Аутоиммунные заболевания и синдромы, развивающиеся после COVID-19	Аутоантитела, обнаруженные у пациентов с COVID-19
Синдром Гийена–Барре Синдром Миллера–Фишера АФС Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура СКВ Болезнь Kawasaki Аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь холодовой агглютинации Нейромиелит зрительного нерва Анти-NMDA-рецепторный энцефалит Миастения гравис Сахарный диабет 1-го типа Аутоиммунный васкулит крупных сосудов и тромбозы Псориаз Подострый тиреоидит Болезнь Грейвса Саркоидоз Артриты	АНА Антитела к кардиолипину Антитела в β <sub>2</sub> -гликопротеину 1 Анти-MDA5-антитела Антиэритроцитарные антитела Волчаночный антикоагулянт Антипротромбин IgM Антитела к фосфатидилсерину IgM/IgG Антитела к аннексину IgM/IgG Антитела к ганглиозидам GD1b Антитела к комплексу гепарина и PF4 pANCA, cANCA АЦЦП

Другая теория базируется на имеющихся данных о полиморфизме человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) [16]. Ранее уже было высказано предположение о том, что явления молекулярной мимикрии между патогенными вирусами (парвовирус В19, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса 6-го типа, гепатита А и С, краснухи и др.) и белками человека могут играть важную роль в этиологии различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний [17, 18]. В связи с этим ассоциация между полиморфизмами HLA и SARS-CoV-2 также не исключена [19–21].

За время пандемии был описан ряд взаимосвязанных с COVID-19 аутоиммунных нарушений, таких как синдром Гийена–Барре [22, 23], синдром Миллера–Фишера [24], антифосфолипидный синдром (АФС) [25], тромбоцитопеническая пурпура [26, 27], системная красная волчанка (СКВ) [28], болезнь Kawasaki [29, 30] и дерматомиозит [31]. Наряду с клиническими проявлениями у пациентов выявлялись

аутоантитела, характерные для указанных аутоиммунных заболеваний (см. таблицу).

Возможность прогнозирования риска развития COVID-19-ассоциированных аутоиммунных реакций является актуальной задачей будущих исследований. В настоящее время активно обсуждаются протоколы экспериментов с использованием животных моделей SARS-CoV-2-индуцированной транзиторной иммуносупрессии с целью изучения экспрессии генов, ответственных за разные этапы аутоиммунных реакций и презентацию ангиотензинпревращающего фермента 2 в легких человека [33].

**Заключение.** В реальной клинической практике уже сейчас необходимо внимательно изучать данные больных COVID-19 как анамнестические (наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний у пациента или его родственников), так и клинические (внепочечные проявления инфекции SARS-CoV-2) и лабораторные (контроль аутоантител, возникших *de novo*, или увеличение их ранее положительных титров).

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218281. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281. Online ahead of print.
2. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):192-3. doi: 10.1002/jmv.26296. Epub 2020 Jul 19.
3. De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 4;annrheumdis-2020-218520. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218520. Online ahead of print.
4. Liew IY, Mak TM, Cui L, et al. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol*. 2020 Sep;26(6):233. doi: 10.1097/RHU.0000000000001560.
5. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020 Aug;6(2):e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350.
6. Alivernini S, Cingolani A, Gessi M, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 6;annrheumdis-2020-218315. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218315. Online ahead of print.
7. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):6151-7. doi: 10.1172/JCI141374.
8. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2611-9. doi: 10.1007/s10067-021-05691-x. Epub 2021 Mar 17.
9. Sawadogo SA, Dighero-Kemp B, Ouedraogo DD, et al. How NETosis could drive «post-COVID-19 syndrome» among

- survivors. *Immunol Lett.* 2020 Dec;228:35-7. doi: 10.1016/j.imlet.2020.09.005. Epub 2020 Sep 29.
10. Garcia LF, Response I. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441. eCollection 2020.
11. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. Epub 2020 Apr 3.
12. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Aug;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5. Epub 2019 Jun 21.
13. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):345-346. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z.
14. Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, et al. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Jul;57:102885. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102885. Epub 2020 Jul 7.
15. Canas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020 Dec;145:110345. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110345. Epub 2020 Oct 14.
16. Arango MT, Perricone C, Kivity S, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):82-98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7.
17. Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Feb;32(1):111-8. doi: 10.1007/BF02686087.
18. Kanduc D, Shoenfeld Y. Human papillomavirus epitope mimicry and autoimmunity: the molecular truth of peptide sharing. *Pathobiology.* 2019;86(5-6):285-95. doi: 10.1159/000502889. Epub 2019 Oct 8.
19. Lorente L, Martin MM, Franco A, et al. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021 Mar;45(2):96-103. doi: 10.1016/j.medin.2020.08.004. Epub 2020 Sep 6.
20. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: an in silico analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2020 Dec;8(4):684-94. doi: 10.1002/iid3.358. Epub 2020 Oct 13.
21. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA.* 2020 Nov;96(5):610-4. doi: 10.1111/tan.14047. Epub 2020 Sep 3.
22. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020 Jun;76:233-5. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062. Epub 2020 Apr 15.
23. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2574-6. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17.
24. Manganotti P, Pesavento V, Buoite Stella A, et al. Miller fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol.* 2020 Aug;26(4):605-6. doi: 10.1007/s13365-020-00858-9. Epub 2020 Jun 11.
25. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):580-6. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.
26. Tsao HS, Chason HM, Fearon DM. Immune Thrombocytopenia (ITP) in a pediatric patient positive for SARS-CoV-2. *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20201419. doi: 10.1542/peds.2020-1419. Epub 2020 May 21.
27. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic Purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472. Epub 2020 Apr 15.
28. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep;24(18):9695-7. doi: 10.26355/eurrev\_202009\_23060.
29. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020 Jun;10(6):537-40. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7.
30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13.
31. Megremis S, Walker TDJ, He X, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1383-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217522. Epub 2020 May 22.
32. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695. Epub 2020 Oct 28.
33. Cleary SJ, Pitchford SC, Amison RT, et al. Animal models of mechanisms of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathology. *Br J Pharmacol.* 2020 Nov;177(21):4851-65. doi: 10.1111/bph.15143. Epub 2020 Jul 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.06.2021/3.08.2021/6.08.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190148-3 «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety problems of antirheumatic therapy».

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>