

УДК 616-01/-099

doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-14

Аспекты этиологии, патогенеза и морфологии ревматоидного артрита (обзор литературы)

М. Г. Федорова¹, Е. В. Комарова², А. Р. Белков³, В. А. Мишин⁴

^{1,2,3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹fedorovamerry@gmail.com, ²ekaterina-log@inbox.ru,

³andreypnz15@gmail.com, ⁴mishin_pnzgumed@mail.ru

Аннотация. Целью исследования является анализ современных взглядов на этиологию, патогенез и морфологию ревматоидного артрита, а также его осложнений. Для написания обзора использовались следующие базы данных: «PubMed», «Google-Scholar», «eLibrary»; электронные порталы о медицине и биологии с применением в поиске ключевых слов: ревматоидный артрит, патологии суставов, аутоиммунные заболевания, эпидемиология ревматоидного артрита, ревматические болезни, rheumatoid arthritis, joint pathology, autoimmune diseases, epidemiology of RA, rheumatic diseases. Отражены современные представления об этиологии и факторах риска ревматоидного артрита, патогенезе данного заболевания, его осложнениях. Затронуты вопросы патоморфологии, лечения и профилактики на современном этапе. В заключении кратко отражены данные, полученные в процессе анализа научной литературы, а также отмечена социальная и медицинская значимость ревматоидного артрита в настоящее время.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, патогенез, морфология, аутоиммунные заболевания

Для цитирования: Федорова М. Г., Комарова Е. В., Белков А. Р., Мишин В. А. Аспекты этиологии, патогенеза и морфологии ревматоидного артрита (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 2. С. 152–166. doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-14

Aspects of the etiology, pathogenesis and morphology of rheumatoid arthritis (literature review)

M.G. Fedorova¹, E.V. Komarova², A.R. Belkov³, V.A. Mishin⁴

^{1,2,3,4}Penza State University, Penza, Russia

¹fedorovamerry@gmail.com, ²ekaterina-log@inbox.ru,

³andreypnz15@gmail.com, ⁴mishin_pnzgumed@mail.ru

Abstract. The purpose of the study is to analyze modern views on the etiology, pathogenesis and morphology of rheumatoid arthritis, as well as its complications. The following databases were used to write the review: «PubMed», «Google Scholar», «eLibrary»; electronic portals about medicine and biology with the use of keywords in the search: rheumatoid arthritis, joint pathology, autoimmune diseases, epidemiology of rheumatoid arthritis, rheumatic diseases. The article reflects modern ideas about the etiology and risk factors of rheumatoid arthritis, the pathogenesis of this disease, and its complications. The issues of pathomorphology, treatment and prevention at the present stage are touched upon. In conclusion, the data obtained during the analysis of scientific literature are briefly reflected, and the social and medical significance of rheumatoid arthritis at the present time is noted.

© Федорова М. Г., Комарова Е. В., Белков А. Р., Мишин В. А., 2024. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Keywords: rheumatoid arthritis, pathogenesis, morphology, autoimmune diseases

For citation: Fedorova M.G., Komarova E.V., Belkov A.R., Mishin V.A. Aspects of the etiology, pathogenesis and morphology of rheumatoid arthritis (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2024;(2):152–166. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-14

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание. Его основное проявление – деструктивный (эрозивный) артрит, который поражает синовиальные суставы и часто сопровождается внесуставными (системными) проявлениями. В некоторых случаях может возникать как осложнение бактериальных инфекций. Считается, что РА впервые был описан как самостоятельная болезнь в 1800 г. французским хирургом Огюстеном Жакобом Ландрэ-Бове [1].

Данное заболевание приводит к временной или стойкой постоянной инвалидизации, поэтому имеет большое социальное значение. Отмечается, что инвалидизация наступает через 8–10 лет после начала болезни у 37–60 % пациентов [2]. К 2017 г. установлено, что глобальная стандартизированная по возрасту распространенность РА увеличилась на 7,4 %, а заболеваемость – на 8,2 % в период с 1990 по 2017 г. Тем самым во всем мире увеличилось количество лет, прожитых людьми в состоянии инвалидности, связанной с РА (с 0,24 до 0,31 % от общего числа лет, прожитых с инвалидностью во всем мире в период с 1990 по 2017 г.), хотя и с некоторыми региональными различиями. Например, в США была выявлена дифференциальная тенденция в заболеваемости в период с 1985 по 2014 г. в зависимости от типа РА со снижением серопозитивного РА, но увеличением серонегативного РА (с использованием критериев классификации ACR 1987 г.) [3]. Таким образом, рост заболеваемости РА является глобальной медицинской проблемой, ведущей к инвалидизации трудоспособного населения.

Исследования последних лет дополнили этиологическую картину РА и предоставили возможность более успешного патогенетического лечения.

Цель исследования: анализ современных взглядов на этиологию, патогенез и морфологию ревматоидного артрита, а также его осложнений.

Этиология ревматоидного артрита

В настоящее время считается, что начало развития ревматоидного артрита имеет мультифакторный характер [4]. Этиологические факторы разделяются на экзогенные (инфекции, особенности внешней среды) и эндогенные (генетическая предрасположенность). Среди инфекционных факторов выделяют микоплазмы, ретровирусы, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус. Определенная роль в развитии заболевания принадлежит кишечной микрофлоре. Отмечается, что у людей, страдающих ревматоидным артритом, в кишечнике снижено количество бактерий, оказывающих противовоспалительное действие. С другой стороны, в научном журнале PLOS Pathogens было опубликовано исследование, демонстрирующее, что сальмонеллы *Salmonella enterica serovar S. typhimurium*, которые населяют пищеварительный тракт, вырабатывают внеклеточные белковые волокна. Эти волокна представляют собой амилоиды. Эти белки (curli) требуются бактериям для формирования

биопленок. Однако они также повышают выработку аутоантител организма хозяина к двухцепочечной ДНК (дцДНК), что провоцирует аутоиммунную реакцию в суставах, которая является основой возникновения ревматоидного артрита [5]. Другая работа демонстрирует новую связь между кишечным микробиомом, геномом хозяина и развитием ревматоидного артрита. Результаты исследования показали высокую распространенность видов рода *Prevotella* (анаэробные палочкообразные грамотрицательные бактерии) в метагеноме случая РА [6]. Развитие РА в качестве инфекционного осложнения происходит при определенных условиях окружающей среды и образе жизни (тяжелый физический труд, психоэмоциональное напряжение, неблагоприятные условия жизни). Более полно факторы риска развития РА представлены на рис. 1. Множество факторов способно воздействовать на риск развития РА. К ним относятся генетические особенности, здоровье полости рта, образ жизни, питание и др.



Рис. 1. Факторы риска РА (ХОБЛ – хроническая болезнь легких)

Развитие ревматоидного артрита ассоциируется с носительством HLA-DR4 и HLA-DR1. Однако на долю генетических мутаций приходится меньшая часть различий в риске заболевания при РА. В отличие от генетики, окружающая среда может оказывать значительное влияние на эпигенетику, которая связана с этиологией заболевания. Были идентифицированы гены, ассоциированные с DMR (эпимутации), и ранее было показано, что многие из них связаны с артритом. Наблюдения демонстрируют, что биомаркеры эпимутации метилирования ДНК при РА зависят от типа клеток [7, 8].

Патогенез ревматоидного артрита

Особая роль в развитии местных и системных повреждений тканей при РА принадлежит высокомолекулярным иммунным комплексам. Они содер-

жат в качестве антигена IgG, в качестве антитела – IgM, IgG, IgA, которые называются ревматоидным фактором.

Ревматоидный фактор производится в синовиальной оболочке и в лимфатических узлах. IgG связывается с Fc-фрагментом иммуноглобулина-Аг. Этот иммунный комплекс активирует комплемент и хемотаксис нейтрофилов. Иммунные комплексы также реагируют с моноцитами и макрофагами, активируют синтез простагландинов и интерлейкина-1, стимулирующих выброс клетками синовиальной оболочки коллагеназы, усиливая повреждение тканей. Вследствие осаждения иммунных комплексов на базальных мембранах сосудов возникает васкулит [9].

Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе РА. Они активируются и мигрируют в суставы, где выпускают цитокины, такие как интерлейкин-17 (IL-17) и интерферон-гамма (IFN-γ), которые способствуют воспалению и разрушению суставов [10].

В патогенезе РА наблюдается увеличение уровней воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF-α). Эти цитокины усиливают воспаление и способствуют разрушению суставов [11]. IL-6 обладает многими биологическими эффектами, способствующими воспалению: индукция пролиферации В-лимфоцитов; усиление выработки иммуноглобулинов G, Ми А; индукция продуцирования белков ответа острой фазы печенью и др. [12].

В крови пациентов с РА часто обнаруживают антитела к ревматоидному фактору (RF) и антитела к циклическому цитруллированному пептиду (anti-CCP). Эти антитела могут быть важными маркерами для диагностики РА и связаны с тяжестью заболевания.

Одна из основных ролей в патогенезе РА принадлежит синовиальным фибробластам, поэтому потенциальная терапевтическая мишень – предотвращение их миграции в соседний хрящ. Ранее исследования показали, что у пациентов с остеоартритом на поверхности этих клеток во множестве имеются дофаминовые рецепторы. Кроме того, вместе с ревматоидным артритом нередко развивается синдром беспокойных ног – расстройство, которое связано с дофаминэргической системой. При ревматоидном артрите дофамин синтезируется в воспаленной синовиальной ткани. Было выяснено, что стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к увеличению подвижности и миграции фибробластов у пациентов в возрасте до 75 лет [13].

Краткая патоморфологическая характеристика ревматоидного артрита

Дегенеративные изменения околосуставной соединительной ткани проявляются изначально мукоидным набуханием, артериолитами и артериитами, далее возникает фибриноидный некроз, заканчивающийся склерозом. В синовиальной оболочке суставов болезнь проявляется синовитом, развитие которого проходит через три стадии. Первая стадия характеризуется накоплением жидкости в полости сустава, а также некрозом и уплотнением ворсин (образование рисовых телец). Во второй стадии происходит разрушение хряща и образование паннуса, что микроскопически сопровождается фиброзом и местными очагами фибриноида. Третья стадия – фиброзно-костный анкилоз [14]. Таким образом, синовиальная ткань подвергается гиперплазии, воспаляется, инвазирует и разрушает сустав [15].

Отмечается важная роль клеток мезенхимального происхождения, включая фибробласты, в поддержке воспаления и разрушения сустава, при этом выделяют несколько подтипов фибробластов, опосредующих данные процессы [16]. Молекулярные механизмы дифференцировки таких фибробластов неизвестны, но последние исследования указывают на главенствующую роль передачи Notch-сигналов в дифференцировке фибробластов [17].

В повседневной врачебной практике широко применяется классификация стадий РА по Штейнброкеру (Steinbrocker), опирающаяся на рентгенологические методы диагностики. Прогрессирование симптоматики РА отражается в четырех стадиях на рентгенограммах кистей и стоп. В начальной стадии обнаруживается утолщение мягких тканей в области сустава и периапфизарный остеопороз. Вторая стадия выражается в прогрессировании периапфизарного остеопороза, появлении многочисленных кистозных просветлений в эпифизах; подразделяется на неэрозивную и эрозивную формы. Отличительной чертой третьей стадии являются деформации, подвывихи и вывихи в суставах. Четвертая стадия характеризуется прогрессированием симптомов предыдущей стадии и началом выраженных деструктивных процессов в кости (анкилоз) [18].

Осложнения ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит, являясь аутоиммунным заболеванием, оказывает значительное влияние на все системы организма. Об этом позволяет говорить положительная корреляция между наличием у пациентов ревматоидного артрита одновременно с рядом других заболеваний и нарушений. Так, при ревматоидном артрите изменяется кардиоваскулярный риск. Непосредственно повышенный риск развития кардиоваскулярных патологий составляет около 1 % у пациентов, страдающих РА в течение 10 лет, однако состояние хронического воспаления неблагоприятно влияет на эндотелий, вызывает его дисфункцию, что, в свою очередь, существенно повышает кардиоваскулярный риск [19]. Также вклад в сердечно-сосудистые осложнения РА осуществляется за счет изменения локальной архитектоники крупных сосудов. В частности, при длительном течении РА наблюдается субклиническое поражение общей сонной артерии [20, 21]. Кроме того, отмечается гиперфузия головного мозга, учащение случаев артериальной гипертензии у больных РА [22]. Повышается также риск возникновения атеросклероза. Более чем у половины пациентов с РА наблюдается нарушение липидного обмена. У больных РА атеросклероз характеризуется быстрым возникновением и течением с более частым и более интенсивным стенозом коронарных сосудов [23, 24].

Также возрастает риск остеопороза. Прослеживается положительная корреляция между наличием у пациентов РА более 10 лет и повышением вероятности развития остеопороза – одного из самых распространенных и тяжелых осложнений РА. У 28–77 % пациентов с РА наблюдается остеопороз. Риск его развития зависит от тяжести течения РА, периодов ремиссий, методов лечения и ранней менопаузы [25].

Существенным является поражение почек. Длительное течение РА приводит к вторичному амилоидозу почек с неблагоприятным исходом. Синдром почечной недостаточности является весомым фактором смертности в результате РА после сердечно-сосудистых и пульмональных поражений [26].

Пульмонологические осложнения РА занимают главенствующее место среди всех внесуставных осложнений наряду с сердечно-сосудистыми. До 20 % страдающих серопозитивной формой РА длительное время умирают от поражений легких. При РА состояние органов дыхания подлежит постоянной оценке, пристальное внимание обращают на активность как суставных, так и внесуставных инфекционных заболеваний. Отмечается выраженная гетерогенность поражений органов дыхания, включая плеврит, бронхолит, пневмонии, узелки, пневмонит, дыхательную недостаточность. Поражаются не только дыхательные пути и паренхима, но и грудная клетка [27].

При ювениальном ревматоидном артрите часто отмечаются случаи изменения мочевыделительной системы, вплоть до 73 % случаев [28].

Наиболее важным является понимание степени влияния РА и его лечения на организм женщины при беременности, а также непосредственно на ее потомство. Отмечается, что при тяжелых формах РА у беременных прогрессирует внесуставное аутоиммунное воспаление (в почках, сердце, легких и других органах). Осложненное течение беременности и неблагоприятные роды возникают при прогрессии самого РА на фоне гестации [29, 30]. Как показывают наблюдения, примерно у 50–70 % женщин во время беременности симптомы РА ослабевают, у других же становятся более выраженными, т.е. происходит обострение заболевания. На данный момент не выяснено, с чем это связано, однако последние исследования по анализу коэкспрессии генов в крови у беременных женщин с РА позволили выявить молекулярные сигнатуры, которые оказались различными у пациенток с ухудшением и улучшением состояния. Таким образом, выявленные признаки возможно использовать как потенциальные биомаркеры при планировании беременности, однако требуется проведение исследований на большой когорте [31, 32].

Особенности больных хирургического профиля, страдающих ревматоидным артритом

Наблюдается ряд особенностей у пациентов хирургического профиля, страдающих ревматоидным артритом. Показания к операции могут быть и не связаны с РА, однако часто при тяжелом или длительном течении заболевания применяется хирургическое лечение ревматоидного артрита. При этом врач должен знать особенности ведения таких пациентов – от предоперационного периода до послеоперационного.

Наличие у больного РА определяет существенно большую вероятность возникновения интраоперационных и послеоперационных осложнений. Их появление возможно предупредить своевременной и специфической подготовкой в предоперационном периоде. Интраоперационные осложнения часто встречаются при протезировании крупных суставов. Так, у пациентов с РА чаще случаются перипротезные переломы при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава [33]. Возникают также случаи перипротезных переломов и вывихов и при операциях на мелких суставах, таких как суставы кисти [34]. Среди всех послеоперационных осложнений, риск возникновения которых у пациентов с РА повышен на фоне приема базисных противовоспалительных препаратов и особенностей течения самого РА, особое внимание следует обратить на повышенный риск тромбообразования и, как следствие, венозных тромбоэмболических осложнений. Основой этих осложнений явля-

ется совокупность стаза венул, повреждения интимы и гиперкоагуляции. У больных РА отмечают выраженное снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, а также существенное повышение количества тромбоцитов при явном снижении их среднего объема [35]. Шансы возникновения послеоперационного тромбоза варьируют от менее чем 10 % при малых хирургических операциях у ходячих больных до 80 % при протезировании крупных суставов, например тазобедренного и коленного. Профилактика этих осложнений зависит от типа операции и от оперируемого сустава. Профилактика включает в себя отмену базисных противовоспалительных препаратов и назначение за 2–6 недель до операции специфических препаратов, а также меры, направленные на снижение кровопотери во время операции. Неоднозначно использование генно-инженерной терапии в предоперационном периоде, облегчающее течение болезни, но повышающее риск возникновения гнойных осложнений в виде оппортунистических инфекций [36, 37].

При хирургическом лечении РА применяется несколько видов оперативных вмешательств: эндопротезирование, артродез, артропластика, коррекция суставной поверхности, синовэктомия. Показания для операции включают выраженные деформации сустава, прогрессирующий анкилоз, боль, некроз, повреждения нервов и сухожилий. Эндопротезирование показано 13 % пациентам с РА, и разумное комбинирование его с консервативными методами лечения позволяет добиться значительного улучшения функциональности сустава и качества жизни пациента [38]. Распространены также суставосохраняющие операции, показанные больным с РА. Часто они проводятся на кисти в связи с высоким адаптивным потенциалом даже при тяжелом течении заболевания. Применяется широкий спектр восстановительно-реконструктивных методик, позволяющих сохранить и улучшить функцию суставов кисти [39]. Встречаются суставосберегающие операции на стопе при ее массивных деформациях, направленные на устранение деформаций и вывихов, формирование свода стопы, купирование болевого синдрома и в итоге улучшение анатомо-функционального состояния стопы [40]. В голеностопном суставе применяется артродез с синовэктомией и аутотрансплантацией из таранной и большеберцовой костей [41].

Некоторые аспекты современной терапии ревматоидного артрита

Достижения молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации лечения больных РА в рамках новой концепции персонифицированной медицины, учитывающей индивидуальные аспекты геномики и протеомики [42].

На данный момент количество пациентов с диагностированным ревматоидным артритом, нуждающихся в терапии генно-инженерными биологическими препаратами, составляет 30 %. С этой целью применяется российский препарат левилимаб, разработанный компанией BIOCAD и зарегистрированный в России и Республике Беларусь, для лечения ревматоидного артрита и осложненных форм COVID-19. Левилимаб является рекомбинантным моноклональным антителом, которое блокирует рецептор интерлейкина-6, и ингибитором IL-17. Клинические исследования показали, что при применении

данного препарата на протяжении года наблюдался продолжающийся рост числа пациентов с улучшением течения болезни [43].

Последние исследования действия препарата анакинра, ингибирующего реакции, индуцированные ИЛ-1 *in vitro*, в том числе индукцию оксида азота и простагландина Е2 и/или синтез коллагеназы синовиальными клетками, фибробластами и хондроцитами, и применяющегося для лечения РА, показали, что ИЛ-1В играет немаловажную роль в старении костного мозга. Блокирование воспалительных сигналов ИЛ-1В вернуло клеткам крови более молодое и здоровое состояние [44, 45].

Поскольку глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное действие, ингибируя продукцию воспалительных цитокинов, препараты на их основе применяются в качестве лекарств первой линии для терапии РА [46]. Также глюкокортикоиды применяются при обострениях РА, поскольку обладают быстрым иммуносупрессивным действием [47].

Беременным пациенткам, применяющим для терапии нестероидные противовоспалительные препараты, следует отменить их прием после 32 недели, так как данная группа лекарств потенциально опасна для плода и новорожденного (в первую очередь для сердечно-сосудистой системы) [48].

Профилактика ревматоидного артрита и его осложнений

Истинная профилактика РА к настоящему времени не достигнута. Однако определенные профилактические стратегии позволяют сдерживать возникновение клинических проявлений и снизить бремя болезни для пациента. К таким стратегиям относятся ранняя идентификация и стратификация пациентов, что позволяет в дальнейшем подобрать индивидуальное лечение. Для профилактики осложнений и обострения РА применяют лекарственные препараты, такие как глюкокортикоиды, метотрексат (по данным J. van Akenetal., 2014, не оказывает долговременного эффекта), гидроксихлорин, абатацепт, ритуксимаб, статины [47, 49–51].

Препараты кальция и витамина D при регулярном приеме пациентов с РА без признаков остеопороза снижают риск остеопоротических переломов и являются основным средством профилактики периартикулярного остеопороза, особенно у пациентов, получающих глюкокортикоиды [52].

Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений РА целесообразно назначение статинов уже на ранних этапах лечения [53].

Заключение

Ревматоидный артрит как системное хроническое заболевание затрагивает все системы организма и изменяет множество показателей, таких как реологические свойства крови или функциональное состояние выделительной, дыхательной систем. РА имеет тенденцию к расширению границ возрастной категории, поражаемой этим заболеванием, учащаются случаи ювениального ревматоидного артрита. Это имеет большое социальное значение из-за ухудшения качества жизни, появления осложнений и инвалидизации у больных ревматоидным артритом. Современные методы консервативного лечения сделали шаг вперед и продолжают развиваться, но на данный момент не могут полностью устранить дискомфорт, связанный с течением РА. Хирургические методы лечения позволяют нивелировать большую часть возни-

кающих при РА нарушений по части суставов, однако имеют множество противопоказаний к применению и связаны с повышенным риском возникновения после- и интраоперационных осложнений. Изучение патогенеза РА, мониторинг возрастных групп, подверженных риску, разработка новых методов терапии и профилактики – важное и перспективное направление современной медицины.

Список литературы

1. Кайзер Х. А. Ж. Ландре-Бове – действительный автор первого описания ревматоидного артрита // Холизм и здоровье. 2012. № 6. С. 4–20.
2. Лиля А. М., Древалъ Р. О., Шипицын В. В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 3. С. 112–119.
3. Finckh A., Gilbert B., Hodkinson Betal. Global epidemiology of rheumatoid arthritis // Nat Rev Rheumatol. 2022. Vol. 18 (10). P. 591–602.
4. Скогорева Н. В., Макеева А. В. Патологическая характеристика ревматоидного артрита: этиология, патогенез и принципы лечения // Международный студенческий научный вестник. 2015. № 2. С. 118–119.
5. Miller A. L., Pasternak J. A., Medeiros N. J. [et al.]. In vivo synthesis of bacterial amyloid curli contributes to joint inflammation during *S. Typhimurium* infection // PLoS Pathog. 2020. Vol. 16 (7). P. e1008591.
6. Kishikawa T., Maeda Y., Nii T. [et al.]. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population // Ann Rheum Dis. 2020. Vol. 79 (1). P. 103–111.
7. Craig G., Kenney H., Nilsson E. E. [et al.]. Epigenome association study for DNA methylation biomarkers in buccal and monocyte cells for female rheumatoid arthritis // Sci Rep. 2021. Vol. 11 (1). P. 23789.
8. Доронин В. А., Никитин Е. А., Сидорова Ю. В. [и др.]. Нейтропения при ревматоидном артрите и лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов // Научно-практическая ревматология. 2003. № 1. С. 15–18.
9. Бестаев Д. В., Каратеев Д. Е. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2014. № 1. С. 91–98.
10. Литвинова Л. С., Тодосенко Н. М., Хазиахматова О. Г. [и др.]. Клеточные реакции CD3+CD4+CD45RO+ Т-лимфоцитов на дексаметазон в норме и при ревматоидном артрите в системе *in vitro* // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 207–219.
11. Бедина С. С., Мозговая Е. Э., Трофименко А. С. [и др.]. Ксантиноксидоредуктаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите // Доктор. Ру. 2022. Т. 21, № 2. С. 67–71.
12. Takeuchi T., Yoshida H., Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis // Autoimmun Rev. 2021. Vol. 20 (9). P. 102884.
13. Van Nie L., Salinas-Tejedor L., Dychus N. [et al.]. Dopamine induces *in vitro* migration of synovial fibroblast from patients with rheumatoid arthritis // Sci Rep. 2020. Vol. 10 (1). P. 11928.
14. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
15. McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // N Engl J Med. 2011. Vol. 365 (23). P. 2205–2219.
16. Dakin S. G., Coles M., Sherlock J. P. [et al.]. Pathogenic stromal cells as therapeutic targets in joint inflammation // Nat Rev Rheumatol. 2018. Vol. 14 (12). P. 714–726.

17. Wei K., Korsunsky I., Marshall J. L. [et al.]. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology // *Nature*. 2020. Vol. 582 (7811). P. 259–264.
18. Смирнов А. В., Каратеев Д. Е. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите // *РМЖ*. 2014. № 7. С. 551.
19. Фуштей И. М., Подсевакина С. Л., Ткаченко О. В. [и др.]. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным артритом // *Семейная медицина*. 2020. № 89. С. 29–33.
20. Фуштей И. М., Ткаченко О. В., Подсевакина С. Л. [и др.]. Субклинические признаки атеросклеротического ремоделирования сосудов артериального русла у больных ревматоидным артритом // *Патология*. 2019. № 3 (47). С. 362–367.
21. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Горева Л. А. [и др.]. Феномен утраты градиента жесткости – потенциальный маркер субклинического поражения сосудистого русла у пациентов с ревматоидным артритом // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2023. Т. 27, № 2. С. 167–181.
22. Шилкина Н. П., Спирин Н. Н., Юнонин И. Е. [и др.]. Мозговая перфузия, артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. № 3-2. С. 68–75.
23. Синеглазова А. В. Предикторы атеросклероза коронарных артерий при ревматоидном артрите // *Военно-медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 52–53.
24. Синеглазова А. В., Калев О. Ф. Факторы нарушения липидного обмена у женщин с ревматоидным артритом // *Врач*. 2012. № 5. С. 78–82.
25. Островский А. Б., Оттева Э. Н., Тарнавская Т. С. Остеопороз при ревматоидном артрите // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012. № 4. С. 142–145.
26. Boltayev K. J., Naimova Sh. A. Risk factors of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis // *WJPR (World Journal of Pharmaceutical Research)*. 2019. Vol. 8, iss. 13. P. 229–235.
27. Трофименко И. Н., Черняк Б. А. Поражение органов дыхания при ревматоидном артрите // *Практическая пульмонология*. 2022. № 1. С. 32–43.
28. Мадаминава М. Ш., Юсупова Г. А. Характеристика состояния мочевыделительной системы у детей при ювенильном ревматоидном артрите // *Детская медицина Северо-Запада*. 2018. № 1. С. 214.
29. Петров Ю. А., Палиева Н. В., Вафина А. Р. Беременность и роды при ревматоидном артрите // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2022. № 1. С. 46–50.
30. Кошелева Н. М., Матянова Е. В., Федорова Е. В. [и др.]. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Ч. I. Материнские исходы // *Научно-практическая ревматология*. 2019. № 3. С. 180–185.
31. Wright M., Smed M. K., Nelson J. Lee Pre-pregnancy gene expression signatures are associated with subsequent improvement/worsening of rheumatoid arthritis during pregnancy // *Arthritis Res Ther*. 2023. Vol. 25 (1). P. 191.
32. Gugueva E. The course of rheumatoid arthritis during pregnancy can be predicted by the signatures of expression in the blood // *PCR News – portal about molecular diagnostics, molecular biology and medicine*. URL: <https://pcr.news/novosti/techenie-revmatoidnogo-artrita-vo-vremya-beremennosti-mozhno-predskazat-po-signaturam-ekspressii-v-k/> (accessed 20.10.2023).
33. Храмов А. Э., Макаров М. А., Макаров С. А. [и др.]. Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56, № 6. С. 791–796.
34. Коломацкий В. В., Асин Б. А., Макаров С. А. [и др.]. Эндопротезирование пястно-фаланговых суставов у пациентов с ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. 2006. № 4. С. 97–100.

35. Ершов А. С., Антропова И. П., Волокитина Е. А. [и др.]. Гематологические особенности у больных ревматоидным артритом при эндопротезировании тазобедренного сустава // *Гений ортопедии*. 2021. № 5. С. 514–520.
36. Решетняк Т. М., Амирджанова В. Н., Макаров М. А. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой при проведении ортопедических операций // *Лечебное дело*. 2021. № 3. С. 94–104.
37. Храмов А. Э., Макаров М. А., Макаров С. А. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом // *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55, № 5. С. 549–554.
38. Лапшина С. А., Ахтямов И. Ф., Мясоутова Л. И. [и др.]. Протезирование суставов как эффективный метод повышения качества жизни пациентов с ревматоидным артритом // *Практическая медицина*. 2013. № 1-2 (69). С. 79–82.
39. Осмоналиев И. Ж., Ахтямов И. Ф., Микусев Г. И. [и др.]. Хирургическое лечение ревматоидной кисти: поиск и решения // *Практическая медицина*. 2014. № 4-2 (80). С. 96–99.
40. Усольцев И. В., Леонова С. Н. Хирургическое лечение тяжелых деформаций пальцев стопы при ревматоидном артрите // *Acta Biomedica Scientifica*. 2019. Vol. 4 (6). P. 123–127.
41. Федоров В. Г. Артродез голеностопного сустава при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология*. 2011. № 1. С. 75–77.
42. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонифицированной медицины // *Терапевтический архив*. 2012. № 5. С. 5–9.
43. BIOCAD. Ilsira. BIOCAD is an international innovative biotechnology company. URL: <https://biocad.ru/products/autoimmune/ilsira> (accessed: 25 Oct. 2023).
44. Columbia Univ. Will revitalizing old blood slow aging? // *Medical Xpress – medical research advances and health news*. URL: <https://medicalxpress.com/news/2023-02-revitalizing-blood-aging.html> (accessed 26.10.2023).
45. Mitchell C. A., Verovskaya E. V., Calero-Nieto F. J. [et al.]. Stromal niche inflammation mediated by IL-1 signalling is a targetable driver of haematopoietic ageing // *Nat Cell Biol*. 2023. Vol. 25 (1). P. 30–41.
46. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. [et al.]. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol. 79 (6). P. 685–699.
47. Hua C., Buttgereit F., Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies // *RMD Open*. 2020. Vol. 6 (1). P. e000536.
48. Andreoli L., Gerardi M. C., Fernandes M. [et al.]. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies // *Autoimmun Rev*. 2019. Vol. 18 (2). P. 164–176.
49. Frazzei G., Musters A., de Vries N. [et al.]. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals // *Autoimmun Rev*. 2023. Vol. 22 (1). P. 103217.
50. van Aken J., Heimans L., Gillet-van Dongen H. [et al.]. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study) // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73 (2). P. 396–400.
51. Emery P., Durez P., Dougados M. [et al.]. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial) // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69 (3). P. 510–516.
52. Мурадянц А. А., Шостак Н. А., Кондрашов А. А. [и др.]. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери // *Consilium Medicum*. 2016. № 2. С. 134–139.

53. Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите // Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 1. С. 65–73.

References

1. Kaiser H. A.Zh. Landre-Bove is the actual author of the first description of rheumatoid arthritis. *Kholizm i zdorov'e = Holism and health*. 2012;(6):4–20. (In Russ.)
2. Lila A.M., Dreval' R.O., Shipitsyn V.V. Assessment of the organization of medical assistance and drug provision in rheumatic diseases and the social and economic development of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2018;12(3):112–119. (In Russ.)
3. Finckh A., Gilbert B., Hodkinson Betal. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591–602.
4. Skogoreva N.V., Makeeva A.V. Pathophysiological characteristics of rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis and principles of treatment. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik = International student scientific bulletin*. 2015;(2):118–119. (In Russ.)
5. Miller A.L., Pasternak J.A., Medeiros N.J. et al. In vivo synthesis of bacterial amyloid curli contributes to joint inflammation during *S. Typhimurium* infection. *PLoS Pathog*. 2020;16(7):e1008591.
6. Kishikawa T., Maeda Y., Nii T. et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):103–111.
7. Craig G., Kenney H., Nilsson E.E. et al. Epigenome association study for DNA methylation biomarkers in buccal and monocyte cells for female rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):23789.
8. Doronin V.A., Nikitin E.A., Sidorova Yu.V. et al. Neutropenia in rheumatoid arthritis and large granular lymphocyte leukemia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2003;(1):15–18. (In Russ.)
9. Bestaev D.V., Karateev D.E. Skin vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2014;(1):91–98. (In Russ.)
10. Litvinova L.S., Todosenko N.M., Khaziakhmatova O.G. et al. Cellular reactions CD3+CD4+CD45RO+ T- lymphocytes to dexamethasone in normal conditions and in rheumatoid arthritis in vitro. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):207–219. (In Russ.)
11. Bedina S.S., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S. et al. Lymphocyte xanthine oxidoreductase: relationship of activity to extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Doktor. Ru*. 2022;21(2): 67–71. (In Russ.)
12. Takeuchi T., Yoshida H., Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102884.
13. Van Nie L., Salinas-Tejedor L., Dychus N. et al. Dopamine induces in vitro migration of synovial fibroblast from patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):11928.
14. Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaya anatomiya = Morbid anatomy*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015:880. (In Russ.)
15. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219.
16. Dakin S.G., Coles M., Sherlock J.P. et al. Pathogenic stromal cells as therapeutic targets in joint inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(12):714–726.
17. Wei K., Korsunsky I., Marshall J.L. et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology. *Nature*. 2020;582(7811):259–264.
18. Smirnov A.V., Karateev D.E. Stages of radiographic changes in joints in rheumatoid arthritis. *RMZh - Russian Medical Journal*. 2014;(7):551. (In Russ.)

19. Fushtey I.M., Podsevakhina S.L., Tkachenko O.V. et al. Risk factors for the development of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Semeynaya meditsina = Family medicine*. 2020;(89):29–33. (In Russ.)
20. Fushtey I.M., Tkachenko O.V., Podsevakhina S.L. et al. Subclinical signs of atherosclerotic remodeling of arterial vessels in patients with rheumatoid arthritis. *Patologiya = Pathology*. 2019;(3):362–367. (In Russ.)
21. Troitskaya E.A., Vel'makin S.V., Goreva L.A. et al. The phenomenon of loss of stiffness gradient is a potential marker of subclinical vascular damage in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of RUDN. Series: Medicine*. 2023;27(2):167–181. (In Russ.)
22. Shilkina N.P., Spirin N.N., Yunonin I.E. et al. Cerebral perfusion, hypertension and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;(3-2):68–75. (In Russ.)
23. Sineglazova A.V. Predictors of coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Voennno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*. 2014;(1):52–53. (In Russ.)
24. Sineglazova A.V., Kalev O.F. Factors of lipid metabolism disorders in women with rheumatoid arthritis. *Vrach = Doctor*. 2012;(5):78–82. (In Russ.)
25. Ostrovskiy A.B., Otteva E.N., Tarnavskaya T.S. Osteoporosis with revmatoid arthritis. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2012;(4):142–145. (In Russ.)
26. Boltayev K.J., Naimova Sh.A. Risk factors of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis. *WJPR (World Journal of Pharmaceutical Research)*. 2019;8(13):229–235.
27. Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Respiratory damage in rheumatoid arthritis. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology*. 2022;(1):32–43. (In Russ.)
28. Madaminova M.Sh., Yusupova G.A. Characteristics of the urinary system in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's medicine of the North-West*. 2018;(1):214. (In Russ.)
29. Petrov Yu.A., Palieva N.V., Vafina A.R. Pregnancy and childbirth with rheumatoid arthritis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International journal of applied and basic research*. 2022;(1):46–50. (In Russ.)
30. Kosheleva N.M., Mat'yanova E.V., Fedorova E.V. et al. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part 1. Maternal outcomes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2019;(3):180–185. (In Russ.)
31. Wright M., Smed M.K., Nelson J. Lee Pre-pregnancy gene expression signatures are associated with subsequent improvement/worsening of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):191.
32. Gugueva E. The course of rheumatoid arthritis during pregnancy can be predicted by the signatures of expression in the blood. *PCR News – portal about molecular diagnostics, molecular biology and medicine*. Available at: <https://pcr.news/novosti/techenie-revmatoidnogo-artrita-vo-vremya-beremennosti-mozhno-predskazat-po-signaturam-ekspressii-v-k/> (accessed 20.10.2023).
33. Khramov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A. et al. Intraoperative periprosthetic fractures during hip arthroplasty in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(6):791–796. (In Russ.)
34. Kolomatskiy V.V., Asin B.A., Makarov S.A. et al. Endoprosthetics of metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2006;(4):97–100. (In Russ.)
35. Ershov A.S., Antropova I.P., Volokitina E.A. et al. Hematological features in patients with rheumatoid arthritis undergoing hip arthroplasty. *Geniy ortopedii = Genius of orthopedics*. 2021;(5):514–520. (In Russ.)

36. Reshetnyak T.M., Amirdzhanova V.N., Makarov M.A. Prevention of venous thromboembolic complications in patients with recurrent arthritis and systemic lupus erythematosus following orthopedic surgery. *Lechebnoe delo = Medical practice*. 2021;(3):94–104. (In Russ.)
37. Khramov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A. Local complications of hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(5):549–554. (In Russ.)
38. Lapshina S.A., Akhtyamov I.F., Myasoutova L.I. et al. Joint replacement as an effective method to improve the quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2013;(1-2):79–82. (In Russ.)
39. Osmonaliev I.Zh., Akhtyamov I.F., Mikusev G.I. et al. Surgical treatment of rheumatoid cyst: search and solutions. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2014;(4-2):96–99. (In Russ.)
40. Usoltsev I.V., Leonova S.N. Surgical treatment of severe toe deformities in rheumatoid arthritis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(6):123–127. (In Russ.)
41. Fedorov V.G. Ankle arthrodesis for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2011;(1):75–77. (In Russ.)
42. Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis: problems and importance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2012;(5):5–9. (In Russ.)
43. BIOCAD. Ilsira. BIOCAD is an international innovative biotechnology company. Available at: <https://biocad.ru/products/autoimmune/ilsira> (accessed 25.10.2023).
44. Columbia Univ. Will revitalizing old blood slow aging? *Medical Xpress – medical research advances and health news*. Available at: <https://medicalxpress.com/news/2023-02-revitalizing-blood-aging.html> (accessed 26.10.2023).
45. Mitchell C.A., Verovskaya E.V., Calero-Nieto F.J. et al. Stromal niche inflammation mediated by IL-1 signalling is a targetable driver of haematopoietic ageing. *Nat Cell Biol*. 2023;25(1):30–41.
46. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699.
47. Hua C., Buttgereit F., Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6(1):e000536.
48. Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M. et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):164–176.
49. Frazzei G., Musters A., de Vries N. et al. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1):103217.
50. van Aken J., Heimans L., Gillet-van Dongen H. et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):396–400.
51. Emery P., Durez P., Dougados M. et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):510–516.
52. Muradyants A.A., Shostak N.A., Kondrashov A.A. et al. Osteoporosis and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: how to prevent musculoskeletal loss. *Consilium Medicum*. 2016;(2):134–139. (In Russ.)
53. Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Statins as a basis for the prevention of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2011;(1):65–73. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Marija G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Екатерина Валентиновна Комарова

кандидат биологических наук, доцент
кафедры морфологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Ekaterina V. Komarova

Candidate of biological sciences, associate
professor of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Андрей Романович Белков

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: andreypnz15@gmail.com

Andrey R. Belkov

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Вадим Андреевич Мишин

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: mishin_pnzgumed@mail.ru

Vadim A. Mishin

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 07.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 15.03.2024

Принята к публикации / Accepted 03.04.2024