

УДК 616.5-004.1

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.24 EDN: MJQAKG

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**© Осминина М.К., Подчерняева Н.С., Алексакова Н.В., Афонина Е.Ю., Николаева М.Н., Зискина Н.К.***Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2**Резюме***Цель.** Оценка характера и частоты поражения суставов у детей с ограниченной склеродермией.**Методика.** Проведен физикальный осмотр детей, ультразвуковое, рентгенологическое и магнитно-резонансное исследование пораженных суставов, определяли профиль аутоантител и маркеров фиброза в сыворотке крови.**Результаты.** Поражение суставов диагностировано у 65,8% детей, преимущественно при тяжелых формах болезни с поражением конечностей. Артралгии отмечались 52% пациентов, ограничением движений в суставах выявлено у 60% пациентов, чаще за счет уплотнения периартикулярных тканей. По УЗИ синовит и теносиновит выявлен у 45% детей с поражением суставов, выпот в суставе у 16%) пациентов. При МРТ суставов у 45 детей обнаружены дистрофические изменения в виде истончения хряща, у 15 – сужение суставной щели. У больных с поражением суставов достоверно чаще выявляли антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к коллагенам, высокий уровень фибронектина, гиалуроновой кислоты и криоглобулинов.**Заключение.** У детей с ограниченной склеродермией имеется частое поражение суставов, что сопровождается иммунологической активностью болезни и подтверждается инструментальными методами диагностики.*Ключевые слова:* ограниченная склеродермия, дети, поражение суставов, аутоантитела, инструментальная визуализация**THE NATURE AND FREQUENCY OF JOINT DAMAGE IN CHILDREN WITH VARIOUS FORMS OF LIMITED SCLERODERMA****Osminina M.K., Podchernyaeva N.S., Alexakova N.V., Afonina E.Yu., Nicolaeva M.N., Ziskina N.K.***First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubezkaya St., 119048, Moscow, Russia**Abstract***Objective.** To assess the nature and frequency of joint damage in children with limited scleroderma**Methods** included a physical examination of children, ultrasound, X-ray and magnetic resonance examination of damaged joints, the profile of autoantibodies and markers of fibrosis in blood serum was determined**Results.** Joint damage was diagnosed in 65.7% of children, mainly in severe forms of the disease with limb damage. Arthralgias were noted in 52% of patients, limited joint movements were detected in 60% of patients, more often due to compaction of periarticular tissues. Ultrasound revealed synovitis and tenosynovitis in 45% of children with joint damage, effusion in the joint in 16% of patients. MRI of the joints in 45 children revealed dystrophic changes in the form of thinning cartilage, in 15 narrowing of the articular gap. In patients with joint damage, antinuclear factor, rheumatoid factor, antibodies to collagen, high levels of fibronectin, hyaluronic acid and cryoglobulins were significantly more often detected.**Conclusion.** Children with limited scleroderma have frequent joint damage, which is accompanied by immunological activity of the disease and is confirmed by instrumental diagnostic methods.*Keywords:* limited scleroderma, children, joint damage, autoantibodies, instrumental visualization

Введение

Ювенильная ограниченная склеродермия (ЮОСД) встречается в 4-10 раз чаще, чем ювенильная системная склеродермия [3]. При ЮОСД поражение затрагивает преимущественно кожу, подкожно-жировую клетчатку, приводя их к атрофии и фиброзу, вместе с тем вовлечение в патологический процесс суставов и костной ткани существенно меняют прогноз болезни, приводят к калечащим, инвалидизирующим поражениям [1]. По данным F. Zupan [18] вовлечение в процесс суставов выявлено у 47,2% из 750 детей, вошедших в многоцентровое исследование. Другие авторы называют поражение суставов в качестве самого частого из внекожных проявлений при ЮОСД [11]. Артрит при склеродермии (СД) встречается чаще у детей и подростков, чем у взрослых. Пик дебюта ЮОСД приходится на 8 год жизни, который характеризуется быстрым ростом ребенка, в связи с этим, поражение опорно-двигательного аппарата может приводить к задержке роста конечностей, развитие контрактур суставов снижает функциональные возможности конечностей.

Патогенез склеродермии сложен и до конца не изучен. Основными путями патогенеза являются повреждение сосудов, аутоиммунная дисфункция и ремоделирование соединительной ткани с избыточной выработкой коллагена, что приводит к поражению в том числе околосуставных тканей за счет индуративно-фиброзных поражений кожи и собственно сустава, его синовиальной оболочки, реже – аваскулярному некрозу кости. Хорошо известно, что при СД образуются специфические антинуклеарные аутоантитела (антицентромерные (АЦА), антитопоизомеразные (АТА), антиэндотелиальные) и антитела к различным компонентам соединительной ткани. Имеются сведения, что антинуклеарный фактор (АНФ) напрямую коррелирует с поражением суставов [9], обнаружение аутоантител позволяет использовать их в качестве маркеров при оценке вовлечения суставов в патологический процесс [8, 17]. Внеклеточный матрикс кожи, сухожилий и костной ткани состоит преимущественно из коллагена I типа и в меньшей степени из коллагена III типа. Коллаген типа II – составляет основу суставного хряща, коллаген типа III присутствует в ретикулярных волокнах стромы многих внутренних органов, коллаген типа IV входит в состав базальных мембран. Ряд авторов обнаруживают аутоантитела к молекулам коллагена I и IV типов при системной склеродермии [13, 19]. В результате повышенного производства моноцитов стимулируется интенсивная секреция монокинов, таких как фибронектин (ФН) и интерлейкин-1 [14]. ФН обладает высоким сродством к нативному и денатурированному коллагену. Установлено, что при СД уровень ФН и гиалуроновой кислоты повышен, и их можно использовать в качестве биомаркеров фиброза [4, 16].

Таким образом, сведения литературы указывают на частое поражение суставов при СД у детей. Вместе с тем, описание суставного синдрома основаны на небольшой группе пациентов, либо собраны с помощью опросника в многоцентровом исследовании, что делает актуальным представление настоящего исследования на большой группе пациентов из одного ревматологического центра.

Цель исследования – оценка характера и частоты поражения суставов у детей с ограниченной склеродермией.

Методика

В ретроспективное исследование вошли 190 детей с ЮОСД, находившихся под наблюдением в специализированном ревматологическом отделении ПМГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Возраст детей составил от 3 до 17 лет (М: $8 \pm 0,6$ лет), из них 128 девочек и 62 мальчика (соотношение Д/М 2:1). Диагноз ЮОСД и клиническая форма установлены в соответствии с Предварительными диагностическими критериями ЮОСД [10]. На момент обследования пациенты имели неодинаковую длительность и активность заболевания.

Обследование больных включало физикальный осмотр, клиническую оценку суставов, принятую в ревматологической практике; УЗИ, МРТ, рентгенографию пораженных суставов, определение спектра аутоантител и маркеров фиброза, включая антинуклеарные антитела (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), АТА, АЦА, антитела к ДНК (анти-ДНК), аутоантитела к коллагену (АтК) типов I-IV, криоглобулинов (КГл), сывороточного фибронектина (ФН) и гиалуроновой кислоты (ГК). Уровни Scl-70 и антицентромерных антител измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Anti-Scl-70 Orgentec» (Германия). АНФ определяли методом непрямой

иммунофлуоресценции. РФ определяли методом ИФА с нормальными значениями <20 МЕ/мл, анти-ДНК определяли методом ИФА с референсным значением <20 МЕ/мл. Концентрацию неконъюгированного ФН измеряли методом ИФА («Fibronectin Technoclone», Австрия). Нормальные значения неконъюгированного ФН составляют от 70 до 148 мг/мл согласно рекомендациям производителя. Концентрацию ГК в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием наборов «HA Testkit Corgenix» (США). Уровень ГК у детей считали повышенным при концентрации более 30 нг/мл в соответствии с рекомендациями производителя. Наличие КГл в сыворотке крови определяли на спектрофотометре «Солар» ПВ 1251С («Солар», Беларусь) на длине волны 500 нм по разности оптической плотности жидкости в буферном растворе (рН 8,6), инкубированном в течение 1 часа при температуре 4 °С, а затем при 37 °С (нормальные значения – до 0,06 оптической плотности). Определение антител к коллагену I-IV типов в сыворотке крови проводили методом ИФА (тест считали положительным, если результат превышал значение отрицательного контроля). При интерпретации результатов исследования «положительными» считали наличие Scl-70 и антицентромерных антител в сыворотке крови, титр антинуклеарного фактора 1:160 и выше.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Количественные показатели были представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение и диапазона значений. Показатели качества были представлены в виде абсолютного количества наблюдений и доли (в %) от общего числа. Достоверность различий сравниваемых значений определяли с помощью t-критерия Стьюдента для интервальных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования

Выявлено следующее распределение пациентов по клиническим формам ЮОСД: 14 больных имели бляшечную (очаговую) склеродермию, 89 – линейную склеродермию; у 77 – адиагностирована генерализованная склеродермия (в том числе у 31 – гемитип поражения туловища и конечностей); пансклеротическая – у 3 больных, смешанная форма – у 7 больных. Частота поражения суставов оценена отдельно при каждой клинической форме ЮОСД (табл. 1).

Таблица 1. Поражение суставов при различных клинических формах ЮОСД (n=190)

Клинические формы ЮОСД		Кол-во пациентов	Поражение суставов (абс., %)
ЮОСД (n=190) жен. – 128 муж. – 62	Очаговая склеродермия:	14	1 (7,1 %)
	поверхностная	4	0 (0 %)
	глубокая	10	1 (10 %)
	Линейная склеродермия:	89	58 (65,2 %)
	Туловище/конечности	58	57 (98,3 %)
	голова	31	1 (3,2 %)
	Генерализованная склеродермия (гемисклеродермия туловища и конечностей*)	77 (31*)	57 (74 %)
	Пансклеротическая склеродермия	3	3 (100 %)
	Смешанная склеродермия	7	2 (28,6 %)

Подавляющее большинство обследованных больных составили дети с тяжелыми формами ЮОСД – линейной склеродермией конечностей, генерализованной и пансклеротической склеродермией. Поражение суставов было отмечено у 125 больных (65,8%), из них 96,8% составили дети с линейной, генерализованной и пансклеротической формами болезни (табл. 1).

На рис. 1 представлена характеристика поражения суставов. Артралгии отмечались у 52% пациентов, чаще носили постоянный характер в течение суток. Ограничение движений в суставах выявлено у 60% пациентов, что было связано как с уплотнением периартикулярных тканей в результате индурации в начальную фазу болезни, так и с фиброзно-склеротическим поражением кожи вокруг суставов, что ограничивало объем движений (рис. 2). Значительно чаще поражались суставы при линейной склеродермии конечностей и гемисклеродермии. Отмечено в равной степени поражение крупных и мелких суставов конечностей, соответственно локусам поражения кожи, у 88% детей над пораженным суставом имелось изменение кожи характерное для СД. При

линейной склеродермии головы контрактура височно-нижнечелюстного сустава наблюдалась в 1 случае (при течении заболевания более 10 лет).



Рис. 1. Характеристика поражения суставов у больных ЮОСД (n=125)



Рис. 2. Линейная склеродермия с поражением кожи над голеностопным суставом (кожа наружной лодыжки и стопы с индурацией, фиброзом, венчиком эритемы по периферии; движения в голеностопном суставе ограничены)

По данным УЗИ синовит и теносиновит выявлены у 45% детей с поражением суставов; выпот в суставе обнаружен еще у меньшего числа пациентов (16%). Рентгенография суставов проведена 15 пациентам, из них: у 10 пациентов выявлено сужение суставной щели, у 2 – эрозии хряща.

МРТ суставов проведена у 50 пациентов (в большинстве случаев у пациентов при длительности ЮОСД более 5 лет и выявлении стойкого ограничения подвижности в суставе). При этом у 45 детей по данным МРТ обнаружены дистрофические изменения в виде истончения хряща, у 15 – сужение суставной щели. При МРТ с контрастированием у 1 ребенка обнаружен аваскулярный некроз большеберцовой кости.

Оценка результатов иммунологического профиля и маркеров фиброза представлена в табл. 2. В обеих группах пациентов выявлены аутоантитела (за исключением склеродермоспецифических антител) и маркеры фиброза. При этом в группе детей с поражением суставов частота встречаемости положительных значений указанных показателей была выше ($p < 0,05$), чем в группе

без поражения суставов (табл. 2). У пациентов с поражением суставов АНФ выявлен в 56% случаев, а РФ – у 28,4% больных. Склеродермоспецифические антитела и Ат к ДНК были обнаружены у небольшого процента пациентов с поражением суставов и не определялись у пациентов без поражения суставов.

Таблица 2. Профиль аутоантител и маркеров фиброза у пациентов с ЮОСД с поражением суставов (ПС) и без поражения суставов.

Параметр	Диапазон абсолютных значений	Средние значения (M±m) при ЮОСД (n=190)	% позитивных больных в группе I – с ПС (n=125)	% позитивных больных в группе II – без ПС (n=65)
Антиядерные антитела (титр)	1:160 -1:640	-	56*	3,2
Ревматоидный фактор (IU/ml)	11-125	82,4±60,3	28,4*	2,1
ds-DNA (IU/ml)	0-62	34,5±36,2	2,5	-
АТА (МЕ\мл)	-	-	8,5	-
АЦА (МЕ\мл)	-	-	0,5	-
Криоглобулины (единица оптической плотности)	0,037-0,216	0,051±0,037	27,6*	5,2
Антитела к коллагену (мкг/мл)	I тип	0,297-0,893	71*	11,5
	II тип	0,330-1,129	62*	12
	III тип	0,287-0,681	58*	8
	IV тип	0,151-0,577	30	5
Сывороточный фибронектин (мг/мл)	68-264	124,8±41,9	46,5*	14
Гиалуроновая кислота (нг/мл)	5,4 -68,4	15,7±16,7	23,7*	8,5

Примечание: * – разница между группами статистически достоверна (p<0,01)

У пациентов с поражением суставов достоверно чаще отмечалось повышение криоглобулинов, уровня сывороточного ФН, гиалуроновой кислоты. Анализ обнаружения антител к коллагену (АтК) четырех типов показал, что в группе ЮОСД с поражением суставов АтК выявлялись достоверно чаще, чем в группе без поражения суставов (табл. 2, рис. 3).

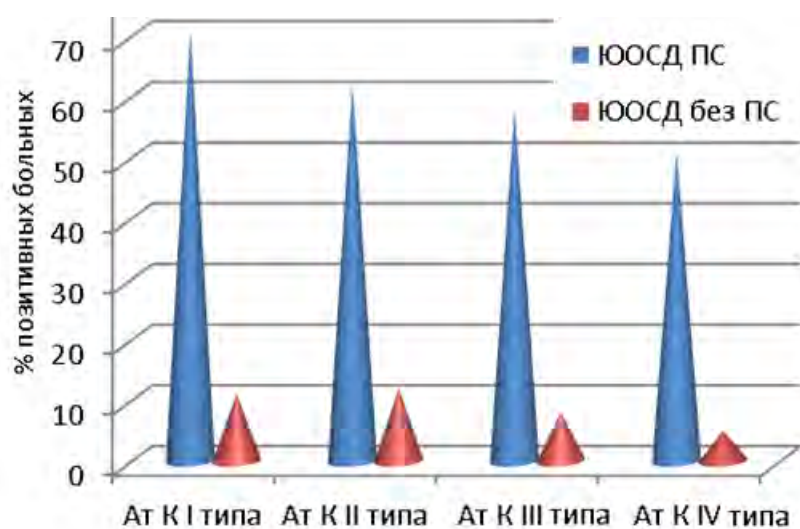


Рис. 3. Частота обнаружения антител к коллагенам I-IV типов у пациентов с ПС и без ПС

АтК I и II типа обнаруживались у 71% и 62% больных соответственно, это закономерно, поскольку именно коллагены I и II типа участвует в построении кожи, сухожилий, суставного хряща. Таким образом, уровень аутоантител и маркеров фиброза был достоверно выше у пациентов с поражением суставов.

Обсуждение результатов исследования

У обследованных 190 детей с ЮОСД поражение суставов диагностировано в 65,8% случаев. При этом только 14 детей имели бляшечную (очаговую) СД, остальные – тяжелые формы СД с поражением конечностей (что, по-видимому, определило высокую частоту поражения суставов в данной группе). Несмотря на высокий процент поражения суставов, жалобы на артралгии отмечены только у половины детей, в то время как ограничение подвижности суставов имелось у 60% больных. В многоцентровом исследовании ЮОСД [1] поражение суставов установлено у 47,2% детей, из них: у 12% отмечены контрактуры, уменьшение длины конечности; у 25% детей артрит не был связан с частью тела пораженной СД. Преобладающей формой ЮОСД с поражением суставов [3] оказалась линейная (у 69%), что сопоставимо с нашими данными.

По другим данным [15] до 50% детей с линейной СД имеют ортопедические дефекты, что в 14% случаев требует хирургической коррекции. Любопытная трактовка поражения суставов у 8 детей представлена Reiff D. с соавторами [12], где артрит трактовался как ювенильный идиопатический в сочетании с ЮОСД, при этом у половины больных над пораженным суставом имелось изменение кожи характерное для склеродермии. Терапия метотрексатом и ингибиторами ФНО была малоэффективна, в связи с чем авторы делают вывод о торпидности артрита к лечению вследствие его сочетания с СД. Ограничение движений в суставе было преимущественно (в 68% случаев) обусловлено уплотнением мягких тканей и кожи вокруг сустава и было обратимым на фоне терапии. При УЗИ пораженных суставов синовиты и теносиновиты выявлены у 45% больных, выпот в суставе – у 16%, что отражает преимущественное вовлечение в процесс околоуставных тканей.

Рентгенография и МРТ суставов проведены небольшому числу пациентов (15 и 50 соответственно) с целью оценки характера поражения (в случаях многолетнего нарушения подвижности суставов). При исследовании выявились преимущественно дистрофические изменения и эрозии хряща, а также сужение суставной щели. У 1-й девочки с односторонней склеродермией на МРТ с контрастированием выявлен аваскулярный асептический некроз большеберцовой кости. Таким образом, установлено, что результатом длительного поражения суставов при ЮОСД является деструкция суставных поверхностей, визуализация которой проводится с помощью УЗИ, МРТ, рентгенографии суставов. Актуальность названных методов визуализации поражения суставов при ЮОСД отмечена и в работах ряда авторов [2, 6]. РФ в нашем исследовании был выявлен у 28,4% детей с поражением суставов, что совпадает с данными Zulian F. [18], где 30% детей с ЮОСД и поражением суставов имели положительный РФ.

АНФ, АтК, Кг, фибронектин, гиалуроновая кислота у наших пациентов с поражением суставов встречались достоверно чаще, чем в группе детей без поражения суставов, что отражает активность воспаления и возможно свидетельствует о необходимости назначения им иммуносупрессивной терапии. В исследовании Sakeen W. Kashem с соавторами [7] у 53 детей с ЮОСД артрит выявлен в 20,8% случаев. При этом у данных пациентов ими отмечено повышение АНФ, также как и в нашем исследовании в группе детей с ЮОСД и поражением суставов. По данным литературы, связи между выявлением антинуклеарного фактора и какой-либо клинической формой ювенильной ограниченной склеродермии отмечено не было [5].

Заключение

При ЮОСД поражение суставов выявлено по результатам исследования у 65,8% детей, в основном при линейной и генерализованной формах болезни. Поражение суставов часто приводит к ограничению их подвижности, преимущественно за счет индуративно-фиброзного поражения периартикулярных тканей, а также часто завершается развитием эрозивно-дистрофических изменений хряща и сужением суставной щели при длительности болезни более 5 лет. Достоверное повышение аутоантител и маркеров фиброза у больных ЮОСД с поражением суставов отражает активность иммунного воспаления, обуславливает назначение базисной иммуносупрессивной терапии. Таким образом, вовлечение в процесс суставов при ЮОСД является частым, требует своевременной инструментальной диагностики и проведения активной терапии иммунодепрессантами, которая препятствует формированию деструктивных изменений опорно-двигательного аппарата.

Литература (references)

1. Al-Gburi S., Kreuter A., Moinezhadeh P. Localized scleroderma // *Dermatologie (Heidelb)*. – 2024. – V.75, N3. – P. 197-207.

2. Eutsler E.P., Daniel B. Horton D.B., Epelman M., et al. Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma // *Pediatric Radiology*. – 2017. – V. 47, N4. – P. 442-449.
3. Heric A.L., Ennis H., Brushan M., et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland // *Arthritis Care and Research*. (Hoboken). – 2010. – V. 62, N2. – P. 213-218.
4. Huang J., Zhu H., Liu S. Protein profiling in systemic sclerosis patients with different pulmonary complications using proteomic antibody microarray // *Arthritis Research and Therapy*. – 2024. – V.17, N26(1). – P. 29.
5. Gilliam A.E., Gilliam A.C. Localized forms of scleroderma. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. – Springer Science+Business Media, LLC. – 2012. – 689 p.
6. Idzior M., Sotniczuk M., Michalski E. Ultrasonography MRI and classic radiography of skin and MSK involvement in juvenile scleroderma // *Journal Ultrason*. – 2020. – V. 20, N83. – P. e311–e317.
7. Kashem S.W., Correll C.K., Veheyeet R.K., et al. Inflammatory arthritis in pediatric patients with morphea // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 2018. – V. 79, N1. – P. 47-51.
8. Khatri S., Bustos A.H., Jorgensen C.D. Synthetic Nucleic Acid Antigens in Localized Scleroderma // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V.24, N24. – P. 218.
9. Khatri S., Torok K.S, Mirizio E., et al. Autoantibodies in Morphea: An Update // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V.24, N24. – P. 17507.
10. Laxer R.M., Zulian F. Localized scleroderma // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2006. – V. 18, N6. – P. 606-613.
11. Li S.C. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis // *Pediatric Clinics of North America*. – 2018. – V.65, N4. – P. 757-781.
12. Reiff D., Crayne C., Mannion M., et al. Characteristics of coexisting localized scleroderma and inflammatory arthritis // *European Journal of Rheumatology*. – 2020. – V.7, (Suppl1). – P. 67-71.
13. Riente L., Marchini B., Dolcher M.P. et al. Anti-collagen antibodies in systemic sclerosis and in primary Raynaud's phenomenon // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1995. – V. 102, N2. – P. 354-359.
14. Rudnik M., Hukara A., Kocherova I. et al. Elevated Fibronectin Levels in Profibrotic CD14(+) Monocytes and CD14(+) Macrophages in Systemic Sclerosis // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – V.24, N12. – P. 642891.
15. Schoch J.J., Schoch B.S., Werthel J.D. et al. Orthopedic complications of linear morphea: implications for early interdisciplinary care // *Pediatric Dermatology*. – 2018. – V.35, N43. – P. 43-46.
16. Snarskaya E.S., Vasileva K.D. Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers // *International Journal of Dermatology*. – 2022. – V.61, N6. – P. 667-674.
17. Zhu J.L., Paniagua R.T., Chen H.W. Autoantigen microarrays reveal myelin basic protein autoantibodies in morphea // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – V.18, N14. – P. 1298665.
18. Zulian F., Vallongo C., Woo P., et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease // *Arthritis Rheumatology*. – 2005. – V.52, N9. – P. 2873-2881.
19. Ugolini-Lopes M.R., Mantovani E., Bonoldi V.L.N., et al. Anti-collagen type V: a marker of early systemic sclerosis? // *Advances in Rheumatology*. – 2019. – V.14, N59(1). – P. 19.

Информация об авторах

Осминина Мария Кирилловна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: mk_osminina@mail.ru

Подчерняева Надежда Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: ncherny2011@mail.ru

Алексакова Наталья Владимировна – врач Сеченовского центра материнства и детства. E-mail: venja06@mail.ru

Афонина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач Сеченовского центра материнства и детства. E-mail: lena23@mail.ru

Николаева Мария Николаевна – врач Сеченовского центра материнства и детства. E-mail: marnic@inbox.ru

Зискина Надежда Константиновна – клинический ординатор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: nadya.ziskina@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024

Принята к печати 30.05.2024