

<https://doi.org/10.25208/vdv14871>

Поиск прогностических маркеров псориатического артрита у больных псориазом

© Артамонова О.Г.* , Карамова А.Э., Кубанов А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных с псориазом. По данным литературы, распространенность псориатического артрита среди больных псориазом составляет 19,7%. Доказано, что задержка в установлении диагноза псориатического артрита даже на 6 месяцев связана с ухудшением долгосрочных рентгенологических и функциональных исходов, что приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Проблему ранней диагностики поражения суставов может решить выявление предикторов (прогностических маркеров) риска развития псориатического артрита у больных псориазом.

Цель исследования. Определение возможных прогностических маркеров развития псориатического артрита у больных псориазом.

Методы. В открытое, неконтролируемое, проспективное исследование включено 250 пациентов. Основную группу составили 190 больных с установленным диагнозом псориаза обыкновенного, контрольную группу — 60 больных с установленным диагнозом псориаза артропатического. С целью выявления ассоциаций клинико-anamnestических и генетических (носительство *HLA-B27*) параметров с развитием псориатического артрита проведено сопоставление частоты встречаемости этих маркеров у больных псориазом с псориатическим артритом и без.

Результаты. Среди 190 больных псориазом обыкновенным 128 (67,4%) мужчин, 62 (32,6%) женщины в возрасте от 18 до 84 лет ($40,30 \pm 15,56$), средняя длительность псориаза — $10,09 \pm 11,08$ года (0–57). Среди 60 больных псориазом артропатическим 39 (65%) мужчин, 21 (35%) женщина в возрасте от 18 до 86 лет ($44,43 \pm 14,15$), средняя длительность псориаза — $20,47 \pm 13,22$ года (2–57), средняя длительность псориатического артрита — $7,97 \pm 9,95$ года (0–47). Выявлены статистически значимые различия для ряда клинических и анамнестических показателей: псориатическая ониходистрофия (ОШ = 2,244 [95%-й ДИ: 1,245–4,045]); тяжелая степень тяжести псориаза ($PASI \geq 20$) (ОШ = 2,148 [95%-й ДИ: 1,161–3,975]); наличие артериальной гипертензии (ОШ = 1,982 [95%-й ДИ: 1,031–3,812]); длительность псориаза более 25 лет (ОШ = 3,365 [95%-й ДИ: 1,676–6,756]), $p < 0,05$.

Заключение. Совместный учет информативных прогностических маркеров (клинических, анамнестических, генетических) в дальнейшем позволит разработать оригинальную многопараметрическую математическую модель для расчета риска развития псориатического артрита у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; *HLA-B27*; прогностические маркеры

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00002-23-00 «Разработка методов прогнозирования развития поражения суставов у больных псориазом» на период 2021, 2022 и 2023 гг.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В. Поиск прогностических маркеров псориатического артрита у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14871>



Search for predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov, Dmitry A. Verbenko, Irina V. Kozlova

Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of the joints, spine, and entheses that can occur in patients with psoriasis. The prevalence of psoriatic arthritis is 19.7%. In 70% of cases, psoriasis precedes the development of arthritis. It has been proven that a delay in the diagnosis of psoriatic arthritis even by 6 months is associated with a deterioration in long-term radiological and functional results, leading to disability. The problem of early diagnosis of joint damage can be solved by identifying predictors of the risk of developing psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Aims. To determine possible predictors for the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Methods. The open, uncontrolled, prospective study enrolled 250 patients. The main group consisted of 190 patients diagnosed with plaque psoriasis. The control group consisted of 60 patients with psoriatic arthritis. In order to identify associations of clinical and genetic (*HLA-B27* carriage) parameters with the development of psoriatic arthritis, we compared the frequency of occurrence of these parameters in patients with psoriatic arthritis and without.

Results. Among 190 patients with plaque psoriasis 128 (67.4%) men, 62 (32.6%) women, aged 18 to 84 years (40.30 ± 15.56), the average duration of psoriasis was 10.09 ± 11.08 years (0–57). Among 60 patients with psoriatic arthritis 39 (65%) men, 21 (35%) women aged 18 to 86 years (44.43 ± 14.15), the average duration of psoriasis was 20.47 ± 13.22 years (2–57), the average duration of psoriatic arthritis was 7.97 ± 9.95 years (0–47). Clinical predictors for the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: nail psoriasis (OR = 2.244 [95% CI: 1.245–4.045]); severe psoriasis (PASI \geq 20) (OR = 2.148 [95% CI: 1.161–3.975]); arterial hypertension (OR = 1.982 [95% CI: 1.031–3.812]); duration of psoriasis over 25 years (OR = 3.365 [95% CI: 1.676–6.756]), $p < 0,05$.

Conclusions. The joint consideration of informative predictors will allow us to develop an original multi-parameter mathematical model for calculating the risk of developing psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; *HLA-B27*; predictors

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the manuscript was prepared and published as part of the state task of the Federal State Budgetary Institution “GNCDC” of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00002-23-00 “Development of methods for predicting the development of joint damage in patients with psoriasis” for the period 2021, 2022 and 2023.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Kubanov AA, Verbenko DA, Kozlova IV. Search for predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):XX–XX.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14871>



Обоснование

Псориазический артрит (псориаз артропатический) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, наблюдающееся у больных псориазом [1].

В 2019 г. F. Alinaghi и соавт. опубликовали данные метаанализа о распространенности псориазического артрита у больных псориазом [2]. По данным авторов, поражение суставов выявляется у 19,7% больных псориазом. При этом у пациентов с легкой степенью тяжести псориаза ($PASI < 10$) псориазический артрит регистрируется в 15,8% случаев, у больных псориазом среднетяжелой ($10 \geq PASI < 20$) и тяжелой ($PASI \geq 20$) степени тяжести — в 24,6%. Псориазический артрит может развиваться в любом возрасте. Кроме того, у 70–90% больных высыпания на коже в среднем появляются на 7–10 лет раньше изменений опорно-двигательного аппарата [3, 4].

В метаанализе A. Villani и соавт. (2019) представлены данные о распространенности недиагностированного псориазического артрита у больных псориазом в странах Северной Америки и Западной Европы, где этот показатель в среднем достигает 15,5% случаев [5]. Высокая распространенность недиагностированного псориазического артрита у больных псориазом указывает на необходимость скрининга, направленного на выявление поражения опорно-двигательного аппарата врачами-дерматологами [6].

Псориазический артрит может приводить к нарушению функции суставов и инвалидизации трудоспособного населения. Отдаленный прогноз зависит от своевременной верификации диагноза и назначения необходимой терапии. В ретроспективном исследовании M. Naqoon и соавт. (2013) показано, что задержка диагностики псориазического артрита всего на 6 месяцев связана с ухудшением долгосрочных рентгенологических и функциональных исходов [7].

Проблему ранней диагностики псориазического артрита у больных псориазом может решить обнаружение высокоспецифичных прогностических маркеров (клинико-анамнестических, иммунологических, генетических), которые позволят стратифицировать риск развития псориазического артрита у больных псориазом [8]. В литературе описаны анамнестические и клинические параметры, ассоциированные с риском развития псориазического артрита: курение, травма, длительность предшествующего псориаза > 25 лет, тяжелая степень тяжести псориаза ($PASI \geq 20$), наличие коморбидных заболеваний (таких как увеит, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, депрессия, заболевания щитовидной железы, заболевания сердечно-сосудистой системы), избыточная масса тела, псориазическая ониходистрофия, дебют псориаза на коже волосистой части головы, развитие неспецифических мышечно-скелетных симптомов [8, 9]. В качестве генетических маркеров, отвечающих за предрасположенность к псориазическому артриту, обсуждается роль как генов системы *HLA*, так и полиморфизмов генома, не относящихся к системе *HLA* (*IL23R* (rs2201841, rs12044149), *FBXL19* (rs10782001), *IL12B* (rs2082412), *CCR2* (rs1799864), *TNFAIP3* (rs9321623), *KIR2DS2* и др.) [10, 11]. Среди генов системы *HLA* в качестве генетического маркера псориазического артрита наибольшее значение имеет ген *HLA-B*27* [12].

Идентификация прогностических маркеров развития псориазического артрита позволит проводить стратификацию больных псориазом по группам риска развития поражения опорно-двигательного аппарата, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориазического артрита.

Цель исследования — определение возможных прогностических маркеров развития псориазического артрита у больных псориазом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое, неконтролируемое, проспективное исследование больных псориазом и псориазическим артритом (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с диагнозами псориаз обыкновенный (L40.0 по МКБ-10) и псориаз артропатический (L40.5 по МКБ-10). Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированный клинический индекс *PASI* (*Psoriasis Area and Severity Index* — индекс распространенности и тяжести псориаза). Степень тяжести псориаза оценивали как легкую при $PASI < 10$, среднюю — при $10 \geq PASI < 20$, тяжелую — при $PASI \geq 20$. Диагноз псориазического артрита устанавливался врачом-ревматологом в соответствии с критериями *CASPAR*.

Критериями невключения являлись другие формы псориаза, кроме обыкновенного и артропатического (например, каплевидный или пустулезный псориаз). Наличие заболеваний суставов, отличных от псориазического артрита (например, ревматоидный артрит), которые могут помешать оценке состояния больного псориазическим артритом.

Условия проведения

Клиническое обследование больных псориазом и получение образцов биологического материала выполнены сотрудниками отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Молекулярно-генетические исследования для определения аллельных вариантов генов системы главного комплекса гистосовместимости (*HLA*), ассоциированных с развитием псориазического артрита у пациентов с псориазом, проведены в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Все клинические и лабораторные исследования выполнены в период с февраля 2021 по май 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Получена информация о демографических характеристиках, семейном анамнезе, длительности заболевания, проводимой терапии, сопутствующей патологии, с помощью клинических индексов установлена степень тяжести псориаза.

Получено 250 образцов венозной крови больных псориазом для проведения молекулярно-генетических исследований. Образцы крови собирали в пробирки объемом 4 мл, содержащие 0,5М ЭДТА. Сразу после получения образцы центрифугировали 10 мин при температуре 4 °С при 3000 G (Allegra X-12R, Beckman Coulter), отбирали плазму (2 × 500 мкл) и лейкоцитарный осадок



(1 × 500 мкл), промаркированные пробирки хранили в морозильной камере при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения молекулярно-генетических исследований.

Основной исход исследования

С целью выявления ассоциаций клинико-анамнестических и генетических маркеров с развитием псориатического артрита проведено сопоставление частоты встречаемости маркеров у больных псориазом, страдающих псориатическим артритом, и больных псориазом, не имеющих поражения суставов.

Определение наличия аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости B27 проводили с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с детекцией продукта ПЦР в реальном времени с использованием линейных разрушаемых проб.

Методы регистрации исходов

Для оценки клинических и анамнестических параметров получена информация о демографических характеристиках, семейном анамнезе, длительности заболевания, проводимой терапии, ее эффективности, сопутствующей патологии. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированный клинический индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза). Степень тяжести псориаза оценивали как легкую при $\text{PASI} < 10$, среднюю — при $10 \leq \text{PASI} < 20$, тяжелую — при $\text{PASI} \geq 20$.

Определение наличия аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости B27 проводили

с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с детекцией продукта ПЦР в реальном времени с использованием линейных разрушаемых проб.

Геномную ДНК пациентов выделяли из лейкоцитарного осадка с использованием набора QIAmp genomic DNA mini kit (QIAGEN, Германия) согласно протоколу производителя. Наличие аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости *HLA-B27* проводили при помощи аллель-специфичной ПЦР с детекцией продукта в реальном времени с использованием гидролизующихся флуоресцентно меченых проб. Определение присутствия в образце ДНК аллельного варианта *HLA-B27* проводили во 2-м и 3-м экзонах гена *HLA-B* с использованием праймеров и гидролизующихся проб, последовательности которых приведены в табл. 1.

Аmplификацию проводили с использованием прибора Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) в пробирках 0,2 мл фирмы Axygen (США) в 20 мкл смеси, включающей 0,1 мкМ каждого праймера и 0,05 мкМ гидролизующейся пробы в объеме 1 мкл; 5 мкл готовой реакционной смеси для ПЦР в реальном времени 5x qPCRmix-HS («Евроген», Россия), от 1 до 300 нг ДНК в объеме 1 мкл, а также деионизированную воду. Программа амплификации включала первоначальную денатурацию ДНК в течение 5 мин при температуре $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим проведением 40 циклов, состоящих из денатурации при температуре $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 с, отжига праймеров при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 45 с и элонгации при $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 с, сопряженной со считыванием флуоресцентного сигнала программным обеспечением

Таблица 1. Последовательности праймеров и гидролизующихся проб, разработанных для аллель-специфичной амплификации *HLA-B27* в режиме реального времени
 Table 1. Sequences of primers and hydrolysis probes designed for real-time allele-specific amplification of *HLA-B27*

Участок генома	Тип праймера или зонда	Последовательность 5'-3'	Источник
2-й экзон гена <i>HLA-B</i>	Прямой	GCTACGTGGACGACACGCT	[13]
	Обратный	GTCTGTGCCTTGGCCTTGC	
	Проба	FAM-TGAGGTTTCGACAGCGACG-BHQ1	
3-й экзон гена <i>HLA-B</i>	Прямой	GGGTCTCACACCCTCCAGAAT	[14]
	Обратный	CGGGCGTCCAGGAGCT	
	Проба	ROX-TACCACCAGGACGCTACGACGG-BHQ2	
<i>CYP17A1</i> внутренний контроль	Прямой	CGGCTTCACGTCCAGTTTCTTC	[15]
	Обратный	CCCTAGAGTTGCCACAGC	
	Проба	Cy5-CTGTCTATCTTGCCTGCCG-BHQ2	

Примечание. Флуоресцентные красители: FAM — карбоксифлуоресцеин; ROX — карбокси-X-родамин; Cy5 — цианин-5; BHQ1, BHQ2 — гаситель флуоресценции.

Note. Fluorescent dyes: FAM — carboxyfluorescein; ROX — carboxy-X-rhodamine; Cy5 — cyanine-5; BHQ1, BHQ2 — quencher.

Quant Studio Design & Analysis Software (Thermo Fisher Scientific).

Анализ результатов амплификации проводили путем прямого сравнения графиков накопления продуктов реакции ПЦР. Наличие сигнала эмиссии флуоресценции красителей FAM и ROX от аллель-специфичных гидролизующихся проб позволяет идентифицировать присутствие в образце аллельного варианта *HLA-B27* (рис. 2). Использование контрольного сигнала амплификации *CYP17A1* позволяет оценить качество реакции даже в случае отсутствия сигнала от аллель-специфичных гидролизующихся проб. Одновременный анализ 2-го и 3-го экзонов дает возможность избежать ошибочного определения аллельного варианта *HLA-B27*: накопление сигнала аллель-специфичной гидролизующейся пробы только по каналу FAM определяет подтип аллельного варианта *HLA-B27* В*27:07, В*27:14, В*27:19 и В*27:21, накопление флуоресценции только по каналу ROX определяет подтипы аллельного варианта *HLA-B27* В*27:12, В*27:16, В*27:18, и В*27:23 [16]. В нашем исследовании 250 образцов ДНК не наблюдалось накопления флуоресценции лишь по одному каналу.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 1 от 29 января 2021 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (*M*) и их стандартное отклонение (*SD*). Сравнение групп по качественным

параметрам проводили с использованием критерия χ^2 . Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95%-й ДИ) для каждой переменной, определяющее выраженность ассоциации с поражением суставов. Для сравнения непрерывных количественных переменных применяли U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего обследовано 250 пациентов, обратившихся в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России за период с февраля 2021 по май 2023 г.

Основную группу составили 190 больных с установленным диагнозом псориаза обыкновенного, из них 128 (67,4%) мужчин, 62 (32,6%) женщины. Средний возраст — $40,30 \pm 15,56$ года (18–84), средняя длительность псориаза — $10,09 \pm 11,08$ года (0–57), средний возраст дебюта псориаза — $30,53 \pm 16,06$ года (1–74). С помощью индекса PASI установлена степень тяжести псориаза: легкая степень тяжести выявлена у 43 (22,6%) больных, средняя — у 102 (53,7%), тяжелая — у 45 (23,7%).

Контрольную группу составили 60 больных с установленным диагнозом псориаза артропатического, из них 39 (65%) мужчин, 21 (35%) женщина. Диагноз псориазического артрита установлен врачом-ревматологом в соответствии с критериями CASPAR. Средний возраст составил $44,43 \pm 14,15$ года (18–86); средняя длительность псориаза — $20,47 \pm 13,22$ года (2–57); средняя длительность псориазического артрита — $7,97 \pm 9,95$ года (0–47). Средний возраст дебюта псориаза составил $25,25 \pm 11,29$ года (6–58); средний возраст дебюта псориазического артрита — $37,55 \pm 11,54$ года (16–74). Легкая степень тяжести псориаза в контрольной группе выявлена у 7 (12%) пациентов, средняя — у 29 (48%) и тяжелая — у 24 (40%). При этом у 42 (70%) больных установлен периферический артрит, у 14 (23,3%) периферический артрит сочетался со спондилитом, у 4 (6,7%) диагностирован изолированный спондилит.

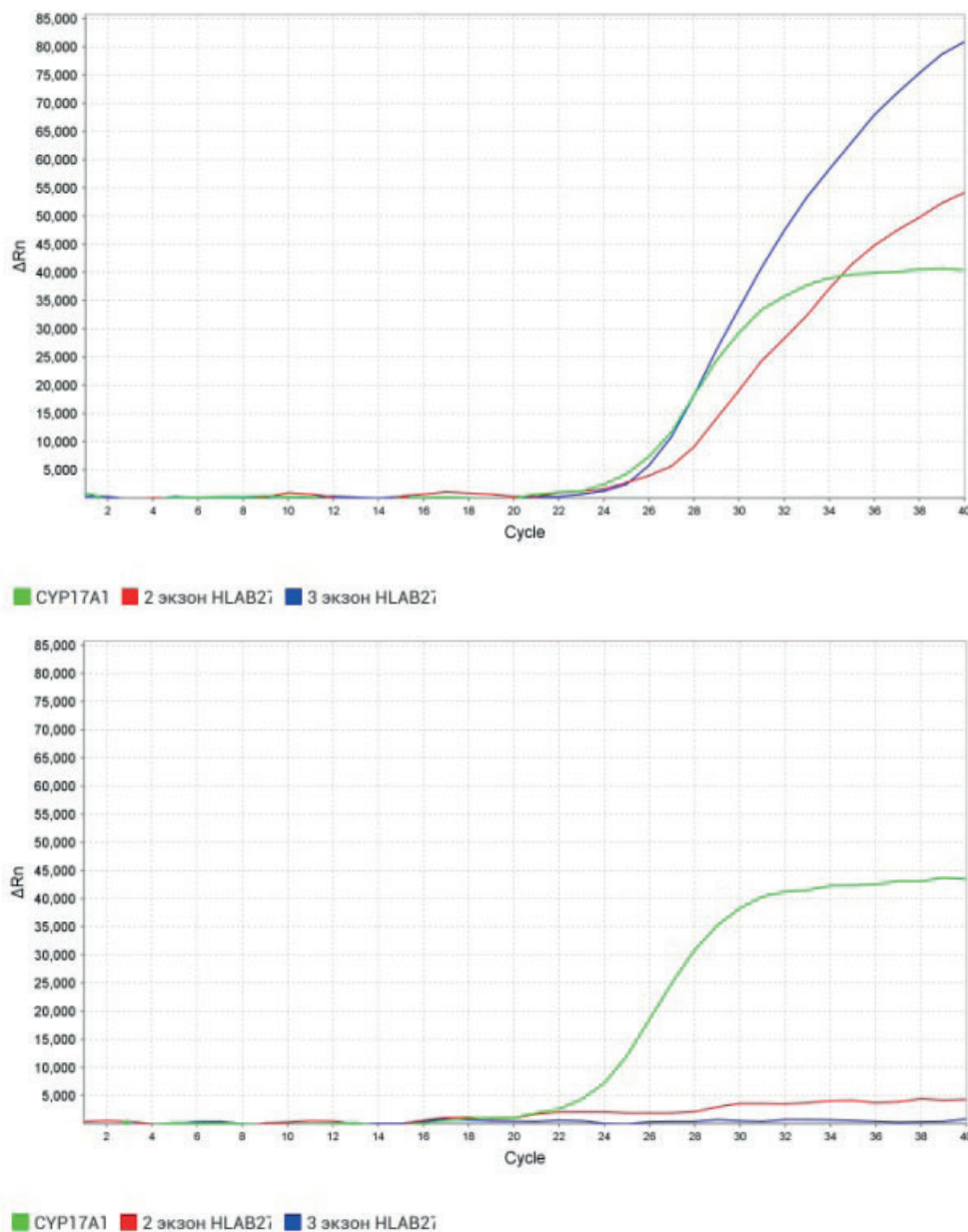


Рис. 2. Анализ результатов исследования ДНК человека методом ПЦР в реальном времени для аллель-специфичной амплификации *HLA-B27*: а — обнаружен аллельный вариант *HLA-B27* (графики роста флуоресценции аллель-специфичных гидролизующихся проб показаны красным и синим); б — аллельный вариант *HLA-B27* не детектирован (только график роста флуоресценции контрольной реакции гена *CYP17A1*, обозначен зеленым)

Fig. 2. Analysis of the results of human DNA testing by real-time PCR for allele-specific amplification of *HLA-B27*: а — an allelic variant of *HLA-B27* was detected (graphs of the growth of fluorescence of allele-specific hydrolyzable samples are shown in red and blue); б — the allelic variant of *HLA-B27* was not detected (only the graph of the growth of fluorescence of the control reaction of the *CYP17A1* gene, marked in green)

Основные результаты исследования

Анализ прогностической значимости клинико-анамнестических и генетических маркеров в развитии поражения суставов у больных псориазом проводился на выборке из 250 больных. Основную группу составили больные с установленным диагнозом псориаза обыкновенного ($n = 190$), контрольную группу — больные псориазом артропатическим ($n = 60$).

Проведена сравнительная оценка частоты сопутствующих заболеваний у больных псориазом и псориатическим артритом. Чаще всего регистрировались

заболевания сердечно-сосудистой системы и эндокринная патология (рис. 3). Сопутствующая патология отсутствовала у 78 (41,1%) больных в основной группе и у 25 (41,6%) больных в контрольной группе.

Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 45 (23,7%) больных основной группы и у 19 (31,6%) больных контрольной группы. При этом в основной группе среди больных псориазом легкой степени тяжести артериальная гипертензия отмечалась в 7 (3,7%) случаях, при псориазе средней и тяжелой степени — в 24 (12,6%) и 14 (7,4%) случаях соответ-

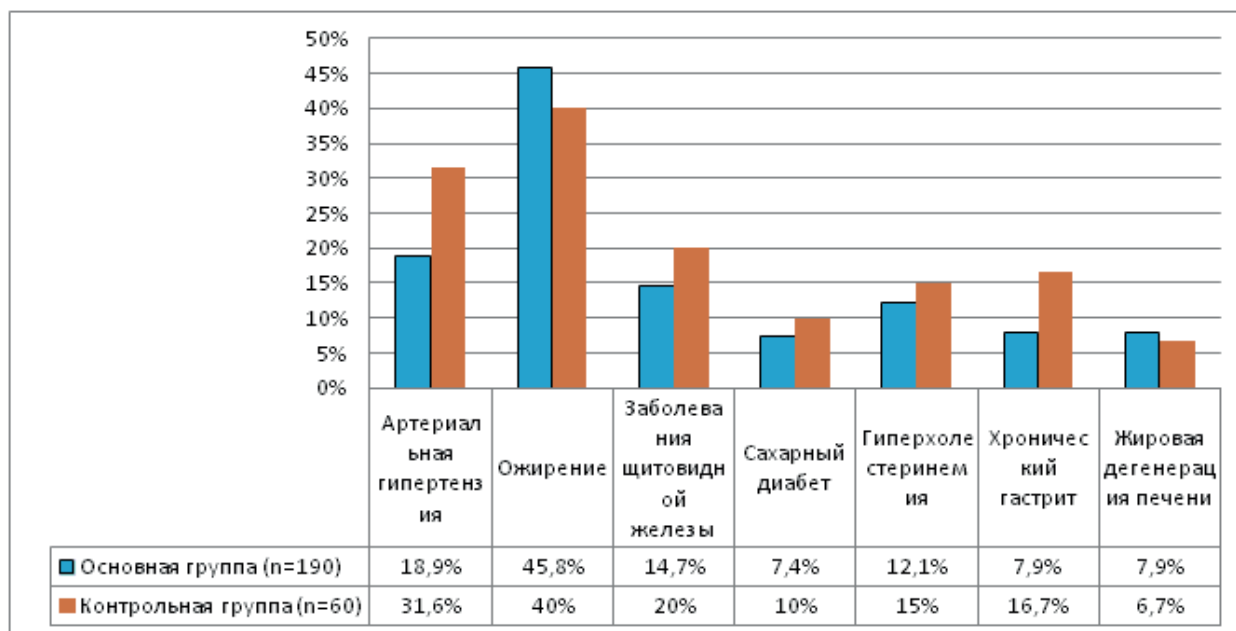


Рис. 3. Сопутствующая патология у больных псориазом и псориатическим артритом (n = 250)
Fig. 3. Comorbidity of patients with psoriasis and psoriatic arthritis (n = 250)

ственно. В контрольной группе это показатели были равны 9 (15%) у больных с псориазом средней степени тяжести и 10 (16,7%) у больных тяжелой степени. Заболевания щитовидной железой регистрировались у 28 (14,7%) больных основной группы и у 12 (20%) контрольной.

Анамнестические, клинические и генетические показатели представлены в табл. 2–4 соответственно. Выявлены статистически значимые различия между частотой встречаемости в группах больных псориазом с поражением суставов и без для ряда клинических и анамнестических показателей: псориатическая ониходистрофия, тяжелая степень тяжести псориаза (PASI \geq 20), артериальная гипертензия и длительность псориаза более 25 лет ($p < 0,05$ при сравнении каждого показателя).

По результатам исследования к прогностическим клиническим маркерам риска развития псориатического артрита у больных псориазом можно отнести: псориатическую ониходистрофию (ОШ = 2,244 [95%-й ДИ: 1,245–4,045]); тяжелую степень тяжести псориаза (PASI \geq 20) (ОШ = 2,148 [95%-й ДИ: 1,161–3,975]); наличие артериальной гипертензии (ОШ = 1,982 [95%-й ДИ: 1,031–3,812]). К прогностическим анамнестическим маркерам можно отнести длительность псориаза более 25 лет (ОШ = 3,365 [95%-й ДИ: 1,676–6,756]).

Не обнаружено ассоциации с риском развития псориатического артрита для ряда анамнестических (пол, отягощенная наследственность по псориазу, курение) и клинических (избыточная масса тела, средняя и легкая степени тяжести псориаза, дебют псориаза с волосистой части головы, ряд сопутствующих заболе-

Таблица 2. Анамнестические параметры больных псориазом и псориатическим артритом
Table 2. Medical history characteristics of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Показатель	Группа больных		p	ОШ [95%-й ДИ]
	псориазом, n = 190	псориатическим артритом, n = 60		
Женщины, n (%)	62 (32,6)	21 (35)	0,855	1,112 [0,603; 2,048]
Мужчины, n (%)	128 (67,4)	39 (65)	0,855	0,900 [0,488; 1,657]
Наследственность по псориазу, n (%)	60 (31,6)	19 (31,6)	0,884	1,004 [0,538; 1,874]
Курение, n (%)	45 (23,7)	15 (25)	0,511	0,759 [0,392; 1,469]
Длительность предшествующего псориаза (> 25 лет), n (%)	23 (12,1)	19 (31,7)	0,001*	3,365 [1,676; 6,756]

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Клинические параметры больных псориазом и псориатическим артритом
Table 3. Clinical characteristics of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Показатель	Группа больных		p	ОШ [95%-й ДИ]
	псориазом, n=190	псориатическим артритом, n=60		
Дебют на волосистой части головы, n (%)	89 (46,8)	34 (56,7)	0,236	1,484 [0,827; 2,663]
Псориаз ногтей, n (%)	67 (35,3)	33 (55)	0,010*	2,244 [1,245; 4,045]
Избыточная масса тела, n (%)	87 (45,8)	24 (40)	0,524	0,789 [0,437; 1,424]
Заболевания щитовидной железы, n (%)	28 (14,7)	12 (20)	0,443	1,446 [0,684; 3,059]
Гиперхолестеринемия, n (%)	23 (12,1)	9 (15)	0,716	1,281 [0,558; 2,944]
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (18,9)	19 (31,6)	0,039*	1,982 [1,031; 3,812]
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	14 (7,4)	8 (10)	0,246	1,934 [0,769; 4,863]
Жировая дегенерация печени, n (%)	15 (7,9)	4 (6,7)	0,973	0,833 [0,266; 2,614]
Хронический гастрит, n (%)	15 (7,9)	10 (16,7)	0,084	2,333 [0,988; 5,512]
Тяжелая степень тяжести псориаза, n (%)	45 (23,7)	24 (40)	0,022*	2,148 [1,161; 3,975]
Средняя степень тяжести псориаза, n (%)	102 (53,7)	29 (48)	0,827	0,897 [0,502; 1,603]
Легкая степень тяжести псориаза, n (%)	43 (22,6)	7 (12)	0,096	0,452 [0,191; 1,065]

Примечание. * — p < 0,05.

Note. * — p < 0,05.

Таблица 4. Генетические параметры больных псориазом и псориатическим артритом
Table 4. Genetic characteristics of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Показатель	Группа больных		p	ОШ [95%-й ДИ]
	псориазом	псориатическим артритом		
Носительство HLA-B27, n (%)	18 (9,5)	9 (15)	0,335	1,686 [0,714; 3,981]

Примечание. * — p < 0,05.

Note. * — p < 0,05.

ваний — заболевания щитовидной железы, гиперхолестеринемия) параметров.

В результате проведенных молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление у групп больных псориазом и псориатическим артритом аллельного варианта HLA-B27, получены данные, указывающие на отсутствие взаимосвязи носительства этого аллельного варианта с развитием поражения суставов (ОШ = 1,686 [0,714; 3,981]). На основе полученных данных принято решение следующим этапом исследования провести расширенное HLA-гепитирование данных групп больных с применением метода NGS на платформе MiSeq Illumina.

Обсуждение

Изучение вопросов риска развития псориатического артрита у больных псориазом и определение прогностических критериев — приоритетные направления исследований в дерматологии и ревматологии, имеющие важное значение для понимания патогенеза данных состояний, ранней диагностики псориатического артри-

та и разработки новых методов персонализированной терапии, что позволит повысить эффективность лечения и качество оказания медицинской помощи, снизить тяжесть последствий псориатического артрита [8].

Резюме основного результата исследования

Нами было проведено проспективное исследование на выборке из 250 больных псориазом и псориатическим артритом. Проспективный дизайн исследования позволил исключить больных с недиагностированным псориатическим артритом, которые могли повлиять на результаты. Распространенность псориатического артрита среди больных псориазом составила 24%, из них 2,8% — больные псориазом легкой степени тяжести, 11,6 и 9,6% — средней и тяжелой степеней соответственно. Полученные результаты согласуются с данными метаанализа F. Alinaghi и соавт. (2019), где распространенность псориатического артрита составила 19,7%, а среди больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести — 24,6% [2], а также с опубликованными данными российского регистра пациен-

тов с псориазом РОДВК, где диагноз псориазического артрита на момент включения в регистр установлен у 28,9% пациентов [4].

Обсуждение основного результата исследования

Определены клинико-анамнестические маркеры, ассоциированные с риском развития псориазического артрита у больных псориазом. Статистически значимые различия между частотой встречаемости в группах больных псориазом с поражением суставов и без были установлены для ряда клинических и анамнестических показателей: псориазическая ониходистрофия (ОШ = 2,244 [95%-й ДИ: 1,245–4,045]); тяжелая степень тяжести псориаза (PASI \geq 20) (ОШ = 2,148 [95%-й ДИ: 1,161–3,975]); артериальная гипертензия (ОШ = 1,982 [95%-й ДИ: 1,031–3,812]); длительность псориаза более 25 лет (ОШ = 3,365 [95%-й ДИ: 1,676–6,756]), что согласуется с результатами ряда проспективных и ретроспективных исследований.

Псориазическая ониходистрофия наблюдается у 41–93% больных псориазическим артритом (в нашем исследовании — 55%), превышая распространенность дистрофии ногтей у больных псориазом без поражения суставов — от 15 до 50% (в нашей выборке — 35,3%). В ретроспективном исследовании F.C. Wilson и соавт. (2009) на выборке из 1593 больных псориазом была показана ассоциация с высоким риском развития псориазического артрита для псориазической ониходистрофии (ОШ = 2,93 [95%-й ДИ: 1,68–5,12]) [17]. Сразу несколько проспективных исследований указывают на статистически значимую взаимосвязь псориазической ониходистрофии и псориазического артрита: ОР (относительный риск) = 2,21 [95%-й ДИ: 1,24–3,92] [18, 19] и ОШ = 1,76 [95%-й ДИ: 1,25–2,47] [20]. В ряде исследований опубликованы данные о высокой распространенности псориазического артрита среди больных псориазом тяжелой степени тяжести: ОР = 5,39 [95%-й ДИ: 1,64–17,7] [18] и ОШ = 2,52 [95%-й ДИ: 1,33–4,75] [21], а также среди больных с длительностью псориаза более 25 лет: ОР = 3,12 [95%-й ДИ: 1,96–4,97] [22]. Результаты анализа данных больных псориазом и псориазическим артритом, включенных в регистр РОДВК (Богданова Е.В. и соавт., 2023), показал более высокую частоту ряда кардиометаболических заболеваний (артериальная гипертензия) у российских пациентов с псориазическим артритом, чем у пациентов с псориазом без поражения суставов: ОШ = 2,190 [95%-й ДИ: 1,689–2,838] [23].

Дополнительно осуществлялся первый этап молекулярно-генетического исследования, направленный на поиск генетических предикторов псориазического артрита. Носительство *HLA-B27* среди больных псориазом без поражения артрита составило 9,5% ($n = 190$), среди больных с псориазическим артритом — 15% ($n = 60$), однако полученные данные указывали на отсутствие взаимосвязи носительства этого аллельного варианта с развитием псориазического артрита в сравнении с группой больных псориазом без поражения суставов (*HLA-B27* (ОШ = 1,686 [0,714; 3,981]), $p = 0,335$). Полученные нами результаты по распространенности *HLA-B27* несколько ниже данных, описанных в литературе. Так, по данным L. Williamson и соавт. (2004) в Великобритании у больных псориазическим артритом *HLA-B27* регистрировался в 20% случаев [24], а у жителей Тайваня этот показатель составил 25,27% [25].

По данным G.M. Alenius и соавт. (2002) в Швейцарии среди 88 больных псориазическим артритом 25,7% пациентов были *HLA-B27*-положительными. Авторы указывают на более высокий риск развития псориазического артрита ($p = 0,017$) у носителей *HLA-B27* [26]. Результаты канадского исследования V. Chandran и соавт. (2013) показали, что *HLA-B27* присутствовал у 20% больных псориазическим артритом (ОШ = 3,39 [95%-й ДИ 2,35–4,89], $p < 0,0001$) [27]. На территории Российской Федерации частота встречаемости *HLA-B27* у больных псориазическим артритом составляет 20,2% [28].

Анализ семейных ассоциаций подтверждает более высокое распространение определенных аллельных вариантов *HLA* среди больных псориазическим артритом в сравнении с больными псориазом без поражения суставов [29]. Кроме того, с главным комплексом гистосовместимости связывают наиболее надежные оценки риска возникновения псориазического артрита [30]. Высоковероятно, что анализ полного гаплотипа *HLA* позволит выявить у пациентов с обычным псориазом предрасположенность к развитию псориазического артрита.

Продемонстрировано, что промоторная область гена *HLA-B* является уникальной по последовательности, и ее исследование позволяет выявить особенности популяционных взаимосвязей, а также обнаружить ассоциации с возникновением патологических состояний [15]. Таким образом, продолжение исследований взаимосвязи полного гаплотипа *HLA* и последовательности промоторной области гена *HLA-B* как генетических маркеров прогнозирования развития псориазического артрита у пациентов с псориазом является перспективным направлением.

Полученные данные подтвердили актуальность основной задачи настоящего исследования, направленного на поиск предикторов прогностических маркеров развития псориазического артрита у больных псориазом.

Представленные результаты являются первым шагом на пути построения прогностической модели для расчета риска развития псориазического артрита у больных псориазом, что позволит предупредить развитие поражения суставов, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориазического артрита. Наиболее перспективным направлением дальнейшего совершенствования разрабатываемой модели является поиск информативных генетических предикторов [9–11], призванных стратифицировать больных псориазом на группы риска развития псориазического артрита.

Ограничения исследования

В исследование были включены больные с длительностью псориаза менее 10 лет. Отсутствует группа сравнения на носительство *HLA-B27* среди здоровых добровольцев.

Заключение

Полученные данные описывают клинико-анамнестические маркеры, ассоциированные с риском развития псориазического артрита у больных псориазом в российской популяции: псориазическая ониходистрофия, наличие артериальной гипертензии, тяжелая степень тяжести псориаза (PASI \leq 20) и длительность псориаза более 25 лет. Клиническое значение обнару-

жения *HLA-B27* в контексте прогнозирования риска развития псориатического артрита при псориазе требует дальнейшего изучения.

Совместный учет информативных прогностических маркеров (анамнестических, клинических, генетических) позволит разработать оригинальную многопа-

раметрическую математическую модель для расчета риска развития псориатического артрита у больных псориазом, что даст возможность предупредить развитие поражения суставов, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориатического артрита. ■

Литература/References

1. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
3. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2109–2113. doi: 10.1093/rheumatology/kex323
4. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):33–41. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
5. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard M-A, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242–248. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
6. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: Клинические рекомендации. Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава России, 2023. [Psoriatic arthritis. Approved by the Scientific and Practical: Klinicheskiye rekomendatsii. Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2 (дата обращения: 29.08.2023).
7. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045–1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
8. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Кубанов А.А. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250–254. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
9. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153–166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г. Генетические маркеры развития псориатического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):33–47. [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Verbenko DA, Znamenskaya LF, Artamonova OG. Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Part I: non-HLA genes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):33–47. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1260
11. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г., Вербенко Д.А. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы *HLA*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):06–17. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Znamenskaya LF, Artamonova OG, Verbenko DA. Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: *HLA* genes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):6–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1269
12. Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Чикин В.В., Кубанов А.А. Значение *HLA-B27* в патогенезе псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):34–44. [Artamonova OG, Karamova AE, Chikin VV, Kubanov AA. *HLA-B27* and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):34–44. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1362
13. Geiger K, Zach C, Leiherer A, Fraunberger P, Drexel H, Muendlein A. Real-time PCR based *HLA-B*27* screening directly in whole blood. *HLA*. 2020;95(3):189–195. doi: 10.1111/tan.13767
14. Skalska U, Kozakiewicz A, Małysiński W, Jurkowska M. *HLA-B27* detection — comparison of genetic sequence-based method and flow cytometry assay. *Reumatologia*. 2015;53(2):74–78. doi: 10.5114/reum.2015.51506
15. Silva NDSB, Souza AS, Andrade HS, Pereira RN, Castro CFB, Vince N, et al. Immunogenetics of *HLA-B*: SNP, allele, and haplotype diversity in populations from different continents and ancestry backgrounds. *HLA*. 2023;101(6):634–646. doi: 10.1111/tan.15043
16. Allele Report for B*27:01. EMBL-EBI Unleashing the potential of big data in biology. URL: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/alleles/allele/?accession=HLA00220> (accessed: 29.08.2023).
17. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233–239. doi: 10.1002/art.24172
18. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):619–622. doi: 10.1002/acr.20401
19. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915–923. doi: 10.1002/art.39494
20. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):721–726. doi: 10.1001/archdermatol.2010.141
21. Tey HL, Ee HL, Tan AS, Theng TS, Wong SN, Khoo SW. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol*. 2010;37(5):426–430. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00745.x
22. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1267–1272. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201273
23. Богданова Е.В., Кубанов А.А. Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориатического артри-

та у российских пациентов с псориазом. Современная ревматология. 2023;17(2):37–43. [Bogdanova EV, Kubanov AA. Relationship between the prevalence of cardiometabolic diseases and the presence of psoriatic arthritis in Russian patients with psoriasis. Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):37–43. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-37-43

24. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(1):85–88. doi: 10.1093/rheumatology/keg475

25. Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. J Rheumatol. 2008;35(5):891–895.

26. Alenius G-M, Jidell E, Nordmark L, Rantap Dahlqvist S. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis

in northern Sweden Clin Rheumatol. 2002;21(5):357–362. doi: 10.1007/s100670200097

27. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayeart R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. Hum Immunol. 2013;74(10):1333–1338. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.014

28. Бадюкин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А. Значение генетической компоненты в клинической презентации псориазического артрита. Доктор.Ру. 2012;2(70):44–49. [Badokin VV, Troshkina IA, Guseva IA. Psoriatic arthritis: Role of genetic component in disease's clinical manifestation. Doktor.ru. 2012;2(70):44–49. (In Russ.)]

29. Gao J, Shen X, Ko R, Huang C, Shen C. Cognitive process of psoriasis and its comorbidities: from epidemiology to genetics. Front Genet. 2021;12:735124. doi: 10.3389/fgene.2021.735124

30. Rahmati S, Tsoi L, O'Rielly D, Chandran V, Rahman P. Complexities in genetics of psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(4):10. doi: 10.1007/s11926-020-0886-x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, формирование групп пациентов с псориазом и псориазическим артритом, проведение исследования, отбор биологических образцов, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова; концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; проведение исследования, одобрение окончательной версии статьи — Д.А. Вербенко; проведение исследования, одобрение окончательной версии статьи — И.В. Козлова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, formation of groups of patients with psoriasis and psoriatic arthritis, research, selection of biological samples, text writing — Olga G. Artamonova; concept and design of the article, editing, approval of the final version of the article — Arfenya E. Karamova; concept and design of the study, approval of the final version of the article — Alexey A. Kubanov; conducting genetic studies, approval of the final version of the article — Dmitry A. Verbenko; conducting genetic studies, approval of the final version of the article — Irina V. Kozlova.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Вербенко Дмитрий Анатольевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Козлова Ирина Вячеславовна — ??? ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bld. 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Dmitry A. Verbenko — MD, Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Irina V. Kozlova — ??? ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: XX.XX.2023

Принята к публикации: XX.XX.2023

Опубликована онлайн: XX.XX.2023

Submitted: XX.XX.2023

Accepted: XX.XX.2023

Published online: XX.XX.2023