



О. А. Притуло



А. А. Петров

Патологический ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: патогенетическое значение и терапевтические перспективы

О. А. Притуло, А. А. Петров

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре представлены данные о роли патологического ангиогенеза в развитии псориаза и псориатического артрита. Ряд недавних исследований показали, что, кроме цитокинового дисбаланса и активации Т-клеточного звена иммунитета, важным патогенетическим звеном этих заболеваний является патологическая васкуляризация. Сосудистые изменения в дерме появляются раньше клинически видимых кожных проявлений и могут длительно сохраняться после лечения, так же, как и явления неоангиогенеза в синовиальной оболочке и энтезисах способствуют хронизации воспалительного процесса при псориатическом артрите. В работе представлен обзор современной литературы, посвященной главному регулятору ангиогенеза – фактору роста эндотелия сосудов, его роли в патогенезе псориаза и возможным терапевтическим перспективам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis and pathological angiogenesis: pathogenetic significance and therapeutic perspectives

O. A. Pritulo, A. A. Petrov

Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Crimea, Russia

SUMMARY

The literature review presents data on the role of pathological angiogenesis in the development of psoriasis. Several recent studies have shown, in addition to cytokine imbalance and activation of the T-cell link of immunity, an important pathogenetic link is pathological vascularization. Vascular changes in the dermis appear before clinically visible skin manifestations and can persist for a long time after treatment, as well as the phenomena of neoangiogenesis in the synovial membrane and entheses contribute to the chronicization of inflammatory process in psoriatic arthritis. The article presents an overview of the modern literature on the main regulator of angiogenesis – vascular endothelial growth factor, its role in the pathogenesis of psoriasis and possible therapeutic prospects.

KEY WORDS: psoriasis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Псориаз – хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, с доминирующим значением в патогенезе генетических факторов, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. Частота распространенности псориаза в популяции оценивается на уровне 3 %, при этом у целого ряда пациентов поражение кожи сочетается с иммуновоспалительным процессом суставов, сухожилий, связок, позвоночника и ногтей. В основе псориаза лежат процессы гиперпролиферации эпидермальных клеток с нарушением их кератинизации, ингибции апоптоза, аутоиммунного воспаления в дерме, что сопровождается патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Клинические проявления псориатического артрита наблюдаются практически у трети больных псориазом

и являются проявлением аутовоспалительного процесса, локализованного в синовиальных оболочках, энтезисах, сухожилиях и связках, а также в позвоночнике [2].

Развитие псориатического процесса может провоцироваться различными факторами окружающей среды, такими как стрептококковая инфекция или суперантигены, биомеханический стресс, стрессовые факторы, курение и прием некоторых лекарственных препаратов [3, 4]. Также важна роль генетической предрасположенности: многочисленные исследования генома больных псориазом обнаружили более 60 локусов предрасположенности на восьми хромосомах, наиболее значимым в развитии вульгарного псориаза из которых является PSORS 1, по данным ряда исследований, выявляемый у 50–60 % больных псориазом и значительно повышающим риск его возникновения [5, 6]. PSORS 1 включает в себя девять генов, которые локализованы на шестой хромосоме (6p21) и кодируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA), который ответствен за представление фрагментов

различных антигенов Т-клеточному звену иммунитета. Вариант с максимальной доказанной ассоциацией с псориазом, HLA-Cw6, представляет Т-клеткам аутоантиген меланоцитов ADAMTS-подобный белок 5 и фрагменты антимикробного пептида LL-37, что играет важную роль в развитии псориазического процесса [7].

Основными участниками иммунного воспаления при псориазе и псориазическом артрите являются Т-лимфоциты и дендритные клетки (ДК), выделяющие различные цитокины и воспринимающие их сигналы. По последним данным, дендритные клетки играют важную роль в запуске псориазического воспаления. Одним из наиболее изученных механизмов их активации является воздействие антимикробных пептидов (АМП), выделяемых кератиноцитами в ответ на повреждение. К их числу относятся кателицидин LL-37, β -дефензин и S100. В ряде исследований была продемонстрирована их способность связываться с ДНК и РНК, выделяемыми при повреждении кератиноцитов, и образованием комплексов (так называемых инфламасом), которые впоследствии проникают в дендритные клетки путем фагоцитоза и эндоцитоза и приводят к их активации [7, 8]. Активированные ДК секретируют ФНО- α , чем активируют IL-23 / IL-17 ось.

Повышение экспрессии ФНО- α приводит к продукции IL-23, который вызывает дифференцировку Т-клеток в Th17, Th22 и Th1, популяции которых в настоящее время рассматриваются в качестве ключевого звена в патогенезе псориаза. Th17 и Th22 под воздействием IL-23 продуцируют IL-17 и IL-22, которые, действуя синергически, увеличивают патологическую гиперпролиферацию кератиноцитов, влияют на их дифференцировку и повышают продукцию АМП [9]. Кроме того, сами кератиноциты в условиях воспалительного окружения, помимо синтеза АМП, секретируют IL-1, IL-6, ФНО- α и ряд хемокинов, потенцирующих иммунное воспаление. В свою очередь, ФНО- α , помимо уже перечисленных эффектов, индуцирует экспрессию С-реактивного белка, IL-6 и IL-8 [10]. IL-17, ФНО- α и IL-8 относят к проангиогенным цитокинам, повышающим синтез VEGF – основной молекулы регулирующей пролиферацию сосудов, обеспечивающих развитие воспаления в коже, синовиальных оболочках суставов и энтезисах. Кроме этого, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , приводит к активации сигнальных внутриклеточных путей STAT1 и NFkB, ответственных за синтез факторов роста, хемокинов и цитокинов, обеспечивающих усиление процессов миграции и инфильтрации кожи лейкоцитами, нарушение функции эндотелия с развитием вазодилатации и повышения проницаемости сосудов в местах псориазического воспаления.

Все эти иммуноопосредованные факторы приводят к активации неоангиогенеза – процесса, связанного с пролиферацией клеток сосудистого русла в зонах воспаления путем ответвления новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Хорошо известным фактом является то, что при псориазе наблюдается удлинение и изменение формы капилляров в сторону извитых, нарушение их проницаемости, что сопровождается появлением воспа-

лительных инфильтратов (лимфоцитарных, макрофагальных, нейтрофильных) [11, 12]. Эти патоморфологические изменения предшествуют появлению псориазических высыпаний, а клинические проявления псориаза, в свою очередь, исчезают после нормализации микроциркуляции в отдельном участке кожи [13, 14]. Клинически вышеописанные микроциркуляторные изменения соответствуют феномену Аушпица [15, 16].

Патологический неоангиогенез также затрагивает капилляры на ультраструктурном уровне. С помощью электронной микроскопии были получены данные о структурных различиях интактных капилляров кожи от аналогичных в псориазической бляшке: в то время, когда капилляры в здоровой коже сохраняют черты артериальных сосудов, капилляры в псориазической бляшке принимают вид венозных с рядом присущих им структурных особенностей – одно- или многослойная базальная мембрана, эндотелиальная мостиковая фенестрация и т.д. [10]. Клинически успешное лечение псориаза приводит к ремоделированию и возвращению капилляров в «артериальный» вид [13].

Механизмы, связанные с ангиогенезом, играют также не менее значимую роль и в патогенезе синовита. У больных псориазическим артритом в синовиальной оболочке пораженных суставов были отмечены увеличение количества кровеносных сосудов и их морфологические изменения в виде появления извитых и удлиненных сосудов [17, 18]. Интересно, что этот характер морфологических изменений кровеносных сосудов отличает синовит при псориазическом артрите от ревматоидного, при котором новообразованные сосуды имеют прямой ход с регулярным ветвлением [18]. Появление этих ультраструктурных капиллярных изменений у больных псориазическим артритом связано с нарушением баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами [19]. Члены семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), трансформирующего фактора роста альфа и трансформирующего фактора роста бета (TGF- α и TGF- β), интерлейкины (IL), хемокины, ангиогенин и ангиопоэтины (Angs) являются основными ангиогенными факторами. С другой стороны, ангиостатин, эндостатин и тромбоспондин подавляют ангиогенез [20]. Нарушение этого баланса приводит к активации эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, секретируют протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (MMP) и активаторы плазминогена. Эти ферменты разрушают базальную мембрану и периваскулярный внеклеточный матрикс. Впоследствии эндотелиальные клетки размножаются и мигрируют в периваскулярную область. Формирование новых сосудов завершается просветлением этих первичных отростков, образующих капиллярные петли, и синтезом новой базальной мембраны. Размножение эндотелиальных клеток этих первичных отростков и их миграция приводят к образованию вторичных и последующих поколений сосудистых отростков [21].

Несмотря на то что в процесс образования и роста сосудов вовлечены многие биологически активные молекулы, в качестве ключевого фактора, регулирующего процесс неоангиогенеза, в настоящее время рассматривается эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [22]. Семейство VEGF включает VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и PGLF (фактор роста плаценты). Однако термин VEGF обычно относится к VEGF-A как к первому открытому, наиболее изученному и самому важному в процессе ангиогенеза в организме взрослого человека [23, 24]. VEGF-A, являясь ведущим медиатором ангиогенеза, играет важную роль в патогенезе ряда иммуопосредованных заболеваний, в том числе псориаза [25–27]. VEGF экспрессируется многими типами клеток: моноцитами, макрофагами, кератиноцитами, фибробластами, остеобластами, астроцитами и опухолевыми клетками [28, 29]. Основными индукторами синтеза VEGF являются низкая концентрация кислорода, факторы роста (основной фактор роста фибробластов bFGF, трансформирующий фактор роста-бета TGF- β), провоспалительные цитокины (IL-8, IL-17A, TNF- α), простагландины и гипогликемия [30, 10, 31–33]. Свои биологические функции VEGF проявляет через активацию рецепторов. В семейство рецепторов VEGF входят три вида тирозинкиназных рецепторов – VEGFR-1 (также называемый Flt-1), VEGFR-2 (KDR или flk-1) и VEGFR-3 (flt-4). Помимо вышеописанных рецепторов, VEGF способен связываться с двумя нетирозинкиназными рецепторами – нейропилином-1 (NRP-1) и нейропилином-2 (NRP-2) [34, 35]. VEGFR-1 и –2 в большинстве своем экспрессируются на эндотелии кровеносных сосудов, а также на моноцитах, макрофагах, тромбоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и гемопоэтических стволовых клетках, тогда как экспрессия VEGFR-3 ограничивается лимфатическим эндотелием [36, 37]. Говоря о взаимодействии VEGF с рецепторами нейропилина, необходимо отметить, что NRP-1, действуя как корецептор VEGF-2 (и связываясь с VEGF-A), усиливает функцию VEGF путем усиления миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации [38]. NRP-2 играет роль корецептора VEGF-3 и усиливает передачу сигналов VEGF (VEGF-C), влияя на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [39].

VEGF играет важнейшую роль в формировании сосудистой системы в эмбриогенезе и раннем постнатальном периоде, что подтверждается результатами экспериментальных исследований на животных. Целенаправленное повреждение двух аллелей гена VEGF во время эмбриогенеза или инактивация VEGF в раннем постнатальном периоде приводит к смерти животного; в то же время аналогичные вмешательства у взрослых особей не приводили к заметным аномалиям, оказывая влияние лишь на регенераторную функцию кожи и репродуктивный цикл [40]. Несмотря на то что при взрослении человеческого организма значение VEGF снижается, этот фактор все еще регулирует не только регенеративные процессы организма и репродуктивный цикл, но и опосредует ряд патологических состояний, характеризующихся патологическим ростом сосудов: атеросклероз, язвенная болезнь, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит и др.

VEGF стимулирует ангиогенез через множество путей: стимулирует пролиферацию, миграцию и апоптоз эндотелиоцитов, повышает проницаемость сосудов, увеличивает концентрацию NO посредством стимуляции NO-синтазы, что приводит к расширению сосудов и последующему росту проницаемости сосудов [41–43]. Кроме вышеперечисленных, VEGF обладает рядом других эффектов: через стимуляцию VEGFR-2 способствует образованию лимфатических сосудов, способствует накоплению стволовых гемопоэтических клеток в местах неоангиогенеза у взрослых, снижает выраженность патогенных эффектов липопротеидов низкой плотности на эндотелий сосудов [40, 44–46]. VEGF способен оказывать ряд иммуномодулирующих эффектов, которые реализуются посредством действия на рецепторы VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1, KDR) на гемопоэтических предшественниках и иммунных клетках [47]. Он способен подавлять созревание дендритных клеток, индуцировать накопление миелоидных супрессорных клеток и регуляторных Т-клеток, оказывать прямой ингибирующий эффект на Т-лимфоциты и вызывать атрофию тимуса [48].

Одним из первых исследований, посвященных роли VEGF при псориазе, была работа Detmar и соавт., которые продемонстрировали повышенную плотность атипичных (извитых) кожных капилляров и высокие уровни экспрессии VEGFR-1 и VEGFR-2 у VEGF – трансгенных мышей [49]. Xia и соавт. наблюдали, что избыток VEGF у трансгенных K14-VEGF – мышей вызывал появление псориазоподобных изменений в коже, таких как увеличение и удлинение сосудов в дермальных сосочках, аномальную эпидермальную пролиферацию и дифференцировку с явлениями гиперкератоза и паракератоза, по данным гистологического исследования [50]. В работе было показано, что вышеописанные изменения возникают у мышей старше 5 месяцев, что говорит о необходимости хронической сверхэкспрессии VEGF. После блокады VEGF у мышей с псориазоформными изменениями кожа возвращается в состояние нормы [50]. Позже разными авторами были проведены исследования, демонстрирующие повышенный уровень VEGF по сравнению с контрольной группой в биоптатах кожи, взятых из псориазических бляшек больных псориазом [13, 51, 52]. Данные исследований, посвященных поиску корреляции между уровнями VEGF и индексами BSA и PASI, оказались противоречивыми, значения силы корреляционных связей между этими показателями варьируют от значительной [13] до практически отсутствующей [53]. В то же время Liew и соавт. отмечали повышенные уровни VEGF-C и фактора роста нервов (NGF) в коже, пораженной псориазом, в сравнении с здоровой контрольной группой, что указывает на их синергическое взаимодействие в псориазическом процессе [53]. Moustou и соавт. наблюдали высокие уровни экспрессии VEGF-C и VEGF-D в лимфатических сосудах псориазических бляшек по сравнению с здоровой кожей, а также возвращение их экспрессии к нормальным уровням под действием терапии этанарцептом [54]. Ma и соавт. было доказано, что рецепторы VEGF в коже здоровых людей экспрессируются на кератиноцитах только базального и супрабазального слоев кожи, тогда как в псориазических

бляшках – во всех слоях эпидермиса [55]. Кроме этого, были выявлены гораздо более высокие уровни мРНК и белка VEGFR в пораженных кератиноцитах псориатической бляшки [55, 56]. Эти авторы выдвинули предположение о связи между уровнями экспрессии VEGFR и степенью дифференцировки кератиноцитов, что в дальнейшем было частично подтверждено в исследовании Jiang и соавт., которым удалось продемонстрировать, что избыточная экспрессия VEGFR-2 в эпидермисе псориатической бляшки связана с стимуляцией синтеза кератинов (K) K6, K16, K17, типичных для неполной дифференцировки кератиноцитов, и подавлением кератинов K10 и K1, характерных для полностью дифференцированных клеток кожи [57]. Исследователи обнаружили, что VEGF усиливает экспрессию K6, K16 и K17 в нормальных кератиноцитах эпидермиса через сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3, ERK 1/2 (внеклеточная регулируемая протеинкиназа) и пути p38, а VEGF-индуцированное снижение K1 и K10 связано с активацией пути ERK 1/2 [57].

Результаты ряда клинических исследований демонстрируют наличие взаимосвязи между повышением плазменной концентрации VEGF и степенью тяжести поражения кожи у больных псориазом, а также зависимость сывороточной концентрации VEGF от продолжительности псориатического процесса [58–61]. Flisiak и соавт. наблюдали, что сывороточная концентрация VEGF снижается после успешной местной терапии псориаза, но остается выше, чем у здоровых людей, Andrys и соавт. сообщили о значительном снижении уровней VEGF в плазме после лечения комбинированной терапией UVB (узкополосной ультрафиолет В) и каменноугольной смолой (деготь) [58, 60]. Напротив, Akman и соавт. не нашли статистически значимых отличий в уровнях VEGF плазмы, по сравнению со здоровым контролем, и даже отмечают повышение сывороточных уровней VEGF у больных после терапии узкополосным UVB и Re-PUVA, что, однако, может быть связано с эпидермальной пролиферацией после воздействия UVB и феномена рикошета при применении ретиноидов [61].

В серии генетических исследований было показано, что ген VEGF расположен на шестой хромосоме (6p21.3) рядом с PSORS1, который отвечает за предрасположенность к псориазу, и на основе генотипа можно выделить группы пациентов с низкой и высокой продукцией VEGF. При этом пациенты с высокой продукцией характеризовались более ранним дебютом и тяжелым течением псориаза [15, 62–64]. Не так давно были получены данные о регуляции уровня синтеза и силы эффектов VEGF микро-РНК. Идентифицированы некоторые микро-РНК, потенциально воздействующие на феномен неангиогенеза и продукцию VEGF при псориазе [65–67]. Li и соавт. наблюдали, что экспрессия hif-1L и VEGF-A подавлялась сверхэкспрессией miR-150 и стимулировалась ее ингибированием в клетках HaCaT и hKcs (первичных кератиноцитах взрослого человека) [65]. Xu и соавт. показали, что экспрессия miR 203 способствует синтезу IL17, а экспрессия miR 203 повышает IL-17-зависимую секрецию VEGF [67].

Высокие уровни экспрессии VEGF и его рецепторов были обнаружены в синовиальной ткани больных псори-

атическим артритом, что указывает на роль VEGF в индукции ангиогенеза и проницаемости сосудов [68, 69]. За повышение VEGF в синовиальной ткани ответственны эндотелиальные и синовиальные клетки. Рядом исследований было доказано, что уровни синовиального VEGF могут регулироваться цитокинами, такими как IL-1 и TNF- α , секретируемыми воспалительными клетками и синовиоцитами [69]. В нескольких клинических исследованиях было обнаружено повышение уровня VEGF в крови у больных псориатическим артритом [70, 71]. В работе Przepiera-Będzak и соавт., хотя и не было выявлено различий в плазменной концентрации VEGF между контрольной группой и больными псориатическим артритом, но в группе больных псориатическим артритом были получены данные о существовании корреляционной связи между титрами VEGF в сыворотке крови и уровнем СРБ, значениями функционального индекса BASFI у больных с поражением позвоночника, а также продолжительностью заболевания [72]. Ряд исследований продемонстрировали связь генетического полиморфизма VEGF с риском развития псориаза и псориатического артрита [64, 73]. При этом генетический полиморфизм VEGF имеет отличия при псориатическом и ревматоидном артрите. Так, экспрессия аллеля T VEGF rs3025039, известного как +936 C/T, снижена у пациентов псориатическим артритом по сравнению с контрольной группой [74], но значительно повышена при ревматоидном артрите [75].

По данным исследования Veale и соавт., синтез VEGF может индуцироваться под влиянием повышенных титров TNF- α и IL-1 [76]. В синовиальных фибробластах TNF- α посредством стимуляции пути Toll-подобного рецептора-2 (TLR-2) активирует транслокацию NF- κ B с последующей индукцией экспрессии провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ [69]. Цитокины IL-17 и IL-23 также участвуют в ангиогенезе при псориатическом артрите. Показана их способность усиливать хемотаксис нейтрофилов и миграцию эндотелиальных клеток в воспалительные локусы [69].

Патогенетическая роль гиперэкспрессии VEGF в патогенезе псориаза и псориатического артрита не исчерпывается только влиянием на формирование патологического ангиогенеза и нарушение процесса дифференцировки кератиноцитов. Получены данные о взаимосвязи этого фактора и развитием коморбидных заболеваний, значительно усугубляющих прогноз течения псориатической болезни. В частности, экспрессия VEGF в атеросклеротических бляшках коррелирует с тяжестью течения атеросклеротической болезни, а генотип с высоким уровнем продукции VEGF (+405CC) при псориазе связан с развитием более выраженной хронической сердечной недостаточности у больных с сопутствующими заболеваниями сердца [15]. Можно отметить схожесть и возможную взаимосвязь механизмов участия гиперэкспрессии VEGF в патогенезе псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний. С одной стороны, локальная гипоксия вызывает высвобождение индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1) с дальнейшей экспрессией VEGF, что приводит к образованию новых сосудов, миграции в эндотелий сосудов лимфоцитов и развитию эндотелиальной дисфункции. С другой стороны,

окисленные фосфолипиды, известные как ключевые факторы развития атеросклеротических бляшек, могут усиливать экспрессию VEGF в кератиноцитах, что предполагает их потенциальную роль в развитии псориаза [15].

Учитывая данные о значимой роли ангиогенеза в патогенезе псориаза, довольно актуальным представляется изучение возможности использования блокады VEGF в качестве направления терапии псориаза.

В настоящее время опубликованы отдельные работы, посвященные изучению влияния на ангиогенез и уровень VEGF-препаратов, применяемых в системной терапии псориаза. Так, была продемонстрирована способность циклоспорина А к снижению миграции первичных эндотелиальных клеток в псориазные бляшки, метотрексата, ацитретина и ингибиторов ФНО- α – к снижению экспрессии VEGF и уровня перфузии крови в зоне активного псориазного процесса [5, 45].

Следует отметить, что ингибиторы VEGF в настоящее время уже применяются для лечения офтальмологических заболеваний и злокачественных новообразований. При этом используются три разных механизма воздействия на сигнальную систему VEGF/VEGFR: прямое ингибирование VEGF с помощью моноклональных антител (бевацизумаб и ранибизумаб), ингибирование тирозинкиназ рецепторов VEGF (сорафениб, сунитиниб) и путь предотвращения связывания VEGF с его рецептором (афлибирцепт). В ряде публикаций описаны единичные клинические случаи исчезновения псориаза после терапии анти-VEGF. Akman и соавт. сообщили о полной ремиссии псориаза после лечения моноклональными антителами против VEGF (бевацизумаб) у 60-летнего мужчины с метастатическим раком толстой кишки и длительным тяжелым псориазом [77]. Позже Datta-Mitra и соавт. представили клинический случай полной ремиссии псориаза и псориазного артрита у 65-летнего пациента мужского пола с метастатической почечно-клеточной карциномой, получавшего бевацизумаб [78]. Когда у наблюдаемого пациента терапию бевацизумабом пришлось отменить из-за протеинурии, отмечалось обострение псориаза и псориазного артрита, а через 3 месяца, после возобновления терапии бевацизумаба, была вновь достигнута полная ремиссия псориаза [78]. В ряде исследований были получены данные о клиническом улучшении и ремиссии псориазного артрита у пациентов, принимавших анти-VEGF – терапию по другим показаниям [79, 80].

Таким образом, патогенез псориаза и псориазного артрита связан с формированием и развитием патологического ангиогенеза, который может являться фактором, обуславливающим тяжелое прогрессирующее течение этих заболеваний и рефрактерность к системной терапии, и рассматриваться в качестве перспективной терапевтической мишени.

Список литературы / References

1. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориазного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (6): 722–726. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-722-726>
2. Kubanov A. A., Karamova A. E., Aramonova O. G. New possibilities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Scientific and practical rheumatology. 2018; 56 (6): 722–726. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-722-726>

2. Коротаева Т. В. Ангиогенез при псориазе и псориазическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Современная ревматология. 2014; 8 (2): 71–75. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-71-75>
3. T. V. Korotaeva Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: cellular and humoral mechanisms, role in pathogenesis and search for promising targets for therapy. Modern rheumatology. 2014; 8 (2): 71–75. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-71-75>
4. Weigle N., McBane S. Psoriasis. Am Fam Physician. 2013; 87 (9): 626–633.
5. Kimball A. B., Leonardi C., Stahle M., et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). Br J Dermatol. 2014; 171 (1): 137–147. <https://doi.org/10.1111/bjd.13013>
6. Elder J. T. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. J Invest Dermatol Symp Proc. 2018 Dec; 19 (2): S77–S78. <https://doi.org/10.1016/j.jisip.2018.09.005>
7. Gudjonsson J. E. et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. Br. J. Dermatol. 2003; 148: 233–235. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x>
8. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 2526. <https://doi.org/10.3390/ijms18122526>
9. Morizane S., Gallo R. L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J. Dermatol. 2012; 39: 225–30. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x>
10. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B. et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR 9 ligands. J. Invest. Dermatol. 2012; 132: 135–43. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.259>
11. Heidenreich R., Röcken M., Ghoesseli K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. International Journal of Experimental Pathology, International Journal of Experimental Pathology. 2009; 90: 232–248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00669.x>
12. Wang X., Sun X., Qu X. et al. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. Clin Exp Dermatol. 2018 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/ced.13720>
13. Kaliyadan F. The dermatoscopic auspitz sign. Indian Dermatol. Online J. 2018; 9: 290–291. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_309_17
14. Sankar L., Arumugam D., Boj S., et al. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. J Clin Diagn Res. 2017; 11 (3): EC 23–EC 27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23039.9525>
15. Namiecińska M., Marciniak K., Nowak J. Z. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor. Postępy Hig Med Dosw (Online). 2005; 59: 573–583.
16. Malecic N., Young H. S. Excessive angiogenesis associated with psoriasis as a cause for cardiovascular ischaemia. Exp Dermatol. 2017; 26 (4): 299–304. <https://doi.org/10.1111/exd.13310>
17. Holubar K., Fatović-Ferencić S. Papillary tip bleeding or the Auspitz phenomenon: A hero wrongly credited and a misnomer resolved. Journal of the American Academy of Dermatology. 48: 263–4. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.89>
18. Veale D., Yanni G., Rogers S., L. et al. Reduced synovial membrane macrophage numbers, elam-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1993; Vol. 36, No. 7, pp. 893–900. <https://doi.org/10.1002/art.1780360705>
19. Reece R. J., Canete J. D., Parsons W. J. et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1999; Vol. 42, No. 7, pp. 1481–1484. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1481::AID-ANR23>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1481::AID-ANR23>3.0.CO;2-E)
20. Pepper M. S. Manipulating angiogenesis: from basic science to the bedside. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997; Vol. 17, No. 4, pp. 605–619. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.4.605>
21. O'Reilly M. S., Boehm T., Shing Y. et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell. 1997; Vol. 88, No. 2, pp. 277–285. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81848-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81848-6)
22. W. Risau. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997; Vol. 386, No. 6626, pp. 671–674.
23. Gerkowicz A., Socha M., Pietrzak A., et al. The role of VEGF in psoriasis: an update. Acta Angiologica 2018; 24 (4): 134–140. <https://doi.org/10.5603/AA.2018.0019>
24. Tomanek R. J., Holfield J. S., Reiter R. S. et al. Role of VEGF family members and receptors in coronary vessel formation. Dev. Dyn. 2002; 225: 233–240. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10158>
25. Melincovici C. S., Boşca A. B., Şuşman S., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018; 59 (2): 455–467.
26. Kim, J., Kong, J. S., Lee, S. et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis. Exp Mol Med 2020. 52: 843–853. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0443-8>
27. Young H. S., Kamaly-Asl I. D., et al. Genetic interaction between placenta growth factor (PGF) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology. 2019; 45 (3). <https://doi.org/10.1111/ced.14102>
28. Xu M., Hua Y., Qi Y., Meng G., Yang S. Exogenous hydrogen sulphide supplement accelerates skin wound healing via oxidative stress inhibition and vascular endothelial growth factor enhancement. Exp Dermatol. 2019; 28 (7): 776–785. <https://doi.org/10.1111/exd.13930>
29. Delmar M. The role of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis. J Dermatol Sci. 2000; 24 Suppl 1: S78–S84. [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(00\)00145-6](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(00)00145-6)
30. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology. 2005; 69 Suppl 3: 4–10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
31. Carmeliet P., Jain R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature. 2011; 473 (7347): 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
32. Honorati M. C., Cattini L., Facchini A. L. IL-17, IL-1beta and TNF-alpha stimulate VEGF production by dedifferentiated chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12(9): 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.05.009>
33. Hori R., Nakagawa T., Yamamoto N. et al. Role of prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 in autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor in the inner ear. BMC Neurosci. 2010; 11: 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-35>

33. Yamazaki Y., Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers*. 2006; 10 (4): 515–527. <https://doi.org/10.1007/s10300-006-9027-3>
34. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2006; 39 (5): 469–478. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2006.39.5.469>
35. Neufeld G., Cohen T., Shraga N., Lange T., Kessler O., Herzog Y. The neuropilins: multifunctional semaphorin and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12 (1): 13–19. [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(01\)00140-2](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(01)00140-2)
36. Marina M.E., Roman I.L., Constantin A.M., et al. VEGF involvement in psoriasis. *Clujul Med*. 2015; 88 (3): 247–252. <https://doi.org/10.15386/cjmed-494>
37. Veikkola T., Karkkainen M., Claesson-Welsh L., et al. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*. 2000; 60 (2): 203–212.
38. Herzog B., Pellet-Many C., Britton G., et al. VEGF binding to NRP1 is essential for VEGF stimulation of endothelial cell migration, complex formation between NRP1 and VEGFR2, and signaling via FAK Tyr407 phosphorylation. *Mol Biol Cell*. 2011; 22 (15): 2766–2776. <https://doi.org/10.1091/mmbc.E09-12-1061>
39. Parker M.W., Linkugel A.D., Goel H.L., et al. Structural basis for VEGF-C binding to neuropilin-2 and sequestration by a soluble splice form. *Structure*. 2015; 23 (4): 677–687. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.01.018>
40. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29 (6): 789–791. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179663>
41. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? *Nat Med*. 2000; 6 (10): 1102–1103. <https://doi.org/10.1038/80430>
42. Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V., et al. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol*. 2005; 169 (4): 681–691. <https://doi.org/10.1083/jcb.200409115>
43. Baek J., Jang J.E., Kang C.M., et al. Hypoxia-induced VEGF enhances tumor survivability via suppression of serum deprivation-induced apoptosis. *Oncogene*. 2000; 19, 4621–4631. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203814>
44. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9 (6): 669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
45. Kuzuya M., Ramos M.A., Kanda S., et al. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21 (5): 765–770. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.5.765>
46. Tammela T., Enholm B., Alitalo K., Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005; 65 (3): 550–563. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.12.002>
47. Yang J., Yan J., Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. *Front Immunol*. 2018; Vol. 9, p. 978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00978>
48. Voron T., Marcheteau E., Pénat S., Colussi O., Tartour E., Taieb J., Terme M. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol*. 2014; Vol. 4, p. 70. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00070>
49. Detmar M., Brown L.F., Schön M.P., et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00262.x>
50. Xia Y.P., Li B., Hylton D., et al. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003; 102 (1): 161–168. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-12-3793>
51. Simonetti O., Lucarini G., Goteri G., et al. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006; 19 (4): 751–760. <https://doi.org/10.1177/039463200601900405>
52. Rashed H., El-Bary E.A. Immunohistochemical evaluation of VEGF, surviving, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. *Egyptian Journal of Pathology*. 2012; 32 (1): 91–98. <https://doi.org/10.1097/01.xej.0000417556.36570.93>
53. Liew S.C., Das-Gupta E., Chakravarthy S., et al. Differential expression of the angiogenesis growth factors in psoriasis vulgaris. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 201. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-201>
54. Moustou A.E., Alexandrou P., Stratigos A.J., et al. Expression of lymphatic markers and lymphatic growth factors in psoriasis before and after anti-TNF treatment. *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (6): 891–897. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143210>
55. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., et al. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRP) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med*. 2006; 12 (7–8): 127–136. <https://doi.org/10.1021/19/2006-00024>
56. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF. *J Cell Mol Med*. 2008; 12 (2): 649–660. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00112.x>
57. Jiang M., Li B., Zhang J., et al. Vascular endothelial growth factor driving aberrant keratin expression pattern contributes to the pathogenesis of psoriasis. *Exp Cell Res*. 2017; 360 (2): 310–319. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.09.021>
58. Flisiak I., Zaniewski P., Rogalska M., et al. Effect of psoriasis activity on VEGF and its soluble receptors concentrations in serum and plaque scales. *Cytokine*. 2010; 52 (3): 225–229. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.09.012>
59. 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. <https://doi.org/10.1002/jcla.21717>
60. Andrys C., Borska L., Pohl D., et al. Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy. *Arch Dermatol Res*. 2007; 298 (10): 479–483. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0723-8>
61. Akman A., Dicle O., Yilmaz F., et al. Discrepant levels of vascular endothelial growth factor in psoriasis patients treated with PUVA, Re-PUVA and narrow-band UVB. *Photodermatol Photo-immunol Photomed*. 2008; 24 (3): 123–127. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00349.x>
62. Sudhesan A., Rajappa M., Chandrashekar L., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum Immunol*. 2017; 78 (10): 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.08.004>
63. Young H.S., Summers A.M., Read I.R., et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006; 126 (2): 453–459. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700096>
64. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M., et al. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol*. 2004; 122 (1): 209–215. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2003.22107.x>
65. Li Y., Su J., Li F., et al. miR-150 regulates human keratinocyte proliferation in hypoxic conditions through targeting HIF-1 α and VEGFA: Implications for psoriasis treatment. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0175459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175459>
66. Zheng Y.Z., Chen C.F., Jia L.Y., et al. Correlation between microRNA-143 in peripheral blood mononuclear cells and disease severity in patients with psoriasis vulgaris. *Oncotarget*. 2017; 8 (31): 51288–51295. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17260>
67. Xu Y., Ji Y., Lan X., et al. miR203 contributes to IL17-induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes. *Mol Med Rep*. 2017; 16 (6): 8989–8996. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7759>
68. Fearon U., Reece R., Smith J., et al. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; Vol. 878, pp. 619–621. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07743.x>
69. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013; 2013: 630620. <https://doi.org/10.1155/2013/630620>
70. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P., et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2055–2064. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2)
71. Ballara S.C., Miotto J.M., Paleolog E.M. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders. *Int J Exp Pathol*. 1999; 80 (5): 235–250. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.1999.00129.x>
72. Przepiera-Bedzak H., Fischer K., Brzoso M. Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123 (6): 297–302. <https://doi.org/10.20452/pamw.1772>
73. Barile S., Medda E., Nisticò L., et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Exp Dermatol*. 2006; 15 (5): 368–376. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2006.00416.x>
74. Buft C., Lim S., Greenwood C., Rahman P. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007; 8: 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-1>
75. Han S.W., Kim G.W., Seo J.S., et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; Vol. 43, No. 9, pp. 1173–1177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281>
76. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 Suppl 2 (Suppl 2): ii26–ii29. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.031740>
77. Akman A., Yilmaz E., Mutlu H., et al. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34 (5): e202–e204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02991.x>
78. Datta-Mitra A., Riar N.K., Raychaudhuri S.P. Remission of psoriasis and psoriatic arthritis during bevacizumab therapy for renal cell cancer. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov; 59 (6): 632. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.143574>
79. Belasco J., Wei N. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? *Rheumatol Ther*. 2019; 6 (3): 305–315. <https://doi.org/10.1007/s40744-019-0159-1>
80. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. Anti-angiogenic effects of biotechnological therapies in rheumatic diseases. *Biologics*. 2017; 11: 123–128. <https://doi.org/10.2147/BTT.S143674>

Статья поступила / Received 11.11.21

Получена после рецензирования / Revised 18.11.21

Принята к публикации / Accepted 18.11.21

Сведения об авторах

Приюто Ольга Александровна, д.м.н., проф., главный внештатный специалист-дерматовенеролог Минздрава Республики Крым, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0001-6515-1924

Петров Алексей Андреевич, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4533-2415

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

Автор для переписки: Петров Алексей Андреевич. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

Для цитирования: Приуто О.А., Петров А.А. Патологический ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: патогенетическое значение и терапевтические перспективы. *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 58–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-58-63>

About authors

Prutlo Olga A., DMSci (habil.), professor, chief freelance specialist-dermatovenerologist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea, head of Dermatovenerology and Cosmetology Dept. ORCID: 0000-0001-6515-1924

Petrov Aleksey A., post-graduate student of Dept of Dermatovenerology and Cosmetology. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4533-2415

Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Crimea, Russia

Corresponding author: Petrov Aleksey A. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

For citation: Prutlo O.A., Petrov A.A. Psoriasis and pathological angiogenesis: pathogenetic significance and therapeutic perspectives. *Medical alphabet*. 2021; (33): 58–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-58-63>