

УДК 616.72-002.77+616.5-002.525.2]-091.818

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-11>

## Тромбоцит-ассоциированный нетоз в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

Ж. В. Зубкова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить возможность использования параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для мониторинга активности воспаления при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ).

**Материалы и методы.** Обследовано 50 пациентов с РА и 29 пациентов с СКВ в динамике заболевания. Проведена оценка параметров раннего и позднего тромбоцит-ассоциированного нетоза в аутологических смешанных культурах, содержащих лейкоцитарную суспензию и интактные и стимулированные АДФ тромбоциты.

**Результаты.** У пациентов с РА и СКВ в стадии обострения повышены показатели тромбоцит-ассоциированного нетоза относительно аналогичных показателей у здоровых лиц ( $p = 0,00001-0,001$ ). В период клинической ремиссии параметры нетоза снижались в сравнении со стадией обострения (NET-P<sub>cr</sub>:  $p = 0,017-0,04$ ), в ряде случаев достигая контрольных значений. На основании регрессионного анализа определены пороговые значения параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для оценки активности воспалительного процесса у пациентов с РА и СКВ.

**Заключение.** Параметры тромбоцит-ассоциированного нетоза являются информативными лабораторными маркерами активности воспалительного процесса у пациентов с РА и СКВ.

**Ключевые слова:** тромбоцит-ассоциированный нетоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Зубкова ЖВ. Тромбоцит-ассоциированный нетоз в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(4):87–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-11>

---

## Platelet-associated NETosis in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

Zhanna V. Zubkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Abstract

**Objective.** To assess the possibility of using platelet-associated NETosis parameters to monitor inflammatory activity in rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE).

**Materials and methods.** 50 patients with RA and 29 patients with SLE were examined. The parameters of early and late platelet-associated NETosis were assessed in autologous mixed cultures containing a leukocyte suspension and intact and ADP-stimulated platelets.

**Results.** In patients with RA and SLE in the acute stage, rates of platelet-associated NETosis were increased compared to healthy individuals ( $p = 0,00001-0,001$ ). During the period of clinical remission, NETosis parameters decreased in comparison with the exacerbation stage (NET-Pst:  $p=0,017-0,04$ ), in some cases reaching control values. Based on regression analysis, threshold values for platelet-associated NETosis parameters were determined to assess the activity of the inflammatory process in patients with RA and SLE.

**Conclusion.** Parameters of platelet-associated NETosis are informative laboratory markers of the inflammatory process in patients with RA and SLE.

**Keywords:** platelet-associated NETosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus

**Conflict of interests.** Author declares no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Zubkova ZhV. Platelet-associated NETosis in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(4):87–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-11>

## Введение

Ревматоидный артрит и системная красная волчанка характеризуются хроническим течением с чередованием стадий обострения и ремиссии. В клинической практике существенной проблемой для этих заболеваний является объективная оценка стадии воспалительного процесса (обострение/ремиссия) [1]. В настоящее время для этого используются клинические признаки (наличие и степень выраженности кожных, суставных, сосудистых, неврологических проявлений, а также общая оценка пациентами состояния здоровья по аналоговым шкалам) и общепринятые маркеры активности воспалительного процесса (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ)) [1, 2]. Однако применение клинических симптомов для мониторинга воспаления достаточно субъективно, а используемые лабораторные параметры зачастую имеют слабую выраженность изменений [3]. В связи с этим поиск новых лабораторных тестов, обладающих хорошими диагностическими характеристиками, представляет актуальное направление в научно-практических исследованиях.

Известно, что в многообразии патогенетических механизмов, лежащих в основе данных заболеваний, важная роль принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. Особое значение отводится их способности к образованию нейтрофилами внеклеточных сетей. Активация нетоза и нарушение клиренса NETs продемонстрировано при многих аутоиммунных заболеваниях, в том числе при РА и СКВ. При этом подчеркивается, что нейтрофильные сети могут инициировать и поддерживать воспалительный процесс, способствовать развитию аутоиммунизации [4].

Одним из факторов, оказывающих влияние на процесс нетоза, являются тромбоциты [5, 6]. Тромбоцит-ассоциированный нетоз при аутоиммунных заболеваниях связывают с развитием осложнений, таких как сердечно-сосудистая патология, волчаночный нефрит, прогрессирование воспаления суставов и др. [7, 8]. В свою очередь, компоненты нейтрофильных ловушек (гистоновые белки, ДНК и др.) способны активировать тромбоциты, приводя к развитию феномена, получившего название иммунотромбоз [9].

## Цель исследования

Оценить возможность использования параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для мониторинга активности воспаления при РА и СКВ.

## Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов (25 — серопозитивных и 25 — серонегативных

по общему ревматоидному фактору) с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.) в возрасте 44 (38; 48) года, среди них 42 женщины и 8 мужчин. Степень активности РА согласно индексу DAS28 квалифицировалась как низкая у 14 (28 %) пациентов, умеренная — у 22 (44 %), высокая — у 14 (28 %) человек. Также в исследование включены 29 пациентов с системной красной волчанкой (28 женщин и 1 мужчина) в возрасте 30 (27; 40) лет. Диагноз был установлен на основании классификационных диагностических критериев (ACR, 1997). Длительность анамнеза варьировала от 3 месяцев до 25 лет. Клиническая активность оценивалась в баллах по индексам SLEDAI2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, 1992). Минимальная степень активности определена у 12 (41 %), умеренная — у 10 (34 %) и высокая — у 7 (25 %) обследованных.

Все пациенты проходили лечение в ревматологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» и были обследованы в день поступления на стационарное лечение. Повторное исследование проводилось по достижении пациентами клинического улучшения (26 пациентов — с РА; 15 пациентов — с СКВ) накануне выписки из стационара. В исследование не включались лица, имеющие ВИЧ-инфекцию, первичный иммунодефицит, злокачественные новообразования, острые инфекционно-воспалительные заболевания, сахарный диабет.

Определение параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза проводили в аутологических смешанных культурах, включавших равные объемы лейкоцитарной суспензии (концентрация —  $5 \times 10^6$  клеток/мл) и плазмы, содержащей тромбоциты в концентрации  $200 \times 10^9$  клеток/л [10]. Исследовали базальный тромбоцит-ассоциированный нетоз в культурах, содержащих лейкоциты и интактные тромбоциты (NET- $P_{\text{баз}}$ ) и стимулированный тромбоцит-ассоциированный нетоз, при совместном культивировании лейкоцитов и тромбоцитов, стимулированных АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл раствор (NET- $P_{\text{ст}}$ ). Подготовленные культуры инкубировали в течение 30 минут (ранний нетоз) или 150 минут (поздний нетоз) при 37 °С. Далее изготавливали мазки, окрашивали по Романовскому – Гимзе и микроскопировали. Подсчет NET осуществляли на 200 сосчитанных нейтрофилов, результат выражали в процентах.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: W-критерия Вилкоксона, критерия U Манна – Уитни. Прогностическую значимость изучаемых параметров выявляли методом логистического регрессион-

ного анализа, для оценки клинической информативности теста и выбора пороговых значений проводили ROC-анализ. Результат выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25 %; 75 %). Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На момент выписки из стационара у обследованных пациентов наблюдалось уменьшение клинических проявлений заболевания. У пациентов с РА уменьшились припухлость, болезненность, скованность в суставах. У пациентов с СКВ снизились кожные, суставные, неврологические и другие проявления. При этом следует

отметить, что лабораторный показатель активности воспалительного процесса (СОЭ) на момент госпитализации был повышен только у 29 (58 %) пациентов с РА и у 11 (38 %) пациентов с СКВ (31 (23; 42) и 27 (24; 36) мм/ч соответственно). На момент выписки положительной динамики СОЭ у пациентов с РА и СКВ не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Уровень СРБ при поступлении в стационар имел повышенные значения только у 50 % пациентов, при этом его снижение на момент выписки имело слабовыраженный характер.

Результаты оценки параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза представлены в таблице 1.

Таблица 1. Тромбоцит-ассоциированный нетоз у пациентов с РА и СКВ  
Table 1. Platelet-associated NETosis in patients with RA and SLE

Тест-система		Контрольная группа	Пациенты с РА		Пациенты с СКВ	
			стадия обострения	клиническая ремиссия	стадия обострения	клиническая ремиссия
NET-P <sub>баз</sub> , %	ранний нетоз	2 (1; 3)	3 (2; 4)*	2 (1; 3)**	5 (2,5; 7,5)*	2 (1; 3)
	поздний нетоз	4 (2; 5)	6 (4; 10)*	4 (3; 7)	8,5 (5; 12)*	5 (3; 6)
NET-P <sub>ст</sub> , %	ранний нетоз	2 (2; 4)	3 (2; 6,5)*	3 (2; 4)**	7,5 (6; 10)*	4 (2; 5)**
	поздний нетоз	3 (2; 5)	10,5 (4; 15)*	4,5 (3; 8)*/**	10 (8,5; 14,5)*	7 (3; 8) */**

\*Различия значимы относительно контрольной группы ( $p \leq 0,05$ ; U-критерий Манна – Уитни).

\*\*Различия значимы в сравнении с пациентами в стадии обострения ( $p \leq 0,05$ ; W-критерий Вилкоксона).

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %).

Как следует из данных таблицы 1, у пациентов с РА в стадии обострения заболевания повышены показатели раннего и позднего тромбоцит-ассоциированного нетоза в базальном (NET-P<sub>баз</sub>:  $p = 0,001$  и  $p = 0,00009$  соответственно) и стимулированном (NET-P<sub>ст</sub>:  $p = 0,00003$  и  $p = 0,00001$  соответственно) тестах в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе. Аналогичная картина (активация базального и стимулированного нетоза) отмечалась у пациентов с СКВ ( $p \leq 0,0001$ ). Одновременная оценка нетоза при краткосрочной и длительной инкубации позволила нам оценить значения раннего («витального», кислород-независимого) и позднего («суицидального», кислород-зависимого) нетоза [6]. Исследования показали, что у пациентов с РА и СКВ вектор изменения этих параметров имел одинаправленный характер.

По достижении клинической ремиссии у пациентов с РА наблюдалось снижение показателей раннего нетоза как в базальном ( $p = 0,004$ ), так и в стимулированном ( $p = 0,017$ ) тестах в сравнении с периодом обострения. При этом количество нейтрофильных сетей достигало зна-

чений контрольной группы. Показатели позднего нетоза снижались только в стимулированном тесте (NET-P<sub>ст</sub>:  $p = 0,025$ ), однако количество NETs оставалось выше уровня здоровых лиц ( $p = 0,046$ ).

У пациентов с СКВ уровень NETs при оценке тромбоцит-ассоциированного нетоза в период клинического улучшения был значимо ниже в тестах P-NET<sub>ст</sub> в сравнении со стадией обострения ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,04$  для раннего и позднего нетоза соответственно), но только показатели раннего нетоза снижались до контрольных значений.

Таким образом, показатели тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с РА и СКВ существенно изменялись в зависимости от активности заболевания. Основываясь на этом, мы оценили возможность их использования в качестве диагностических показателей с помощью метода логистической регрессии. В качестве независимых переменных использовали показатели тромбоцит-ассоциированного нетоза (NET-P<sub>баз</sub>: ранний и поздний нетоз и NET-P<sub>ст</sub>: ранний и поздний нетоз), в качестве зависимых переменных — активность воспалительного процесса

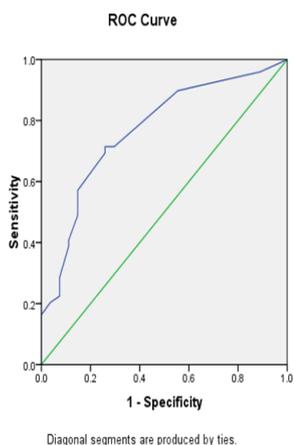
(обострение / клиническая ремиссия). Данные регрессионного анализа параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с РА в зависимости от активности воспаления представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения параметров логистической регрессии у пациентов с РА  
Table 2. Values of the logistic regression parameters in patients with RA

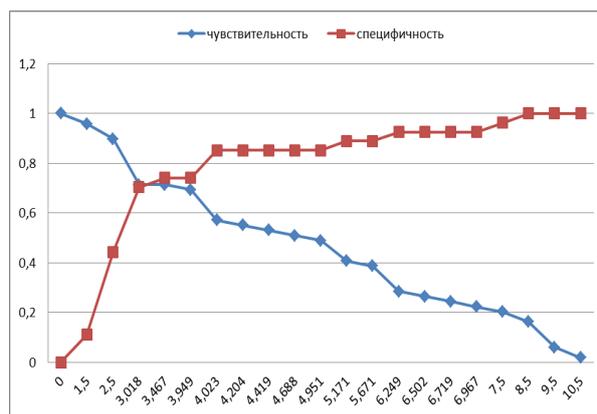
Показатель	AUC	Доверительный интервал		Чувствительность	Специфичность
		ДИ -95 %	ДИ +95 %		
NET-P <sub>CT</sub> (ран.)	0,77	0,66	0,88	71,6 %	70,4 %
NET-P <sub>CT</sub> (позд.)	0,79	0,68	0,90	75,5 %	74,1 %

На основании проведенного анализа установлено, что наибольшую диагностическую значимость для оценки воспалительного процесса при РА имеют показатели стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза. Для каждого показателя с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения (рисунок 1).

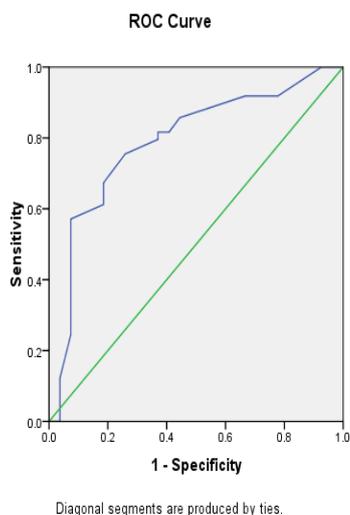
ROC-кривая для NET-P<sub>CT</sub> (ран.)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью



ROC-кривая для NET-P<sub>CT</sub> (позд.)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью

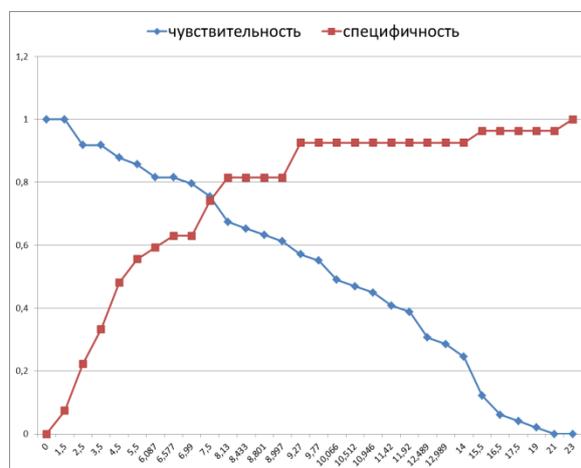


Рисунок 1. ROC-анализ показателей тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с РА  
Figure 1. ROC analysis of parameters of platelet-associated NETosis in patients with RA

На рисунке 1 видно, что оптимальные пороговые значения составили: для NET-P<sub>ст</sub> (ранний) — 3,0 %, для NET-P<sub>ст</sub> (поздний) — 7,5 %. Таким образом, значения параметров NET-P<sub>ст</sub> (ранний) < 3 % и NET-P<sub>ст</sub> (поздний) < 7,5 % у пациентов с РА свидетельствуют о наступлении ремиссии. Данная модель обладает специ-

фичностью — 87,8 % и чувствительностью — 63,0 %. При этом диагностическая эффективность составляет 78,9 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составляет 73,9 и 81,1 % соответственно.

Результаты регрессионного анализа у пациентов с СКВ представлены в таблице 3.

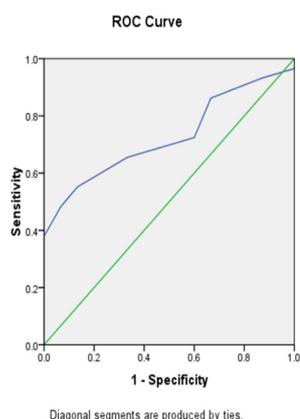
Таблица 3. Значения параметров логистической регрессии у пациентов с СКВ  
Table 3. Values of the logistic regression parameters in patients with SLE

Показатель	AUC	Доверительный интервал		Чувствительность	Специфичность
		ДИ -95 %	ДИ +95 %		
NET-P <sub>баз</sub> (позд.)	0,73	0,58	0,87	65,5 %	66,7 %
NET-P <sub>ст</sub> (ран.)	0,79	0,64	0,94	86,2 %	73,3 %

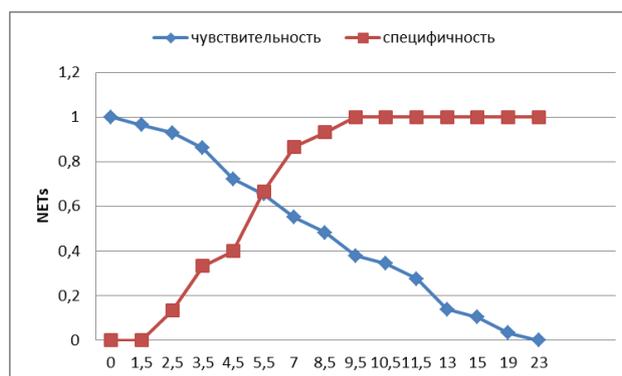
При проведении анализа установлено, что наибольший вклад в оценку активности воспалительного процесса у пациентов с СКВ вносят показатели нетоза NET-P<sub>баз</sub> (поздний) и NET-P<sub>ст</sub>

(ранний). В связи с этим далее нами была проведена оценка диагностических характеристик наиболее значимых тестов с помощью ROC-анализа (рисунок 2).

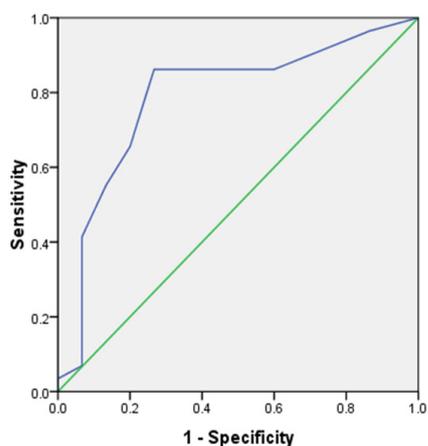
ROC-кривая для NET-P<sub>баз</sub> (поздний)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью



ROC-кривая для NET-P<sub>ст</sub> (ранний)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью

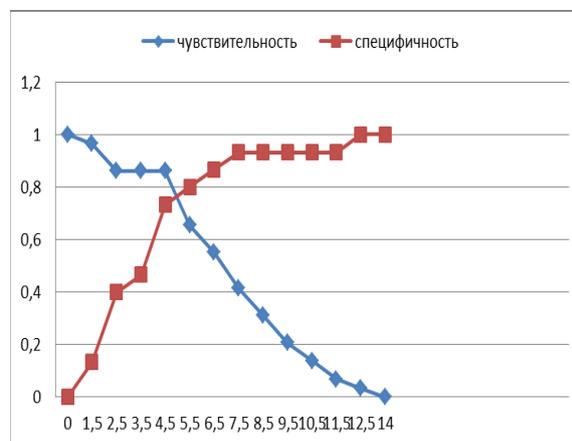


Рисунок 2. ROC-анализ показателей тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с СКВ  
Figure 2. ROC analysis of parameters of platelet-associated NETosis in patients with SLE

На основании проведенного анализа были определены пороговые значения для показателей тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с СКВ: NET-P<sub>баз</sub> (поздний) — 5,5 % и NET-P<sub>ст</sub> (ранний) — 4,5 %. Таким образом, значения параметров NET-P<sub>баз</sub> (поздний) < 5,5 % и NET-P<sub>ст</sub> (ранний) < 4,5 % свидетельствуют об отсутствии активного воспаления при СКВ. Диагностическая эффективность модели составляет 84,1 %, чувствительность и специфичность — 66,7 и 93,1 % соответственно. При этом положительная прогностическая ценность данной модели находится в пределах 83,3 %, отрицательная — 84,4 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для мониторинга активности воспалительного процесса у пациентов с РА и СКВ.

## Заключение

1. У пациентов с РА и СКВ в стадии обострения заболевания параметры базального и стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза (NET-P<sub>баз</sub> и NET-P<sub>ст</sub>) повышены в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,00001-0,001$ ).

2. В стадии клинической ремиссии у пациентов с РА и СКВ установлено снижение параметров стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза относительно периода обострения (NET-P<sub>ст</sub>;  $p = 0,017-0,04$ ).

3. Показатели стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза (NET-P<sub>ст</sub>) являются информативными лабораторными критериями для наступления ремиссии у пациентов с РА. Оптимальные пороговые значения составили: для NET-P<sub>ст</sub> (ранний) — 3,0 %, для NET-P<sub>ст</sub> (поздний) — 7,5 % (специфичность — 87,8 %; чувствительность — 63,0%; диагностическая эффективность — 78,9 %).

4. У пациентов с СКВ в качестве информативных лабораторных критериев активности воспалительного процесса наибольшее диагностическое значение имеют NET-P<sub>баз</sub> (поздний) и NET-P<sub>ст</sub> (ранний). Оптимальные пороговые значения составили: NET-P<sub>баз</sub> (поздний) < 5,5 % и NET-P<sub>ст</sub> (ранний) < 4,5 % (чувствительность и специфичность — 66,7 и 93,1 % соответственно; диагностическая эффективность — 84,1 %).

## Список литературы / References

1. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):331-335.

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>

Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331-335. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>

2. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Лиля А.М. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. *Доктор.Ру*. 2021;20(7):40-50.

DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50>

Panafidina TA, Popkova TV, Aseeva EA, Lila AM. A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Doctor.Ru*. 2021;20(7):40-50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50>

3. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271.

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>

Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>

4. Kaplan MJ Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013 2013, 15:219.

DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4325>

5. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якусени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):9-20.

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>

Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of

immune reactions. *Medical Immunology*. 2019;21(1):9-20. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>

6. Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2015;14(7):633-640.

7. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605-614.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>

8. O'Neil LJ, Kaplan MJ, Carmona-Rivera C. The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in vascular damage in systemic lupus erythematosus. *J Clin Med*. 2019;8:1325.

9. Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Савочкина А.Ю. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите. *Вестник РАМН*. 2010;(4):26-30.

Dolgushin II, Shishkova YuS, Savochkina AYU. Technologies for determining and the role of neutrophil extracellular traps in antimicrobial protection. *Vestnik RAMS*. 2010;(4):26-30. (in Russ.).

10. Зубкова Ж.В. Метод оценки влияния тромбоцитов на формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей. В: Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых; 2016, 28 апреля; Гомель. Гомель: ГомГМУ; 2016. С. 269-271. [дата обращения 2023 октябрь 18]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/10302>

Zubkova ZhV. Method for assessing the influence of platelets on the formation neutrophil extracellular traps. In: Problems and prospects for the development of modern medicine: a collection of scientific articles of the VIII Republican Scientific and Practical Conference with the international participation of students and young scientists; 2016, April 28; Gomel. Gomel: GomSMU; 2016. pp. 269-271. [date of access 2023 October 18]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/10302>

**Информация об авторе / Information about the author**

**Зубкова Жанна Васильевна**, старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-3856>

e-mail: [janys@yandex.ru](mailto:janys@yandex.ru)

**Zhanna V. Zubkova**, Senior Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-3856>

e-mail: [janys@yandex.ru](mailto:janys@yandex.ru)

**Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

**Зубкова Жанна Васильевна**

e-mail: [janys@yandex.ru](mailto:janys@yandex.ru)

**Zhanna V. Zubkova**

e-mail: [janys@yandex.ru](mailto:janys@yandex.ru)

*Поступила в редакцию / Received 30.10.2023*

*Поступила после рецензирования / Accepted 08.11.2023*

*Принята к публикации / Revised 27.11.2023*