

УДК 616.72-002-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-187-196>

Роль медиаторов в формировании ведущих патологических процессов при псориатическом артрите

Погонченкова Д.А., Четверня Л.В., Васильева О.А., Кононова Т.Е., Полетика В.С.,
Абрамов В.К., Чумакова С.П., Елисеева Л.В., Уразова О.И.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В лекции проанализированы результаты исследований, касающихся роли гуморальных и клеточных медиаторов, их взаимодействия, а также дисбаланса ангиогенных факторов при псориатическом артрите. Информация структурирована в соответствии с выделением ведущих типовых патологических процессов: воспаления и нарушений микроциркуляции, формирующихся за счет активации белковых каскадов и взаимодействия молекулярных провоспалительных медиаторов и ангиогенных факторов. Известно, что клинические фенотипы псориатического артрита многообразны. Глубокое понимание патогенеза и динамики изменений в преобладании одного патологического процесса над другим может стать основой для разработки персонализированного патогенетически обоснованного терапевтического подхода с минимизацией ятрогенных осложнений и экономических издержек, а также внедрения современных диагностических методов для верификации, дифференциации и мониторинга активности псориатического артрита с целью своевременной коррекции медикаментозной стратегии.

Ключевые слова: псориатический артрит, воспаление, микроциркуляция, гуморальные медиаторы, С-реактивный белок, система комплемента, брадикинин, эйкозаноиды, цитокины, ангиогенные факторы

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Погонченкова Д.А., Четверня Л.В., Васильева О.А., Кононова Т.Е., Полетика В.С., Абрамов В.К., Чумакова С.П., Елисеева Л.В., Уразова О.И. Роль медиаторов в формировании ведущих патологических процессов при псориатическом артрите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):187–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-187-196>.

The role of mediators in the formation of leading pathological processes in psoriatic arthritis

Pogonchenkova D.A., Chetvernya L.V., Vasilyeva O.A., Kononova T.E., Poletika V.S.,
Abramov V.K., Chumakova S.P., Eliseeva L.V., Urazova O.I.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The lecture analyzes the results of research on the role of humoral and cellular mediators, their interaction, as well as the imbalance of angiogenic factors in psoriatic arthritis. The information is presented with identification of the

✉ Погонченкова Дарья Александровна, pogonchenkova.da@ssmu.ru

leading typical pathological processes: inflammation and microcirculation disorders, formed due to the activation of protein cascades and interaction of molecular proinflammatory mediators and angiogenic factors. It is known that the clinical phenotypes of psoriatic arthritis are diverse. A deeper understanding of the pathogenesis and changes in the predominant pathological process can become the basis for the development of a personalized treatment strategy based on the pathogenesis to minimize iatrogenic complications and economic costs, as well as for the introduction of modern diagnostic methods for verification, differentiation, and monitoring of psoriatic arthritis in order to timely correct drug treatment.

Keywords: psoriatic arthritis, inflammation, microcirculation, humoral mediators, C-reactive protein, complement system, bradykinin, eicosanoids, cytokines, angiogenic factors

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Pogonchenkova D.A., Chetvernya L.V., Vasilyeva O.A., Kononova T.E., Poletika V.S., Abramov V.K., Chumakova S.P., Eliseeva L.V., Urazova O.I. The role of mediators in the formation of leading pathological processes in psoriatic arthritis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):187–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-187-196>.

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит – аутоиммунное, мультифакторное, системное заболевание, ассоциированное с псориазом [1]. Клиническое течение псориатического артрита гетерогенно, проявляющееся от изолированного вовлечения суставов (дистальный межфаланговый артрит с относительно доброкачественным течением или мутилирующий артрит, характеризующийся злокачественной прогрессией с остеоллизисом костной ткани и формированием костных анкилозов) [2, 3] до комбинаций суставного синдрома с поражением осевого скелета (сacroиilit, спондилит) [4], скелетно-мышечными паттернами (энтезит, дактилит, теносиновит) [5–7] или внескелетными экстраартикулярными проявлениями (передний увеит, нейрохориоретинит, неспецифический колит и др.) [8, 9]. Несмотря на общепринятую терминологию, в научной литературе можно встретить синоним «псориатическая болезнь», акцентирующий внимание на системном характере распространения процесса [10].

Установление диагноза бывает затруднено ввиду отсутствия специфических лабораторных маркеров и патогномоничных симптомов. Верификация диагноза основана на соответствии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков классификационным критериям Caspar (Classification of Psoriatic Arthritis). Следует отметить, что критерии Caspar имеют существенные ограничения при проведении дифференциальной диагностики раннего артрита [11].

Затруднения могут возникнуть в группе пациентов без манифестации псориаза кожи или с симметричным ревматоидноподобным подтипом псори-

атического артрита, а также в группе пациентов с моно- или олигоартритом, с положительным ревматоидным фактором и (или) антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и минимальными кожными проявлениями, что нередко становится причиной ошибочной верификации [12]. Кроме этого, используемые в реальной клинической практике шкалы активности DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) вызывают обоснованную критику как инструменты с ограниченной воспроизводимостью и низкой прогностической чувствительностью [13]. Диагностические и терапевтические подходы также требуют переосмысления с учетом современных фундаментальных знаний в области протеомики и молекулярно-клеточной биологии.

В этой связи целью настоящей лекции явились обобщение и систематизация актуальных данных о роли ключевых гуморальных и клеточных медиаторов и последовательности их взаимодействия при инициации воспалительного процесса и микроциркуляторных нарушений при псориатическом артрите.

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

В настоящее время накоплено большое количество научных данных, свидетельствующих о том, что, кроме общих закономерностей, воспалительный процесс при псориатическом артрите обладает специфическими характеристиками, обусловленными репертуаром медиаторов. Это обосновывает выделение данного заболевания в самостоятельную нозологическую единицу. Клинические фенотипы псориатического артрита находятся в зависимости

от множественной и перекрестной индуцибельной экспрессии медиаторов, последовательности формирования медиаторных сетей, продолжительности смодулированного эффекта и распространенности его действия (системное или ограниченное топографической областью), степени выраженности дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных регуляторов [14, 15].

С-реактивный белок (СРБ) – медиатор острой фазы воспаления и ведущий маркер при оценке активности псориатического артрита [16]. СРБ активирует ранние компоненты системы комплемента по классическому пути, может ингибировать альтернативный путь активации комплемента, препятствуя формированию мембраноатакующего комплекса [17, 18]. Функциональный диапазон не ограничен гуморальными эффектами, так как СРБ участвует в построении гуморально-клеточных провоспалительных сетей. СРБ за счет взаимодействия с рецептором Fcγ на мембранах клеток миелоидного происхождения модулирует выработку интерлейкина (IL) 1β и фактора некроза опухоли (TNF) α. Кроме этого, СРБ стимулирует выработку активных форм кислорода [19].

Роль СРБ в патогенезе псориатического артрита на сегодняшний день требует уточнения. Исследования, результаты которых внедрены в клиническую практику, сопоставляли уровень общего и высокочувствительного СРБ с активностью воспалительного процесса, не учитывая влияния пептидных изоформ. При этом следует понимать, что изоформы СРБ могут обладать противоположными биологическими эффектами [20, 21]. Например, мономерная изоформа СРБ (mСРБ) способна аккумулироваться в тканях и усиливать локальное воспаление, тогда как нативная изоформа СРБ (nСРБ) превалирует в системном кровотоке [22]. На модели ревматоидного артрита было продемонстрировано накопление mСРБ в клетках синовиальной оболочки [23], для псориатического артрита аналогичных исследований не осуществлялось. Также nСРБ опсонизирует апоптотические клетки, запуская процесс фагоцитоза [24].

Система комплемента при псориатическом артрите является важным звеном для инициации и поддержания воспаления [25]. Обладая аддитивным потенциалом по отношению к другим медиаторам, система комплемента участвует в построении молекулярной основы для клинической манифестации заболевания. Повышение компонентов С3, С4 в крови и С3 в синовиальной жидкости обеспечивает активацию фагоцитов в сосудистом русле и стимуляцию эффекторных клеток, инкорпорированных в синовиальную оболочку. Рекрутирование клеток врожденного и адаптивного иммунитета из кровото-

ка в органы-мишени реализуется при участии легких фрагментов С3а и С4а как факторов, стимулирующих хемотаксис и обладающих кининовой активностью [26].

Фрагменты С3b фиксируются на поверхности мембран синовиальной оболочки, «представляя» опсонизированные клетки эффекторным [27]. В классической модели воспаления интегрированный в мембраны комплекс С5b-С9 формирует канал для тока ионов водорода, натрия и воды из внеклеточного пространства внутрь клеток-мишеней [28], однако масштаб реализации этого механизма в контексте псориатического артрита остается недостаточно изученным. При этом известно, что протеины комплекса С5b-С9, присутствующие в жидкой среде, не обладают литическим потенциалом, однако повышение их содержания коррелирует с активностью псориатического артрита, являясь косвенным признаком тканевой деструкции [27]. Очевидно, что роль системы комплемента при псориатическом артрите утратила биологически детерминированную защитную функцию. С3, С4, С5b-С9 не обладают селективным гистологическим аффинитетом [28].

Безусловно, система комплемента участвует в запуске острого воспаления в дебюте заболевания и, вероятно, обеспечивает поддержание и усиление локального процесса в периоды обострения, потенцирует механизмы, приводящие к альтерации тканей суставов. Продукция гуморальных медиаторов является предпосылкой для формирования коморбидного профиля. Высока вероятность возникновения осложнений, этиологически не связанных с псориатическим артритом. Так, повышение уровня С3 в крови на фоне псориатического артрита иллюстрирует синергичный кардиометаболический эффект, увеличивая кардиоваскулярный риск [29–31].

Роль калликреин-кининовой системы при псориатическом артрите на сегодняшний день изучена недостаточно. Представляет интерес ряд исследований, в которых была продемонстрирована связь между течением кожного псориаза и уровнем брадикинина, а также сверхэкспрессией В1- и В2-кининовых рецепторов [32, 33]. Вазоактивные амины, в частности брадикинин, регулируют диаметр и проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла, стимулируют миграцию Т-лимфоцитов, нейтрофилов, усиливая воспалительный процесс. Таким образом, блокада брадикининовых рецепторов способствует снижению активности псориаза [34].

Кроме этого, брадикинин является индуктором воспалительного типа боли – ведущего клинического симптома при псориатическом артрите [35–37]. Несмотря на общность аутоиммунного процесса

при кожном псориазе и артрите, а также высокую гипотетическую вероятность сходной роли брадикининовых рецепторов и лиганда, экстраполировать полученные факты преждевременно ввиду отсутствия объективных доказательств гиперэкспрессии рецепторов в тканях суставов, сухожилиях или энтезисах. При этом исключать калликреин-кининовую систему из патогенеза псориатического артрита опрометчиво, поскольку на примере анализа состава синовиальной жидкости и крови при ревматоидном артрите, для которого также характерна воспалительная артралгия, было продемонстрировано повышение уровня калликреинов [38–40].

По данным литературы, для псориатического артрита характерно нарушение системы гемостаза с прокоагулянтным смещением равновесия. Отмечается активация фактора Хагемана, дисбаланс ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA), снижение уровня естественных антикоагулянтов (протеинов С и S, антитромбина III), повышение содержания фибриногена и D-димера в крови [41–44].

КЛЕТОЧНЫЕ МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Липидные и белковые клеточные медиаторы являются ключевыми сигнальными молекулами в инициации аутоиммунного воспалительного процесса. Так, у пациентов с псориатическим артритом было установлено повышение плазменной концентрации липидных медиаторов (эндоканнабиноиды и некоторые эйкозаноиды), образующихся вследствие перекисного окисления липидов клеточных мембран и метаболизма арахидоновой кислоты [45, 46].

Свободный 4-гидроксинonenал (4-HNE) – «вторичный мессенджер», является реакционноспособным биомаркером перекисного окисления липидов. Эффекторный потенциал свободного 4-HNE зависит от его концентрации. Модулируя экспрессию рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток, 4-HNE способен нивелировать эффекты эндоканнабиноидов. 4-HNE стимулирует селекцию лимфоцитов с провоспалительным фенотипом, участвует в активации внутриклеточных ферментных систем, запускающих апоптоз поврежденных клеток [47].

Простагландин E_2 – липидный медиатор с выраженной пирогенной активностью. Данный эйкозаноид обладает кининоподобным эффектом, модулирует расширение сосудов микроциркуляторного русла, не обладая прямым аффинитетом к болевым рецепторам (ноцицепторам), косвенно приводит к гипералгезии за счет гиперсенситизации к брадикинину [48–50]. 8-Изо простагландин F_{2a} (8-isoPGF_{2a}) в кон-

тексте воспалительного процесса выполняет роль сигнальной молекулы, направленной на активацию синтеза TNF α [51].

Гепоксисин B3 (HXB3) – биоактивное вещество, усиливающее экссудацию за счет повышения проницаемости сосудистой стенки. Воздействует на рецепторы TrpV1 и TRPA1, обеспечивая возникновение связанной с воспалением боли при псориатическом артрите [52].

Эйкозаноиды, обладая сродством к рецепторам PPAR δ , подавляют антиоксидантную защиту клеток (за счет ингибирования выработки супероксиддисмутазы и гемоксигеназы), провоцируя окислительный стресс, что приводит к хронизации заболевания [46]. При обсуждении роли эйкозаноидов в возникновении и развитии псориатического артрита следует подчеркнуть, что, кроме гиперпродукции провоспалительных сигнальных молекул, существенное значение в патогенезе заболевания имеет нарушение соотношения провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов. Так, отмечено снижение резольвинов – участников деактивации производных арахидоновой кислоты [45]. На фоне их дефицита блокируется обратная связь, наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов и тромбоксанов, усиливаются агрегация тромбоцитов и хемотаксис лейкоцитов, стимулируется неоангиогенез в воспаленных тканях, повышается выработка супероксид-аниона, что способствует развитию локальной резорбции околосуставной костной ткани [53].

Белковые клеточные медиаторы (цитокины) – молекулы, основной функцией которых является организация межклеточного взаимодействия [54]. В патогенезе псориатического артрита ведущая роль отводится цитокинам, стимулирующим рекрутирование иммунных клеток в ткани для инициации и поддержания воспалительного процесса. Пусковым моментом перекрестной гиперпродукции интерлейкина (IL) 1, IL-6, IL-8 при псориатическом артрите является взаимодействие растворимой формы TNF α и рецептора CD120b на клетках мезенхимального происхождения.

TNF α следует рассматривать в качестве медиатора-регулятора и медиатора-эффектора одновременно. В дебюте заболевания высокие концентрации TNF α запускают активацию внутриклеточного сигналинга, в результате чего клетки вырабатывают TNF α и «порочный круг» гиперпродукции цитокина замыкается. На молекулярно-клеточном уровне эффективная элиминация TNF α не реализуется из-за несостоятельности механизмов самоограничения его синтеза, что на организменном уровне препятствует

ремиссии заболевания и реконвалесценции. Важно отметить, что воспалительный ответ зависит от концентрации TNF α [55–57]. Если при псориатическом артрите наблюдается конститутивная экспрессия TNF α , самоподдержание патологического процесса может быть реализовано за счет гиперпродукции других провоспалительных цитокинов: IL-1 β и IL-6 [58]. Другой пример перекрестной цитокиновой экспрессии – медиаторная ось IL-23/IL-17A. Выступая в качестве лиганда, IL-23 модулирует активацию Т-лимфоцитов-хелперов (Th) типа 17, синтезирующих IL-17A, а также IL-21, IL-22 и TNF α [59].

Аналогично IL-1 β активизирует сигнальные пути, которые отвечают за гиперпродукцию IL-17A или IL-36. Провоспалительный потенциал IL-36 доказан при псориазе кожи. По данным ряда исследователей, IL-36 может поддерживать воспаление при псориатическом артрите как регулятор перекрестной воспалительной экспрессии [60]. IL-17A активирует транскрипционные факторы и киназы, обеспечивает перекрестную индуцибельную секрецию IL-1, IL-6, TNF α и хемокинов, модулирует экспрессию TNF α -рецепторов типа 2 [61].

С одной стороны, способность цитокинов дублировать биологические функции друг друга гарантирует поддержание патологического процесса и «закрепляет» за псориатическим артритом статус хронического заболевания [54]. С другой стороны, уникальность эффекторного потенциала каждого медиатора и отсутствие строго детерминированной структуры медиаторной сети в единицу времени обуславливают индивидуальный фенотип заболевания.

TNF α , как ранее упоминалось, реализует свой провоспалительный потенциал в зависимости от концентрации, поляризует моноцитарно-макрофагальные клетки и усиливает их миграцию, стимулирует Th1-лимфоциты и опосредовано Th17-клетки, усугубляет течение артрита, участвует в патогенезе эрозирования суставов [54].

IL-6 является цитокином с выраженным системным действием и пирогеном, стимулирует образование клетками печени белков острой фазы (СРБ, фибриногена), поляризует созревание макрофагов с формированием пула клеток с провоспалительным M1-фенотипом, активирует STAT3-опосредованный путь передачи сигналов активации клеток воспаления [54, 65–67]. IL-23 индуцирует возникновение псориатических бляшек, тенденитов и энтезитов, но в физиологических концентрациях выполняет протективную функцию для слизистой кишечника.

IL-17A реализует свой эффекторный провоспалительный потенциал в условиях кооперации с другими цитокинами (TNF α , IL-1 и IL-6) и является

связующим звеном между факторами врожденного и адаптивного иммунитета, способствует рекрутированию Th17-клеток, лимфоидных клеток врожденного иммунитета IL33 и нейтрофилов, повышает прокоагулянтный потенциал крови, участвует в инициации и поддержании кожных проявлений псориаза, энтезита, тенденита [68].

IL-36 α , продуцируемый В-лимфоцитами и плазматическими клетками, способствует пролиферации фибробластов синовиальной оболочки, стимулирует синтез IL-6 и IL-8, усиливающих местное воспаление [60, 69–71].

РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ: РОЛЬ ЛИПИДНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ МЕДИАТОРОВ

Истинная воспалительная гиперемия тканей, возникающая вследствие нарушения реологических свойств крови, изменений сосудистой стенки и периваскулярных тканей, а также экссудация являются определяющими компонентами в патогенезе псориатического артрита. Активность заболевания и наличие определенного симптомокомплекса зависят от спектра сигнальных молекул, модулирующих эффекты иммунокомпетентных клеток, клеток периваскулярной области и микроциркуляторного звена.

При псориатическом артрите выраженность экссудации зависит от проницаемости венул и капилляров. К гуморальным медиаторам прямого действия на сосуды относят брадикинин и белки системы комплемента: C3a, C5a. Их эффект обусловлен способностью модулировать контракцию эндотелиоцитов [72, 73]. СРБ потенциально может оказывать влияние на проницаемость сосудистой стенки. Показано, что изоформа mСРБ обеспечивает расширение сосудов микроциркуляторного русла за счет активации локальной гиперпродукции оксида азота. Противоположным действием обладает изоформа nСРБ, провоцируя вазоконстрикцию и адгезию лейкоцитов [22]. На сегодняшний момент отсутствуют исчерпывающие представления о связи вариативности уровня отдельных изоформ СРБ в крови и синовиальной жидкости с активностью псориатического артрита.

Клеточные медиаторы способны влиять на архитектуру микроциркуляторного русла, усиливая экссудацию посредством клеточно-опосредованного повреждения сосудистой стенки или неполноценного целлюлярного контакта между перицитами и эндотелиоцитами. Для псориатического артрита характерно увеличение количества «незрелых» сосудов. Так, TNF α и IL-1 способны запускать перекрестную экспрессию ангиогенных факторов, например фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В свою очередь,

IL-17 стимулирует рекрутирование эндотелиальных клеток при формировании новых сосудистых генераций [74, 75].

АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

При псориатическом артрите дисбаланс ангиогенных медиаторов стимулируют развитие микроангиопатий, обладающих специфическими признаками. Синовиальная оболочка при этом характеризуется наличием удлинённых, кустистых и извитых капилляров, гиперваскуляризована за счёт увеличения количества функционирующих капилляров, с явлениями неоангиогенеза и нарушений реологических свойств крови вследствие агрегации ее форменных элементов [76, 77]. Микроангиопатия ногтевого ложа у больных с псориатическим артритом проявляется наличием аваскулярных зон, геморрагиями, появлением гигантских капилляров, увеличением количества извитых и скрученных капилляров. Ряд исследователей отмечают уменьшение линейной плотности капилляров, тогда как другие авторы описывают увеличение плотности капилляров [78–80]. Микроангиопатия дермы возникает до появления клинических признаков псориаза кожи и характеризуется дилатацией капилляров и повышенной проницаемостью эндотелия, приводящих к экссудации и отеку [81, 82]. Важными ангиогенными факторами являются: VEGF, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиопоэтин и трансформирующий фактор роста (TGF) β .

VEGF обладает регенеративным потенциалом, в том числе является ключевым в процессе неоангиогенеза. При псориатическом артрите обнаруживается локальное повышение экспрессии VEGF в синовиальной оболочке сустава [83–85]. Однако диагностико-прогностическая значимость повышения концентрации VEGF в плазме крови остается при данной патологии дискуссионным вопросом.

PDGF – ростовой фактор, обеспечивающий миграцию перицитов в область сосудистых ростков [85]. Ангиопоэтин – ростовой фактор, гиперэкспрессия которого отмечена в синовиальной оболочке, при этом ведущую биологическую роль играет изоформа Ang-2. В условиях воспаления Ang-2 поступает из эндотелиоцитов в кровоток, усиливает проницаемость сосудистой стенки эндотелия, стимулирует рекрутирование эндотелиоцитов в новые тканевые ниши, способствуя неоангиогенезу. Необходимо отметить, что проангиогенный потенциал ангиопоэтина реализуется при условии наличия VEGF [86, 87].

TGF β характеризуется высоким уровнем экспрессии в синовиальной оболочке, особенно у пациентов с эрозивным псориатическим артритом [88]. Известно, что TGF β способен осуществлять регуляцию состава и количества сосудистого матрикса за счет протекции и стимуляции неоангиогенеза [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный этап изучения псориатического артрита ознаменован ориентацией внимания исследователей на роль цитокинов, что не позволяет сформулировать общую модель патогенеза, отражающую механизмы взаимодействия гуморальных и клеточных медиаторов. Кроме этого, отсутствуют четкие представления о последовательности включения комбинаций медиаторов разного происхождения в патогенез псориатического артрита с учетом активности заболевания и клинического фенотипа. Приоритетным является вопрос определения доминирующего патологического процесса в ходе эволюции заболевания у конкретного пациента. Абсолютная реципрокность воспаления и нарушения микроциркуляции не доказана. С учетом общепринятой парадигмы, при которой тканевое воспаление является первичным событием, революционной может показаться гипотеза о том, что нарушение микроциркуляции может быть стартовым патогенетическим процессом. Очевидно то, что вклад патологии микроциркуляторного русла в развитие псориатического артрита еще недостаточно изучен и является перспективным для исследования.

Важно признать, что фрагментарное понимание патогенеза псориатического артрита формирует условия, при которых применение генно-инженерной терапии в реальной клинической практике осуществляется на основе эмпирического подхода. С учетом плейотропного потенциала большинства цитокинов такая стратегия сопоставима с применением антибиотиков без определения микробной чувствительности [90], что дискредитирует концепцию трансляционной медицины и принципы рационального персонифицированного подхода, увеличивая бремя нецелевых расходов в системе здравоохранения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cigolini C., Fattorini F., Gentileschi S., Terenzi R., Carli L. Psoriatic arthritis: one year in review 2022. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022;40(9):1611–1619. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/x3sfxe.
2. Antony A.S., Allard A., Rambojun A., Lovell C.R., Shaddick G., Robinson G. et al. Psoriatic Nail Dystrophy Is Associated with Erosive Disease in the Distal Interphalangeal Joints in Psoriatic Arthritis: A Retrospective Cohort Study. *J. Rheumatol.* 2019;46(9):1097–1102. DOI: 10.3899/jrheum.180796.

3. Mistegård J., Gudbjornsson B., Lindqvist U., Laasonen L., Ejstrup L., Ståhle M. et al. Comorbidities in a Cohort of 66 Patients With Psoriatic Arthritis Mutilans-Results From the Nordic PAM Study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:629741. DOI: 10.3389/fmed.2021.629741.
4. Poddubnyy D., Jadon D.R., Van den Bosch F., Mease P.J., Gladman D.D. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2021;51(4):880–887. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006.
5. Araujo E.G., Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl. 1):i10–i14. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa039.
6. Girolimetto N., Giovannini I., Crepaldi G., De Marco G., Tinazzi I., Possemato N. et al. Psoriatic dactylitis: current perspectives and new insights in ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J. Clin. Med.* 2021;10(12):2604. DOI: 10.3390/jcm10122604.
7. Sudół-Szopińska I., Pracon G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part II: magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J. Ultrason.* 2016;16(65):163–174. DOI: 10.15557/JoU.2016.0018.
8. De Vicente Delmás A., Sanchez-Bilbao L., Calvo-Río V., Martínez-López D., Herrero-Morant A., Galíndez-Agirregoi-koa E. et al. Uveitis in psoriatic arthritis: study of 406 patients in a single university center and literature review. *RMD Open*. 2023;9(1):e002781. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002781.
9. Li Y., Guo J., Cao Z., Wu J. Causal Association Between Inflammatory Bowel Disease and Psoriasis: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Front. Immunol.* 2022;13:916645. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916645.
10. Kim W.B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can. Fam. Physician*. 2017;63(4):278–285.
11. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–2673. DOI: 10.1002/art.21972.
12. Dai L.Y., Gong D.D., Zhao J.X. Clinical characteristics of psoriatic arthritis with positive rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Beijing Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1008–1013. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.005.
13. Gialouri C.G., Fragoulis G.E. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. *Clin. Rheumatol.* 2021;40(11):4427–4435. DOI: 10.1007/s10067-021-05774-9.
14. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand. J. Immunol.* 2021;93(2):e12970. DOI: 10.1111/sji.12970.
15. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с точки зрения физиологического и типичного патологического процесса. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2010;96(7):696–707.
16. Gialouri C.G., Evangelatos G., Pappa M., Karamanakis A., Iliopoulos A., Tektonidou M.G. et al. Normal C-reactive protein in active psoriatic arthritis: results from real-world clinical practice. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2022;14:1–8. DOI: 10.1177/1759720X221122417.
17. Singh S.K., Ngwa D.N., Agrawal A. Complement activation by c-reactive protein is critical for protection of mice against pneumococcal infection. *Front. Immunol.* 2020;11:1812. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01812.
18. Chirco K.R., Potempa L.A. C-reactive protein as a mediator of complement activation and inflammatory signaling in age-related macular degeneration. *Front. Immunol.* 2018;9:539. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00539.
19. Ryu J., Lee C.W., Shin J.A., Park C.S., Kim J.J., Park S.J. et al. FcγRIIIa mediates C-reactive protein-induced inflammatory responses of human vascular smooth muscle cells by activating NADPH oxidase 4. *Cardiovasc. Res.* 2007;75(3):555–565. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.04.027.
20. Wu Y., Potempa L.A., El Kebir D., Filep J.G. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol. Chem.* 2015;396(11):1181–1197. DOI: 10.1515/hsz-2015-0149.
21. Ji S.R., Wu Y., Zhu L., Potempa L.A., Sheng F.L., Lu W. et al. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m). *FASEB J.* 2007;21(1):284–294. DOI: 10.1096/fj.06-6722com.
22. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol.* 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754.
23. Kim K.W., Kim B.M., Moon H.W., Lee S.H., Kim H.R. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Ther.* 2015;17(1):41. DOI: 10.1186/s13075-015-0563-z.
24. Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2000;192(9):1353–1364. DOI: 10.1084/jem.192.9.1353.
25. Chimenti M.S., Perricone C., Graceffa D., Di Muzio G., Balanti E., Guarino M.D. et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012;30(1):23–30.
26. Coss S.L., Zhou D., Chua G.T., Aziz R.A., Hoffman R.P., Wu Y.L. et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2023;137:102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979.
27. Cavalli S., Lonati P.A., Gerosa M., Caporali R., Cimaz R., Chighizola C.B. Beyond systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome: the relevance of complement from pathogenesis to pregnancy outcome in other systemic rheumatologic diseases. *Front. Pharmacol.* 2022;13:841785. DOI: 10.3389/fphar.2022.841785.
28. Pouw R.B., Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin. Immunopathol.* 2021;43(6):757–771. DOI: 10.1007/s00281-021-00892-7.
29. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11(12):693–704. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.112.
30. Engström G., Hedblad B., Janzon L., Lindgärde F. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial

- infarction and stroke: a population-based cohort study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007;14(3):392–397. DOI: 10.1097/01.hjr.0000244582.30421.b2.
31. Arias de la Rosa I., Font P., Escudero-Contreras A., López-Montilla M.D., Pérez-Sánchez C., Ábalos-Aguilera MC. et al. Complement component 3 as biomarker of disease activity and cardiometabolic risk factor in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2020;11:1–12. DOI: 10.1177/2040622320965067.
 32. Soley B.S., Silva L.M., Mendes D.A.G.B., Báfica A., Pesquero J.B., Bader M. et al. B1 and B2 kinin receptor blockade improves psoriasis-like disease. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(15):3535–3551. DOI: 10.1111/bph.15077.
 33. Golias Ch., Charalabopoulos A., Stagikas D., Charalabopoulos K., Batistatou A. The kinin system-bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system-bradykinin. *Hippokratia.* 2007;11(3):124–128.
 34. Costa-Neto C.M., Dillenburg-Pilla P., Heinrich T.A., Parreiras-e-Silva L.T., Pereira M.G., Reis R.I. et al. Participation of kallikrein-kinin system in different pathologies. *Int. Immunopharmacol.* 2008;8(2):135–142. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.08.003.
 35. Choi S.I., Hwang S.W. Depolarizing effectors of bradykinin signaling in nociceptor excitation in pain perception. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2018;26(3):255–267. DOI: 10.4062/biomolther.2017.127.
 36. Ramjeeawon A., Choy E. Neuropathic-like pain in psoriatic arthritis: evidence of abnormal pain processing. *Clin. Rheumatol.* 2019;38(11):3153–3159. DOI: 10.1007/s10067-019-04656-5.
 37. Grinnell-Merrick L.L., Lydon E.J., Mixon A.M., Saalfeld W. Evaluating Inflammatory Versus Mechanical Back Pain in Individuals with Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Rheumatol. Ther.* 2020;7(4):667–684. DOI: 10.1007/s40744-020-00234-3.
 38. Cassim B., Shaw O.M., Mazur M., Misso N.L., Naran A., Langlands D.R. et al. Kallikreins, kininogens and kinin receptors on circulating and synovial fluid neutrophils: role in kinin generation in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(5):490–496. DOI: 10.1093/rheumatology/kep016.
 39. Tan D.B.A., Tedja C., Kuster L., Raymond W.D., Harsanyi A., Chowalloor P.V. et al. The relationship between clinical phenotype and kallikrein-kinin bioregulation in different forms of arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2023;24(1):396. DOI: 10.1186/s12891-023-06388-9.
 40. Tsou P.S., Lu C., Gurrea-Rubio M., Muraoka S., Campbell P.L., Wu Q. et al. Soluble CD13 induces inflammatory arthritis by activating the bradykinin receptor B1. *J. Clin. Invest.* 2022;132(11):e151827. DOI: 10.1172/JCI151827.
 41. Di Minno M.N., Iervolino S., Peluso R., Di Minno A., Ambrosino P., Scarpa R. Hemostatic and fibrinolytic changes are related to inflammatory conditions in patients with psoriatic arthritis-effect of different treatments. *J. Rheumatol.* 2014;41(4):714–722. DOI: 10.3899/jrheum.130850.
 42. Visser M.J.E., Venter C., Roberts T.J., Tarr G., Pretorius E. Psoriatic disease is associated with systemic inflammation, endothelial activation, and altered haemostatic function. *Sci. Rep.* 2021;11(1):13043. DOI: 10.1038/s41598-021-90684-8.
 43. Ogdie A., Kay McGill N., Shin D.B., Takeshita J., Jon Love T., Noe M.H. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(39):3608–3614. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx145.
 44. Nohawica M., Nowak-Terpilowska A., Adamska K., Wyganowska-Swiatkowska M. Simulated *in vitro* hypoxic conditions from psoriatic arthritis cartilage change plasminogen activating system urokinase and serpine functionality. *Adv. Dermatol. Alergol.* 2022;39(5):944–952. DOI: 10.5114/ada.2022.113405.
 45. Coras R., Kavanaugh A., Boyd T., Huynh Q., Pedersen B., Armando A.M. et al. Pro- and anti-inflammatory eicosanoids in psoriatic arthritis. *Metabolomics.* 2019;15(4):65. DOI: 10.1007/s11306-019-1527-0.
 46. Wójcik P., Biernacki M., Wroński A., Łuczaj W., Waeg G., Žarković N. et al. Altered lipid metabolism in blood mononuclear cells of psoriatic patients indicates differential changes in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(17):4249. DOI: 10.3390/ijms20174249.
 47. Łuczaj W., Gęgotek A., Skrzydlewska E. Antioxidants and HNE in redox homeostasis. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;111:87–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.033.
 48. Cheng H., Huang H., Guo Z., Chang Y., Li Z. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. *Theranostics.* 2021;11(18):8836–8854. DOI: 10.7150/thno.63396.
 49. Samuels J.S., Holland L., López M., Meyers K., Cumbie W.G., McClain A. et al. Prostaglandin E2 and IL-23 interconnects STAT3 and RoRγ pathways to initiate Th17 CD4⁺ T-cell development during rheumatoid arthritis. *Inflamm. Res.* 2018;67(7):589–596. DOI: 10.1007/s00011-018-1153-8.
 50. Diao G., Huang J., Zheng X., Sun X., Tian M., Han J. et al. Prostaglandin E2 serves a dual role in regulating the migration of dendritic cells. *Int. J. Mol. Med.* 2021;47(1):207–218. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4801.
 51. Timmermann M., Högger P. Oxidative stress and 8-iso-prostaglandin F(2α) induce ectodomain shedding of CD163 and release of tumor necrosis factor-α from human monocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2005;39(1):98–107. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.031.
 52. Antón R., Camacho M., Puig L., Vila L. Hepoxilin B3 and its enzymatically formed derivative trioxilin B3 are incorporated into phospholipids in psoriatic lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2002;118(1):139–146. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01593.x.
 53. Arnardottir H.H., Dalli J., Norling L.V., Colas R.A., Perretti M., Serhan C.N. Resolvin D3 Is Dysregulated in Arthritis and Reduces Arthritic Inflammation. *J. Immunol.* 2016;197(6):2362–2368. DOI: 10.4049/jimmunol.1502268.
 54. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front. Immunol.* 2018;9:586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.
 55. Faustman D.L., Davis M. TNF Receptor 2 and disease: autoimmunity and regenerative medicine. *Front. Immunol.* 2013;4:478. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00478.
 56. Fitzgerald O., Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis. Res. Ther.* 2009;11(1):214. DOI: 10.1186/ar2580.

57. Merola J.F., Espinoza L.R., Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000656.
58. Lee B.W., Moon S.J. Inflammatory cytokines in psoriatic arthritis: understanding pathogenesis and implications for treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(14):11662. DOI: 10.3390/ijms241411662.
59. Fragoulis G.E., Siebert S. The role of IL-23 and the use of IL-23 inhibitors in psoriatic arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2022;20(Suppl. 1):S12–S21. DOI: 10.1002/msc.1694.
60. Iznardo H., Puig L. Exploring the role of IL-36 cytokines as a new target in psoriatic disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4344. DOI: 10.3390/ijms22094344.
62. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3(9):745–756. DOI: 10.1038/nri1184.
63. Bodmer J.L., Schneider P., Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem. Sci.* 2002;27(1):19–26. DOI: 10.1016/S0968-0004(01)01995-8.
64. Brenner D., Blaser H., Mak T.W. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(6):362–374. DOI: 10.1038/nri3834.
61. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2018;55(3):379–390. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3.
65. Boras E., Slevin M., Alexander M.Y., Aljohi A., Gilmore W., Ashworth J. et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signaling pathway. *Cytokine*. 2014;69(2):165–179. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.05.027.
66. Narazaki, M. The two-faced cytokine IL-6 in host defense and diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3528. DOI: 10.3390/ijms19113528.
67. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(2):a028415. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.
68. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2018;55(3):379–390. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3.
69. Boutet M.A., Nerviani A., Pitzalis C. IL-36, IL-37, and IL-38 Cytokines in Skin and Joint Inflammation: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1257. DOI: 10.3390/ijms20061257.
70. Bettiol A., Fagni F., Mattioli I., Bagni G., Vitiello G., Grassi A. et al. Serum interleukin-36 α as a candidate biomarker to distinguish behçet's syndrome and psoriatic arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8817. DOI: 10.3390/ijms24108817.
71. Wang C., Hu J., Shi J. Role of interleukin-36 in inflammatory joint diseases. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;52(2):249–259. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2023-0034.
72. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv. Immunol.* 2014;121:41–89. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7.
73. Oncul S., Afshar-Kharghan V. The interaction between the complement system and hemostatic factors. *Curr. Opin. Hematol.* 2020;27(5):341–352. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000605.
74. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997;386(6626):671–674. DOI: 10.1038/386671a0.
75. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. Angiogenesis dysregulation in psoriatic arthritis: molecular mechanisms. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5312813. DOI: 10.1155/2017/5312813.
76. Espinoza L.R., Vasey F.B., Espinoza C.G., Bocanegra T.S., Germain B.F. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):677–684. DOI: 10.1002/art.1780250611.
77. Tenazinha C., Barros R., Fonseca J.E., Vieira-Sousa E. Histopathology of Psoriatic Arthritis Synovium-A Narrative Review. *Front. Med (Lausanne)*. 2022;9:860813. DOI: 10.3389/fmed.2022.860813.
78. Lazar L.T., Guldberg-Møller J., Lazar B.T., Mogensen M. Nailfold capillaroscopy as diagnostic test in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review. *Microvasc. Res.* 2023;147:104476. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104476.
79. Anghel D., Sirbu C.A., Petrache O.G., Oprea-Belinski D., Negru M.M., Bojincă V.C. et al. Nailfold videocapillaroscopy in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthropathy on ANTI-TNF-ALPHA therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(12):2079. DOI: 10.3390/diagnostics13122079.
80. Guldberg-Møller J., Henriksen M., Ellegaard K., Haedersdal M., Lazar L.T., Kristensen L.E. et al. Novel application of optical coherence tomography and capillaroscopy in psoriatic arthritis in relationship to psoriasis and hand osteoarthritis. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2021;5(3):rkab065. DOI: 10.1093/rap/rkab065.
81. Sivasankari M., Arora S., Vasdev V., Mary E.M. Nailfold capillaroscopy in psoriasis. *Med. J. Armed. Forces India*. 2021;77(1):75–81. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.01.013.
82. Li W., Man X.Y., Chen J.Q., Zhou J., Cai S.Q., Zheng M. Targeting VEGF/VEGFR in the treatment of psoriasis. *Discov. Med.* 2014;18(98):97–104.
83. Fearon U., Reece R., Smith J., Emery P., Veale D.J. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999;878:619–621. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07743.
84. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatology*. 2013;2013:2017. DOI: 10.1155/2013/630620.630620.
85. Ballara S.C., Miotla 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. DOI: 10.1046/j.1365-2613.1999.00129.x.
86. Parikh S.M. The angiopoietin-tie2 signaling axis in systemic inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(7):1973–1982. DOI: 10.1681/ASN.2017010069.
87. Moss A. The angiopoietin:Tie 2 interaction: a potential target for future therapies in human vascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(6):579–592. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.009.
88. Pinto Tasende J.A., Fernandez-Moreno M., Vazquez-Mosquera M.E., Fernandez-Lopez J.C., Oreiro-Villar N., De Toro Santos F.J. et al. Increased synovial immunohistochemistry

reactivity of TGF- β 1 in erosive peripheral psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2023;24(1):246. DOI: 10.1186/s12891-023-06339-4.
89. Wang J., Xiang H., Lu Y., Wu T. Role and clinical significance

of TGF β 1 and TGF β R1 in malignant tumors (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021;47(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4888.
90. Walger P. Rational use of antibiotics. *Internist. (Berl.)*. 2016;57(6):551–568. DOI: 10.1007/s00108-016-0071-5.

Информация об авторах

Погонченкова Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением, МЦ «Профессор», СибГМУ, г. Томск, pogonchenkova.da@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5903-3662>

Четверня Лада Вячеславовна – врач-ревматолог, МЦ «Профессор», СибГМУ, г. Томск, chetvernaya.lv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0003-0436-5349>

Васильева Ольга Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ г. Томск, vasilyeva.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2882-4533>;

Кононова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, kononova.te@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8457-9440>

Полетика Вадим Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, vpoletika@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2005-305X>

Абрамов Виталий Константинович – лаборант-исследователь, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, abramoff.vk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7991-9786>;

Чумакова Светлана Петровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, chumakova.sp@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Елисеева Лариса Васильевна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, eliseeva.lv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9089-3321>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

(✉) **Погонченкова Дарья Александровна**, pogonchenkova.da@ssmu.ru

Поступила в редакцию 02.05.2024;
одобрена после рецензирования 15.05.2024;
принята к публикации 13.06.2024