

<https://doi.org/10.25208/vdv1387>



Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом

© Притуло О.А., Петров А.А.*

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Обоснование. Оценка выраженности патологического ангиогенеза у больных псориазом может рассматриваться в качестве перспективного направления мониторинга активности болезни и эффективности системной терапии.

Цель исследования. Оценка взаимосвязи показателей ангиогенеза в коже и ногтевом ложе больных псориазом с клиническими особенностями течения заболевания и терапевтическим ответом на применение метотрексата путем комплексного изучения динамики морфометрических данных видеодерматоскопии сосудистого русла кожи, выраженности кровотока в дерме и ногтевом ложе при ультразвуковой энергетической доплерографии, плазменных концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и эндотелина-1 (ET-1).

Методы. В основу работы положен анализ данных обследования 82 больных вульгарным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести в стадии обострения, которым впервые назначался метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 10–15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю. До лечения и через три месяца от начала терапии метотрексатом всем больным проводили видеодерматоскопию с изучением плотности и размеров расширенных капилляров кожи, ультрасонографию псориазных бляшек и ногтевого ложа пораженных ногтей с определением доплеровских параметров кровотока и изучали концентрацию VEGF и ET-1 в плазме крови.

Результаты. Была установлена прямая корреляционная связь между средним диаметром расширенных капилляров кожи (сосудистых клубочков), степенью повышения кровотока при доплеровском энергетическом исследовании кожи в области псориазных бляшек и величиной плазменной концентрации VEGF и ET-1, значениями индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI, а также степенью выраженности доплеровского кровотока ногтевого ложа и индексом NAPSI ($r = 0,21–0,73$). Под влиянием лечения метотрексатом наблюдалось снижение диаметра и плотности сосудистых клубочков: до лечения 25,2 [17,1; 33,7] мкм, после — 16,2 [12,9; 22,5] ($p = 0,002$) и до лечения 53,5 [34,6; 67,4] мкм, после — 44,6 [31,6; 53,3] ($p = 0,04$) соответственно; степени кровотока в области псориазных бляшек и снижение концентрации VEGF и ET-1: VEGF до лечения 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл, после — 12,5 [6,7; 26,8] ($p = 0,002$) и ET-1 до лечения 274,5 [146; 439] пг/мл, после — 168,2 [97; 319] ($p = 0,003$) соответственно.

Заключение. Изучаемые показатели ангиогенеза могут применяться в качестве дополнительных критериев оценки степени активности и достижения клинического улучшения/ремиссии при проведении системной терапии больных псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

Ключевые слова: псориаз; ангиогенез; VEGF; эндотелин-1; дерматоскопия

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

Источник финансирования: исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Притуло О.А., Петров А.А. Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):37–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1387>



Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis in patients with psoriasis treated with methotrexate

© Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov*

Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy" of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Simferopol, Russia

Background. Evaluation of the severity of pathological angiogenesis in patients with psoriasis can be considered as a promising direction for monitoring the activity of the disease and the effectiveness of systemic therapy.

Aims. Evaluation of interconnections between indicators of angiogenesis in the skin and nail bed of psoriasis patients with clinical characteristics of disease course and therapeutic response to the use of methotrexate by a comprehensive study of the morphometric data dynamics of videodermoscopy in vascular bed of the skin, the severity of blood flow in the dermis and nail bed during ultrasonic power dopplerography and plasma concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 (En-1).

Materials and methods. Work is based on the data analysis from a survey of 82 patients with moderate to severe psoriasis vulgaris in the acute stage, who were first prescribed methotrexate in the form of subcutaneous injections at a dose of 10–15 mg per week in combination with folic acid 5 mg per week. Before treatment and three months after the start of methotrexate therapy, all patients underwent videodermoscopy with dimension of the density and size of dilated skin capillaries, ultrasonography of psoriatic plaques and nail bed of affected nails and measurement of doppler blood flow parameters and concentration of VEGF and En-1 in blood plasma.

Results. A direct correlation was established between the average diameter of dilated skin capillaries (vascular glomeruli), the degree of increased blood flow in the doppler energy study of psoriatic plaques skin area and the plasma concentration of VEGF and En-1 and values of PASI, BSA, sPGA and DLQI indices, as well as the severity of doppler blood flow of the nail bed and NAPS index ($r = 0.21-0.73$). Under the influence of methotrexate treatment, a decrease in diameter and density of vascular glomeruli (16.2 [12.9; 22.5] versus 25.2 [17.1; 33.7] μm before treatment ($p = 0.002$) and (44.6 [31.6; 53.3] versus 53.5 [34.6; 67.4] before treatment ($p = 0.04$), respectively), the degree of blood flow in area of psoriatic plaques and the concentration of VEGF and En-1 (12.5 [6.7; 26.8] pg/ml versus 19.5 [4.7; 48.1] pg/ml after treatment ($p = 0.002$) and En-1 (168.2 [97; 319] versus 274.5 [146; 439] pg/ml ($p = 0.003$), respectively) was observed.

Conclusions. Studied indicators of angiogenesis can be used as additional criteria for assessing the degree of activity and achieving clinical improvement/remission during systemic therapy in patients with moderate and severe psoriasis.

Keywords: psoriasis; VEGF; angiogenesis; endothelin-1; dermatoscopy

Conflict of interest: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

Source of funding: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to declare.

For citation: Pritulo OA, Petrov AA. Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):37–47.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1387>



Обоснование

Псориаз — хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. В патогенезе псориаза важное значение имеет усиленный патологический ангиогенез — изменение формы и размеров сосудов кожи с их выраженной дилатацией, гипертрофией и повышением проницаемости [2–5]. Эти изменения способствуют миграции мононуклеарных лейкоцитов в зоны воспаления из сосудистого русла, инициации и поддержанию иммунного воспаления, гиперпродукции сосудистых ростовых факторов, развитию эндотелиальной дисфункции и усилению митогенеза кератиноцитов [5–9]. В связи с этим в настоящее время оценка выраженности ангиогенеза у больных псориазом рассматривается в качестве перспективного объекта мониторинга напряженности иммунного воспаления, лежащего в основе клинических проявлений заболевания и являющегося основной мишенью системной терапии псориаза [7–9].

Среди существующих методов оценки ангиогенеза в коже больных псориазом наибольшее количество публикаций посвящено лабораторным маркерам — эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF) и эндотелину-1 (ET-1). В ряде клинических работ было показано, что концентрация VEGF и ET-1 в крови повышается при обострении псориаза и уменьшается по мере достижения ремиссии и низкой активности заболевания и может рассматриваться в качестве перспективного биомаркера болезни [9, 10].

Методом визуализации капиллярной сети сосочкового слоя дермы является видеодерматоскопия, с помощью которой можно определить количество и размеры скоплений гипертрофированных и дилатированных капилляров. В ряде работ показано, что при активном псориазическом поражении кожи плотность капиллярных скоплений (клубочков) достигает 60–80 на 1 мм², а их размеры увеличиваются более чем в 8–10 раз по сравнению с капиллярами в неповрежденной коже [11–16]. По мере достижения клинического эффекта от терапии псориаза число и размеры сосудистых клубочков уменьшаются [11–13, 16].

По мере появления высокочастотных ультразвуковых датчиков с частотой 18 МГц и выше, обладающих высокой разрешающей способностью визуализации поверхностных структур, возрастает интерес к оценке клинического значения ультрасонографии при псориазе и, в частности, к оценке степени повышения кровотока в дерме [17, 18]. Позитивной особенностью применения энергетического ультразвукового доплеровского исследования является возможность визуализации артериальных сосудов ногтевого ложа [19, 20]. В ряде работ у больных псориазом продемонстрированы повышение количества доплеровских сигналов в слое дермы в области псориазической бляшки и ногтевом ложе при псориазическом поражении ногтей, изменения характера кровотока в артериях ногтевого ложа с повышением индекса резистивности [21–23].

В то же время определенным препятствием для использования описанных методов оценки выраженности патологического ангиогенеза в клинической практике

для мониторинга активности псориазического воспаления и прогноза ответа на применяемую терапию являются недостаточная стандартизация этих методов диагностики и отсутствие работ с комплексной оценкой их клинической значимости с параллельным использованием нескольких методов изучения ангиогенеза.

Цель исследования: оценка взаимосвязи показателей ангиогенеза в коже и ногтевом ложе больных псориазом с клиническими особенностями течения заболевания и терапевтическим ответом на применение метотрексата путем комплексного изучения динамики морфометрических данных видеодерматоскопии сосудистого русла сосочкового слоя кожи, выраженности кровотока в дерме и ногтевом ложе при ультразвуковой энергетической доплерографии и плазменных концентраций VEGF и ET-1.

Методы

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие установленного диагноза вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в стадии обострения при значении показателей PASI > 10 и BSA > 10%, старше 18 и моложе 70 лет.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 70 лет, наличие иных форм псориаза кроме вульгарного, острых инфекционных заболеваний, неконтролируемой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности выше I функционального класса по классификации NYHA, онкологических заболеваний, психических заболеваний, прием для лечения псориаза (псориазического артрита) системных препаратов (метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерных биологических препаратов), применение топических препаратов (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина Д) в течение двух недель до обследования, прохождение фототерапии в течение последних двух месяцев.

Критерии исключения: нежелание пациента участвовать в исследовании.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Лабораторный анализ был выполнен на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2021 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

В основу работы положены данные обследования 82 больных псориазом. В исследование включались больные вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при значении показателей PASI > 10 и BSA > 10%. В контрольную группу вошли

20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и с отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все обследованные выразили письменное согласие на участие в проведении исследования.

Все больные псориазом, которые имели симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, проходили обследование у ревматолога, которое дополнялось ультразвукографией болезненных при пальпации и/или припухших суставов, сухожилий и связок с применением линейного датчика (частота — 12–18 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab 50.

Также всем обследованным больным проводилось клиническое и видеокapилляроскопическое исследование псориазных бляшек. Цифровая видеодерматоскопия была проведена с использованием видеодерматоскопа Dr. Camscope DCS-105 PRO (Somatech, Южная Корея) с увеличением объектива $\times 100$. Каждый пациент акклиматизировался в течение 30 минут в помещении с регулируемой температурой при 24 ± 1 °C. У каждого пациента выбирали самую крупную псориазную бляшку на верхних конечностях (в случае отсутствия высыпаний на верхних конечностях — на нижних) и определяли ее центр. На каждом капилляроскопическом изображении центра бляшки подсчитывали количество расширенных капилляров в пересчете на 1 мм^2 . Также измеряли диаметр 10 различных расширенных капилляров и рассчитывали их среднее значение. Результаты видеодерматоскопии кожи в области псориазных бляшек сравнивались с результатами исследования неповрежденной кожи той же анатомической области.

Всем обследованным больным проводилась ультразвукография кожи в области псориазных бляшек, ногтевого ложа (в случае изменений ногтей) с применением линейного датчика (частота — 22 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab One с частотой энергетического доплера 14,3 МГц и частотой повторения импульсов 750 КГц. Все исследуемые перед ультразвукографическим исследованием находились в состоянии покоя в течение 30 мин для стабилизации кровотока кожи. Датчик помещался перпендикулярно над центром псориазной бляшки, а также в области рядом расположенных участков здоровой кожи. У каждого больного исследовалось несколько бляшек, учитывались наиболее выраженные показатели кровотока. У пациентов с поражением ногтей ультразвуковой датчик устанавливался над ногтевой пластиной. Для оценки степени повышения доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе применялась полуколичественная шкала: 0 — отсутствие доплеровских сигналов в дерме; 1-я степень (минимальный кровоток) — обнаружение 3 и менее изолированных доплеровских сигналов в поле зрения; 2-я степень (умеренный кровоток) — обнаружение более 3 изолированных сигналов или одного и более сливающихся сигналов, занимающих менее половины площади поля зрения; 3-я степень (выраженный кровоток) — обнаружение изолированных и сливных доплеровских сигналов, покрывающих более половины поля зрения [17, 18]. В статистическом анализе учитывались наибольшие показатели кровотока, измеренные у определенного больного. Также у больных с псориазом поражением ногтей с помощью спектрального доплера проводили измерение скоростных параметров кровото-

ка в артериальных сосудах ногтевого ложа с определением пиковой и диастолической скоростей кровотока для расчета индекса резистивности, который используется для оценки сосудистой гемодинамики. Повышение индекса резистивности свидетельствует о патологической реакции сосудистой стенки на усиление кровотока.

Концентрацию VEGF и ET-1 определяли в плазме крови больных псориазом и в контрольной группе сэндвич-методом иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием стандартных наборов реактивов (Cloud-Clone Corp. США) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Всем больным после первичного исследования был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. У пациентов с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. В течение трех месяцев продолжали выполнять подкожные инъекции метотрексата 10–15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю внутрь 68 больных, остальным препарат был отменен из-за непереносимости (гастроинтестинальные проявления — у 6 пациентов, повышение трансаминаз печени — у 10 пациентов, лейкопения — у 2 пациентов).

Через три месяца от начала применения метотрексата 68 больным, которые продолжали лечение метотрексатом, проводилось повторное комплексное исследование с оценкой клинических индексов PASI, BSA, sPGA, DLQI, DAS28, LEI и BASDAI, а также выполнялась повторная видеодерматоскопия с измерением плотности и среднего диаметра капиллярных клубочков, проводилась оценка доплеровского кровотока в дерме в области псориазных бляшек и ногтевого ложа, определялись параметры кровотока артерий ногтевого ложа и плазменные концентрации VEGF и ET-1.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено в рамках диссертационной работы «Изучение клинического и прогностического значения биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии», заседание локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» № 4 от 12.04.2022.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнили с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 2003, SPSS 15. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовали непараметрические методы анализа данных, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75 перцентилей). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, вы-

раженных в количественной шкале, осуществили с помощью ранговой корреляции Spearman.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди обследованных больных было 58 женщин и 24 мужчины, средний возраст больных составил 43,8 [27,8; 55,2] года. Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. Средние значения индексов PASI, BSA, sPGA, NAPSI и DLQI у обследованных больных составили соответственно 31,7 [19,4; 40,3], 32,9 [15,2; 47,2], 4,2 [3,9; 4,7], 21,7 [14,5; 34,8] и 20,5 [15,8; 27,4]. Индекс NAPSI рассчитывался на основании исследования ногтей кистей и стоп.

При обследовании у ревматолога диагноз псориатического артрита в соответствии с классификационными критериями CASPAR [24] был установлен у 45 (54,9%) больных. Клинико-ультрасонографические признаки синовита наблюдались у 22 (26,8%) больных, энтезита — у 30 (36,6%) больных. У 12 (14,6%) больных отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и MPT позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Средние значения индексов активности псориатического артрита у обследованных больных были следующие: DAS28 — 3,8 [2,9; 4,3], энтезиального индекса LEI — 2,2 [1,5; 2,6], BASDAI — 3,1 [2,0; 5,4].

При обследовании у 37 наблюдаемых больных псориазом были выявлены коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия — у 23 больных, ишемическая болезнь сердца — у 10 больных, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA — у 3 больных, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 4 больных, диабетическая ангиопатия — у 3 больных.

Основные результаты исследования

При проведении анализа данных первичного дерматоскопического исследования было установлено, что у обследованных больных в псориатических

бляшках наблюдаются дилатированные, извитые капиллярные сосуды в виде клубочков (рис. 1). Плотность капиллярных клубочков варьировала от 29 до 74 мм², а их средний диаметр от 14 до 36 мкм. В то же время при дерматоскопии неповрежденной кожи определялись единичные в поле зрения капилляры, диаметр которых не превышал 8 мкм. Коэффициенты корреляции между средним количеством клубочков на 1 мм² и средним диаметром капиллярного клубочка и значением индекса PASI составили соответственно 0,22 ($p = 0,02$) и 0,46 ($p = 0,005$).

При оценке первичного энергетического доплерографического ультразвукового исследования кожи в области псориатических бляшек были отмечены признаки повышения кровотока в сосочковом и сетчатом слоях кожи в виде множественных изолированных и сливных доплеровских сигналов по сравнению с отсутствием подобных сигналов в неповрежденной коже (рис. 2 и 3). У большинства обследованных больных (47 больных, 57,3%) наблюдались признаки 2-й (умеренной) степени повышения кровотока, у 23 (28%) больных — 1-й (минимальной) степени и у 12 (14,6%) больных — 3-й (высокой) степени. Среднее значение шкалы градации степени повышения доплеровского энергетического кровотока у обследованных при первичном исследовании составило 1,87.

При сопоставлении данных доплерографии кожи и клинических признаков активности псориаза было установлено, что значения индекса PASI у больных с 3-й степенью повышения доплеровского кровотока (33,1 [22,4; 39,5], $p = 0,01$) и 2-й степенью (31,2 [20,5; 40,4], $p = 0,03$) были выше, чем аналогичные значения у больных с 1-й (минимальной) степенью (26,9 [19,4; 31,5]). Коэффициент корреляции между индексом PASI и степенью повышения доплеровского кровотока у больных составил 0,41 ($p = 0,04$).

При оценке данных доплерографии ногтевого ложа у больных с псориатическим поражением ногтей ($n = 34$) признаки повышения кровотока 1-й степени наблюдались у 12 (35,3%) больных, 2-й — у 18 (52,9%), 3-й — у 4 (11,8%) (рис. 4). Среднее значение степени повышения кровотока составило 1,76. При сравнении суммарных значений индекса NAPSI в зависимости от степени повышения доплеровского кровотока отличий в его значениях



а



б

Рис. 1. Видеодерматоскопия при увеличении $\times 100$ у больных псориазом: а — множественные сосудистые клубочки в области псориатической бляшки; б — единичные мелкие капилляры в области неповрежденной кожи

Fig. 1. Videodermatoscopy at $\times 100$ magnification in patients with psoriasis; a — multiple vascular glomeruli in the area of psoriatic plaque; б — single small capillaries in the area of intact skin

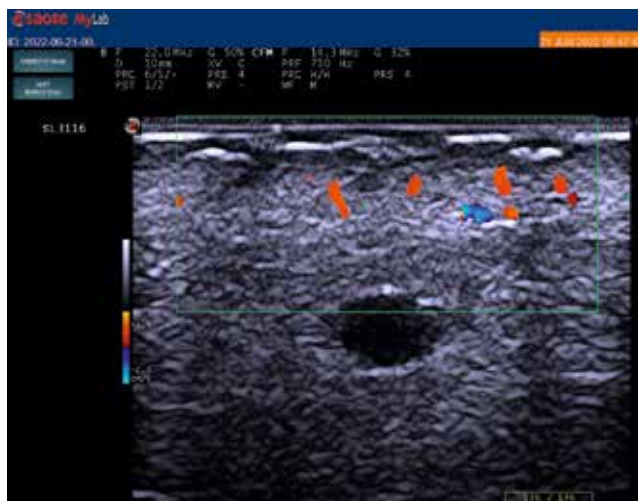


Рис. 2. Крупные доплеровские сигналы сливного характера в дерме в области псориагической бляшки, соответствующие 2-й степени повышения кровотока. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера — 14,3 МГц, частота повторения импульсов — 750 КГ сигналов)

Fig. 2. Large doppler signals of confluent character in the dermis in area of psoriatic plaque, corresponding to the 2 degree of increased blood flow. Ultrasonography using a 22 MHz transducer (doppler frequency — 14.3 MHz, pulse repetition rate — 750 KG of signals)

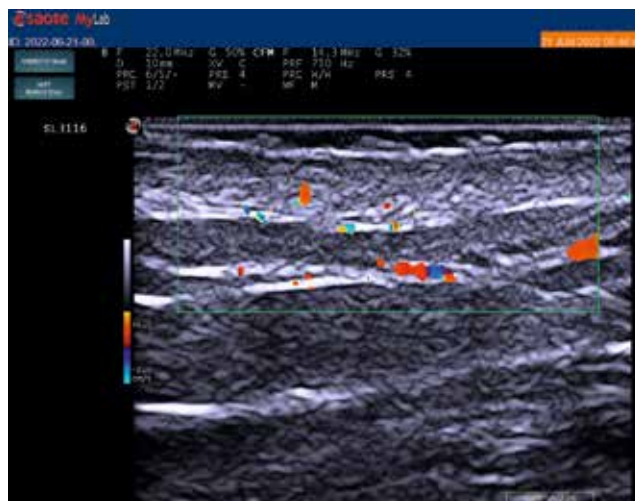
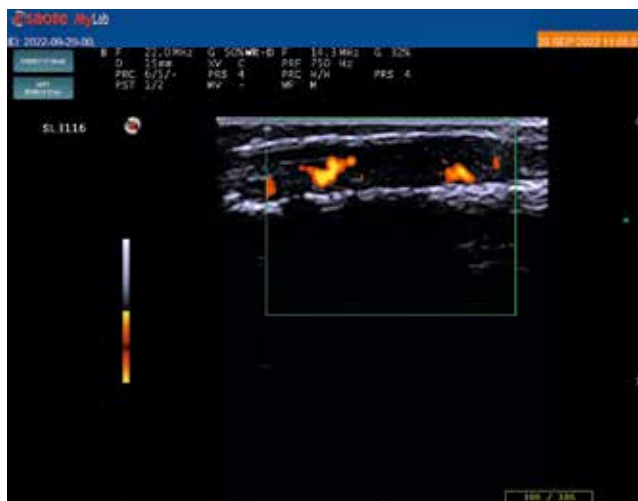
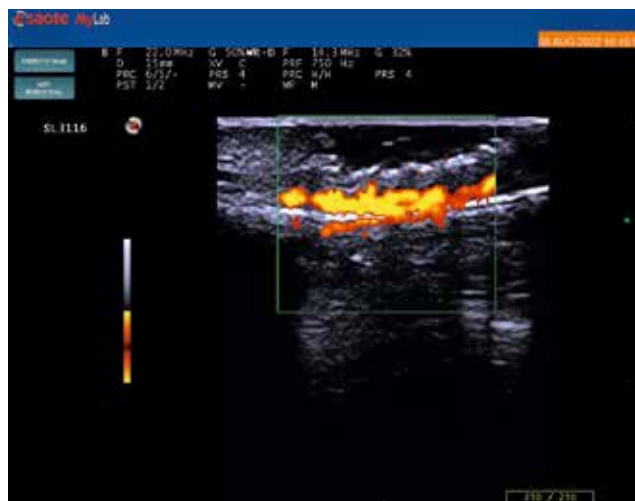


Рис. 3. Единичные дискретные доплеровские сигналы в дерме в области псориагической бляшки, соответствующие 1-й степени повышения кровотока. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера — 14,3 МГц, частота повторения импульсов — 750 КГ сигналов)

Fig. 3. Single discrete doppler signals in the dermis in area of psoriatic plaque, corresponding to the 1 degree of increased blood flow. Ultrasonography using a 22 MHz transducer (Doppler frequency — 14.3 MHz, pulse repetition rate — 750 kg of signals)



а



б

Рис. 4. Ультрасонография с доплеровским исследованием артериальных сосудов ногтевого ложа: *а* — несколько сливающихся доплеровских сигналов, соответствующих второй степени повышения кровотока; *б* — множественные сливающиеся доплеровские сигналы, соответствующие третьей степени повышения кровотока

Fig. 4. Doppler ultrasonography of arterial vessels in the nail bed; *а* — several confluent Doppler signals corresponding to the second degree of increased blood flow; *б* — multiple confluent Doppler signals corresponding to the third degree of increased blood flow

между больными с 1-й степенью повышения кровотока (21,1 [14,2; 28,5]) и 2-й степенью повышения кровотока (22,1 [14,5; 33,7]) не наблюдалось ($p = 0,15$). Между тем при сравнении значений индекса NAPS1, полученных при клинической оценке одного ногтя (от 0 до 8 баллов) с наиболее высоким уровнем доплеровского кровотока, было отмечено, что для больных со 2-й степенью кровотока были характерны большие значения индекса (5,9 [3,0; 6,5]) по сравнению с больными с 1-й степенью повышения доплеровского кровотока (3,8 [2,5; 4,5]).

У 32 из 34 обследованных больных, имеющих признаки поражения ногтей, удалось провести спектральное доплеровское исследование артериальных сосудов ногтевого ложа в сравнении с характеристиками кровотока в здоровых ногтях (рис. 4). Количественные параметры доплеровского кровотока сосудов ногтевого ложа представлены в табл. 1.

Согласно данным этого анализа у больных псориазом индекс резистивности в артериях ногтевого ложа пораженных ногтей был ниже, чем в ногтях, не пора-

Таблица 1. Скоростные показатели кровотока сосудов ногтевого ложа у больных псориазом
Table 1. Velocity indicators of blood flow in nail bed vessels in patients with psoriasis

Объект исследования	Пиковая систолическая скорость, см/сек	Диастолическая скорость, см/сек	Индекс резистивности	p-value
Пораженные псориазом ногти больных (n = 32)	8,1* [7,2; 9,3]	3,6* [2,5; 4,1]	0,56* [0,50; 0,65]	0,014
Здоровые ногти больных (контроль) (n = 32)	7,8* [7,3; 8,7]	2,9* [2,1; 3,8]	0,63* [0,53; 0,72]	
Ногти с признаками повышения кровотока 1-й степени (n = 10)	8,2 [7,3; 8,9]	3,8 [2,5; 4,1]	0,54 [0,50; 0,65]	0,23
Ногти с признаками повышения кровотока 2-й степени (n = 16)	8,1 [7,4; 9,1]	3,5 [2,5; 4,1]	0,57 [0,50; 0,65]	

* — статистически значимые значения с p < 0,05.

* — statistically significant values with p < 0.05.

женных псориазом. В то же время различия в значениях индекса резистивности между больными с разной степенью повышения доплеровского кровотока в капиллярных сосудах ногтевого ложа отсутствовали.

При оценке данных иммуноферментного анализа было установлено, что у обследованных больных псориазом была повышена концентрация VEGF и ET-1 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 [4,7; 48,1] и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] и 96,5 [32; 188] пг/мл, p = 0,004 и p = 0,002). При проведении корреляционного анализа между пока-

зателями, характеризующими степень выраженности отдельных клинических проявлений псориаза и псориазического артрита, и сывороточными концентрациями лабораторных маркеров ангиогенеза (табл. 2) сильная и средняя степени корреляционной связи были отмечены между следующими показателями (в порядке убывания): концентрацией VEGF и значениями DAS28, DLQI, PASI и NAPSИ, концентрацией ET-1 и значениями PASI, BSA и DLQI.

Данные корреляционного анализа значений лабораторных, дерматоскопических и доплерографических

Таблица 2. Показатели корреляционной связи (r) между концентрациями VEGF и ET-1 в плазме крови у больных псориазом и значениями клинических индексов
Table 2. Indicators of correlation (r) between plasma concentrations of VEGF and En-1 in patients with psoriasis and values of clinical indices

Клинический индекс	VEGF	p	ET-1	p
Индекс PASI	0,68	0,001	0,62	0,001
Индекс sPGA	0,54	0,002	0,46	0,008
Индекс BSA	0,29	0,08	0,54	0,006
Индекс DLQI	0,69	0,002	0,61	0,001
Индекс NAPSИ	0,61	0,003	0,48	0,006
Индекс DAS28	0,73	0,001	0,53	0,003
Энтезиальный индекс LEI	0,34	0,02	0,28	0,05
Индекс BASDAI	0,26	0,04	0,21	0,05

Таблица 3. Показатели корреляционной связи (r) между плазменными концентрациями VEGF и ET-1 у больных псориазом, морфометрическими показателями видеодерматоскопии, показателями спектральной доплерографии
Table 3. Correlation indicators (r) between plasma concentrations of VEGF and En-1 in patients with psoriasis, morphometric indicators of videodermatoscopy, spectral dopplerography indicators

Показатели дерматоскопии и спектральной доплерографии	VEGF	p	ET-1	p
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество на 1 мм ²	0,65	0,001	0,58	0,004
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	0,74	0,001	0,56	0,005
Индекс резистивности в артериальных сосудах ногтевого ложа	0,31	0,025	0,38	0,018

показателей ангиогенеза в коже у обследованных больных псориазом представлены в табл. 3. Согласно этому анализу, наибольшая сила корреляционной связи выявлена между концентрацией VEGF и средним значением диаметра капиллярных клубочков — $r = 0,74$ ($p = 0,004$).

При оценке данных повторного клинического исследования обследованных больных, проведенного через три месяца лечения метотрексатом в дозе 15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю, была отмечена следующая динамика клинических индексов поражения кожи: индекс PASI снизился с 31,7 [19,4; 40,3] до 15,7 [9,2; 25,7] (на 50,5%), индекс BSA — с 32,9 [15,2; 47,2] до 18,8 [13,5; 23,7] (на 42,9%), индекс sPGA — с 4,2 [3,9; 4,7] до 1,6 [1,2; 2,7] (на 61,9%), индекс DLQI — с 20,5 [15,8; 27,4] до 12,9 [8,3; 17,1] (на 37,1%). Клиническое улучшение по критериям PASI50 было достигнуто у 32 больных (47,1%), PASI75 — у 21 больного (30,9%), а PASI 90 — у 8 больных (11,8%). Индекс поражения ногтей NAPI снизился на 15,7% (с 21,7 [14,5; 34,8] до 18,3 [13,2; 23,7]). При этом критериям достижения NAPI 50 соответствовала динамика клинических проявлений только у 3 из 34 наблюдаемых больных (8,8%). Индекс поражения суставов DAS28 снизился с 3,8 [2,9; 4,3] до 2,8 [2,2; 3,7] (на 26,3%), у 19 из 45 больных отмечалось клиническое улучшение по критериям ACR50 (42,2%), а у 8 — по критериям ACR70 (17,8%).

При оценке данных видеодерматоскопии в динамике лечения больных отмечено, что через три месяца от начала лечения метотрексатом у наблюдавшихся больных псориазом произошло снижение плотности сосудистых клубочков на 1 мм² сосочкового слоя дермы (44,6 [31,6; 53,3] против 53,5 [34,6; 67,4] до лечения, $p = 0,04$) и среднего диаметра сосудистого клубочка (16,2 [12,9; 22,5] против 25,2 [17,1; 33,7] мкм до лечения, $p = 0,002$).

По данным доплерографии дермы в области клинически наиболее активных псориазных бляшек было установлено, что через три месяца от начала лечения метотрексатом у больных произошло уменьшение среднего значения шкалы градации степени повышения доплеровского энергетического кровотока с 1,87 до 1,04 ($p = 0,001$) за счет уменьшения удельной доли больных с 3-й (выраженной) степенью доплеровского кровотока с 14,6 до 5,9% ($p = 0,001$) и 2-й (умеренной) — с 57,3 до 27,9% ($p = 0,001$), а также появления пациентов с отсутствием доплеровских сигналов в коже в области псориазных бляшек (24 больных, 35,3%).

При оценке данных повторного ультразвукового энергетического доплерографического исследования ногтевого ложа у больных с псориазной ониходистрофией, принимавших в течение 3 месяцев системную терапию метотрексатом ($n = 32$), было установлено снижение числа и интенсивности доплеровских сигналов в ногтевом ложе: отсутствие больных с 3-й степенью повышения доплеровского кровотока, уменьшение процента больных с признаками повышения кровотока 2-й степени (32,3% против 52,9% до лечения, $p = 0,04$), у 15 больных (44,1%) пациентов доплеровские сигналы перестали определяться, 1-я степень повышения кровотока была отмечена у 8 (23,5%) пациентов. Также наблюдалось снижение среднего значения степени повышения доплеровского кровотока с 1,76 до 1,04 ($p = 0,015$). При спектральном доплеровском исследо-

вании артериальных сосудов ногтевого ложа было зафиксировано повышение индекса резистивности с 0,56 [0,50; 0,65] до 0,61 [0,55; 0,69] ($p = 0,08$).

При повторном исследовании лабораторных маркеров ангиогенеза наблюдалось снижение плазменных концентраций VEGF (12,5 [6,7; 26,8] пг/мл) и ET-1 (168,2 [97; 319] пг/мл) по сравнению с данными первичного исследования (соответственно VEGF — 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл, $p = 0,002$ и ET-1 — 274,5 [146; 439] пг/мл, $p = 0,003$).

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ количественных данных видеодерматоскопии, доплерографии и плазменных концентраций VEGF и ET-1 в зависимости от достижения больными клинического улучшения кожных проявлений псориаза по критериям PASI50 (табл. 4). Подобный анализ по индексу оценки клинического улучшения псориазного поражения ногтей NAPI50 не проводился из-за малого количества больных (3 пациента) с достигнутым улучшением.

Согласно данным сравнительного анализа, достижение больными, принимавшими в течение 3 месяцев метотрексат, клинического улучшения PASI50 ассоциировалось с более выраженным снижением значений показателей ангиогенеза, в частности, у этих больных были ниже значения среднего диаметра и плотности сосудистых клубочков в сосочковом слое дермы псориазных бляшек, степени выраженности повышения доплеровского кровотока в коже и концентрации VEGF в плазме крови.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

В настоящем исследовании при использовании различных методов исследований (видеодерматоскопия, ультразвуковая и спектральная доплерография, определение плазменной концентрации VEGF и ET-1) нашел подтверждение постулат о патологическом усилении ангиогенеза у больных псориазом. При дерматоскопии активных псориазных бляшек были получены данные о повышении плотности и размеров сосудистых локусов (клубочков) в сосочковом слое дермы, что сопровождается обнаружением признаков повышенного кровотока с увеличением числа и размеров доплеровских сигналов. У больных с псориазной ониходистрофией наблюдается повышение доплеровского кровотока в области ногтевого ложа, что проявляется увеличением количества доплеровских сигналов и снижением индекса резистивности артериальных сосудов. Указанные изменения, определяемые с помощью методов визуализации, коррелируют с повышением сывороточных концентраций лабораторных маркеров ангиогенеза. Так, коэффициент корреляции между морфометрическими показателями дерматоскопии и сывороточными концентрациями варьировал от 0,56 до 0,74. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные, наряду с результатами ранее проведенных исследований [3, 4, 7–10], демонстрируют, что патологически усиленный ангиогенез является универсальным механизмом реализации иммунного воспаления и развития различных клинических проявлений заболевания.

В исследовании была установлена прямая корреляционная зависимость между значениями среднего диаметра выявляемых при видеодерматоскопии со-

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей видеодерматоскопии, доплерометрии и сывороточных концентраций VEGF и ET-1 у больных псориазом в зависимости от достижения клинического улучшения по критериям PASI50
 Table 4. Comparative analysis of indicators of videodermatoscopy, doppler sonography and serum concentrations of VEGF and En-1 in patients with psoriasis depending on the achievement of clinical improvement according to PASI50 criteria

Показатели видеодерматоскопии и спектральной доплерографии	Больные с достигнутым клиническим улучшением по критериям PASI50 (n = 32)	Больные с отсутствием клинического улучшения по критериям PASI50 (n = 36)	p
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество на 1 мм ²	39,7* [30,8; 48,4]	49,6* [34,1; 55,2]	0,04
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	13,1* [9,9; 17,5]	20,2* [15,9; 23,9]	0,004
Удельная доля больных с отсутствием доплеровских сигналов в коже в области псориазической бляшки, %	53,5*	19,4*	0,004
Удельная доля больных с 1-й степенью повышения доплеровского кровотока, %	18,8	41,7	0,6
Удельная доля больных со 2-й степенью повышения доплеровского кровотока, %	25,0	30,6	0,28
Удельная доля больных с 3-й степенью повышения доплеровского кровотока, %	3,1	8,3	0,34
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока	0,78*	1,28*	0,003
Концентрация VEGF в сыворотке, пг/мл	10,3* [5,8; 16,7]	14,7* [9,3; 28,2]	0,022
Концентрация ET-1 в сыворотке, пг/мл	167,9 [87; 249]	188,9 [98; 328]	0,068

* — статистически значимые значения с p < 0,05.

* — statistically significant values with p < 0.05

судистых клубочков, средним значением степени повышения доплеровского энергетического кровотока и индексом PASI ($r = 0,46$ и $r = 0,41$ соответственно), а также обнаружены статистически значимые различия в парциальных составляющих значениях индекса NAPSИ, определенных для одного наиболее пораженного ногтя, у больных с 1-й и 2-й степенями повышения кровотока, которые оценивали в этом же ногте. Между концентрацией VEGF и ET-1 в плазме крови и клиническими индексами, оценивающими степень выраженности различных проявлений псориаза и псориазического артрита, была выявлена корреляционная связь большей силы: значения коэффициента корреляции для индексов PASI, DLQI, NAPSИ и DAS28 варьировали от 0,53 до 0,73. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования исследуемых показателей, характеризующих ангиогенез в пораженной коже, в качестве маркеров в оценке активности псориаза.

В целом ряде ранее опубликованных исследований было показано, что под влиянием системной терапии псориаза ацитретином, циклоспорином, адалимумабом и этанарцептом происходит уменьшение плотности и размеров сосудистых клубочков и снижение уровня доплеровского кровотока в коже и ногтях больных псориазом, также продемонстрировано влияние системной терапии на плазменные концентрации VEGF [6, 12, 13, 16–23]. Следует отметить, что большинство из этих работ выполнены на небольшой выборке больных, в них использовался только один из методов визуализации ангиогенеза кожи (либо видеодерматоскопия, либо ультразвуковая доплерография). В проведенном нами ис-

следовании на выборке 68 больных активным тяжелым и среднетяжелым псориазом, принимавших в течение 3 месяцев метотрексат в дозе 15 мг в неделю в виде подкожных инъекций в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 5 мг в неделю, была проведена комплексная оценка изменений дерматоскопических и доплерографических показателей кровотока в сочетании с динамикой плазменных концентраций лабораторных маркеров ангиогенеза.

Как показал сравнительный анализ динамики клинических показателей и маркеров ангиогенеза, у больных псориазом на фоне лечения метотрексатом наблюдается снижение показателей кровотока в коже, выраженность которого соотносится с достижением клинического улучшения. Об этом свидетельствует тот факт, что больные, достигшие клинического улучшения по критерию PASI50, имели меньшие размеры сосудистых клубочков, степень повышения доплеровского кровотока в коже и плазменную концентрацию VEGF по сравнению с больными без клинического эффекта по критерию PASI50. Следует отметить также диссонанс между динамикой ультразвуковых доплерометрических и клинических показателей у больных с псориазической ониходистрофией. Несмотря на то что под влиянием трехмесячного лечения метотрексатом было зарегистрировано снижение индекса NAPSИ только на 15,7% и достижение клинического улучшения по критериям NAPSИ50 у 8,8% больных, доплерографические показатели кровотока ногтевого ложа снизились в большей степени — доплеровские сигналы исчезли у 44,1% больных, а также наблюдалось

повышение индекса резистивности артериальных сосудов ногтевого ложа. В этом аспекте интерес представляют данные дальнейшего наблюдения за больными с псориазическим поражением ногтей при продолжении терапии метотрексатом.

Заключение

Данные исследования указывают на однонаправленный и взаимосвязанный характер изменений дерма-

тоскопических, ультразвуковых доплерографических и лабораторных маркеров ангиогенеза у больных псориазом и псориазической ониходистрофией под влиянием терапии и демонстрируют возможность применения этих показателей ангиогенеза в качестве дополнительных критериев оценки степени активности и достижения клинического улучшения/ремиссии при проведении системной терапии больных псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(6):722–726 [Kubanov AA, Karamova AJe, Artamonova OG. New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2018;56(6):722–726. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726
2. Verzi AE, Lacarrubba F, Caltabiano R, Broggi G, Musumeci ML, Micali G. Reflectance confocal microscopy features of plaque psoriasis overlap with horizontal histopathological sections: a case series. *Am J Dermatopathol.* 2019;41(5):355–357. doi: 10.1097/DAD.0000000000001297
3. Sankar L, Arumugam D, Boj S, Pradeep P. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):EC23–EC27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525
4. Wang X, Sun X, Qu X, Li C, Yang P, Jia J, et al. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):e64–e72. doi: 10.1111/ced.13720
5. Luengas-Martinez A, Paus R, Young HS. Antivasular endothelial growth factor-A therapy: a novel personalized treatment approach for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):782–791. doi: 10.1111/bjd.20940
6. Hanssen SCA, Vleuten CJM van der, Erp PEJ van, Seyger MMB, Kerkhof PCM van de. The effect of adalimumab on the vasculature in psoriatic skin lesions. *J Dermatol Treat.* 2019;30(3): 221–226. doi: 10.1080/09546634.2018.1506082
7. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):12035. doi: 10.3390/ijms222112035
8. Gerkowicz A, Socha M, Pietrzak A, Zubilewicz T, Krasowska D. The role of VEGF in psoriasis: an update. *Acta Angiol.* 2018;24(4):134–140. doi:10.5603/AA.2018.0019
9. Borska L, Andrys C, Chmelarova M, Kovarikova H, Krejsk J, Hamakova K, et al. Roles of miR-31 and endothelin-1 in psoriasis vulgaris: pathophysiological functions and potential biomarkers. *Physiol Res.* 2017; 66(6):987–992. doi: 10.33549/physiolres.933615
10. Meki AR, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(6):496–501. doi:10.1002/jcla.21717
11. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Girolomoni G. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. *Dermatology* 2007;214(1):21–24. doi: 10.1159/000096908
12. Campanati A, Goteri G, Simonetti O, Ganzetti G, Giuliodori K, Giuliano A, et al. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):371–377. doi: 10.1177/039463200902200214
13. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol.* 2009;15(2):135–138. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00336.x
14. Wolberink EAW, Erp PEJ van, Teussink MM, Kerkhof PCM van de, Gerritsen MJP. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;80(3):141–149. doi: 10.1002/cyto.b.20575
15. Micali G, Verzi AE, Broggi G, Caltabiano R, Musumeci ML, Lacarrubba F. Evaluation of capillary density in psoriasis: An inpatient study and literature review. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247835. doi: 10.1371/journal.pone.0247835
16. Stinco G, Buligan C, Errichetti E, Valent F, Patrone P. Clinical and Capillaroscopic Modifications of the Psoriatic Plaque during Therapy: Observations with Oral Acitretin. *Dermatol Res Pract.* 2013;2013:781942. doi: 10.1155/2013/781942
17. Gutierrez M, De Angelis R, Bernardini ML, Filippucci E, Goteri G, Brandozzi G, et al. Clinical, power Doppler sonography and histological assessment of the psoriatic plaque: short-term monitoring in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2011;164(1):33–37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10026.x
18. Gutierrez M, Di Geso L, Salaffi F, Bertolazzi C, Tardella M, Filosa G, et al. Development of a preliminary US power Doppler composite score for monitoring treatment in PsA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1261–1268. doi: 10.1093/rheumatology/kes014
19. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):133–142. doi: 10.1007/s10067-009-1292-y
20. Barcaui E de O, Carvalho ACP, Lopes FP, Piñeiro-Maceira J, Barcaui CB. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):262–273. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164446
21. Şomlea MC, Boca AN, Pop AD, Ilieş RF, Vesa SC, Buzoianu AD, et al. High-frequency ultrasonography of psoriatic skin: A non-invasive technique in the evaluation of the entire skin of patients with psoriasis: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2019;18(6):4981–4986. doi: 10.3892/etm.2019.8140
22. Mendonça JA, Leandro-Merhi VA, Aquino JLB de. Can Spectral Doppler high specificity and Gray scale nail assessment suggest inflammation in Psoriatic Arthritis patients and Control Groups? *MOJ Orthop Rheumatol.* 2021;13(6):137–142. doi: 10.15406/mojor.2021.13.00564
23. De Rossi SD, Mendonça JA., Palominos PE, Kohem CL, Cestari TF, Silva Chakr RM da. Ultrasonographic and resistance index evaluation of nails in psoriatic arthritis, psoriasis, and control groups: a cross-sectional study. *Adv Rheumatol.* 2021; 61, 48. doi: 10.1186/s42358-021-00207-2
24. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis; development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — О.А. Притуло, А.А. Петров; сбор и обработка материала — О.А. Притуло, А.А. Петров; написание текста — О.А. Притуло, А.А. Петров; редактирование — О.А. Притуло, А.А. Петров.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov; collection and processing of material — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov. Text writing — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov; editing — Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov.

Информация об авторах

***Петров Алексей Андреевич** — аспирант; адрес: Россия, 295007, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>; eLibrary SPIN: 6070-2810; e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru
Притуло Ольга Александровна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Information about the authors

***Alexey A. Petrov** — Graduate Student; address: 4 Acad. Vernadsky avenue, Crimean Republic, 295007 Simferopol, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>; eLibrary SPIN: 6070-2810; e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru
Olga A. Pritulo — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 16.10.2022
Принята к публикации: 20.12.2022
Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 16.10.2022
Accepted: 20.12.2022
Published online: 01.02.2023