

Что мы знаем о возможности предсказания потенциальной эффективности и безопасности метотрексата путем определения концентрации его метаболитов при ревматоидном артрите?

Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Сыгырта В.С., Кудрявцева А.В., Нурбаева К.С.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется прогрессирующим течением с формированием деформаций суставов и развитием тяжелых функциональных нарушений. Наиболее благоприятные условия для изменения течения болезни складываются в первые месяцы после ее начала. Метотрексат (МТ) занимает ведущее место в терапии РА. Назрела необходимость в разработке инструментов, которые позволят предсказывать эффективность и переносимость МТ на самых ранних этапах лечения РА. Концентрация активных метаболитов МТ рассматривается как потенциальный биомаркер, с помощью которого возможно предсказать, каким будет ответ на терапию этим препаратом.

В статье приводится анализ наиболее актуальных работ, посвященных изучению концентрации активных метаболитов МТ – полиглутаматов (МТПГ) у больных РА. Показано, что представленные исследования не охватывают все возможности терапевтического лекарственного мониторинга, в частности определение содержания МТПГ в мононуклеарах в динамике. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки объективного подхода к назначению МТ у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; полиглутамат; мониторинг.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Сыгырта ВС и др.

Что мы знаем о возможности предсказания потенциальной эффективности и безопасности метотрексата путем определения концентрации его метаболитов при ревматоидном артрите? Современная ревматология. 2020;14(3):146–149.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-146-149

What do we know about the possibility of predicting the potential efficacy and safety of methotrexate, by measuring the concentration of its metabolites in rheumatoid arthritis?

Gridneva G.I., Aronova E.S., Sygyrta V.S., Kudryavtseva A.V., Nurbaeva K.S.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a progressive course with the formation of joint deformities and the development of severe functional disorders. The most favorable conditions for changing the course of the disease emerge in the first months after its onset. Methotrexate (MTX) occupies a leading position in the treatment of RA. There is a need to develop tools that will be able to predict the efficacy and tolerability of MTX at the earliest stages of RA treatment. The concentration of active metabolites of MTX is considered as a potential biomarker that enables one to predict what response to therapy with this drug will be.

The paper analyzes the most relevant works devoted to the study of the concentration of active MTX metabolites polyglutamates (MTX PGs) in patients with RA. It is shown that the presented studies do not cover all the possibilities of therapeutic drug monitoring, in particular the determination of the levels of MTX PGs in mononuclear cells over time. Further investigation is needed to develop an objective approach to prescribing MTX in RA patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; polyglutamate; drug monitoring.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigridneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Aronova ES, Sygyrta VS, et al. What do we know about the possibility of predicting the potential efficacy and safety of methotrexate, by measuring the concentration of its metabolites in rheumatoid arthritis? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):146–149. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2020-3-146-149

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется прогрессирующим течением, которое при отсутствии адекватного и своевременного лечения приводит к деструкции суставов с формированием стойких дефектов, обуславливающих тяжелую функциональную недостаточность и низкое каче-

ство жизни пациентов. По мере увеличения длительности заболевания характер воспалительного процесса становится более упорным и нередко резистентным к лекарственной терапии. Известно, что наиболее благоприятные условия для изменения течения болезни складываются в пер-

вые месяцы после ее начала. Именно в этот период эффективное лечение может существенно улучшить отдаленный прогноз при РА [1–5].

Метотрексат (МТ) занимает уникальное место в терапии РА и по праву считается «якорным» базисным противовоспалительным препаратом. Основным механизмом действия МТ определяется его антифолатными свойствами, которые реализуются за счет ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (ДГФ), что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов, снижению синтеза ДНК и, как следствие, к антипролиферативному эффекту, наблюдаемому главным образом при назначении высоких доз препарата. Предполагается, что противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активности полиглутамированных метаболитов, которые индуцируют образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора – аденозина [6]. Данные исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение МТ является важнейшим фактором последующего достижения стойкой безлекарственной ремиссии при РА [6]. В то же время 30–40% больных РА прекращают прием МТ из-за его неэффективности, а еще 20–25% – из-за развития нежелательных реакций (НР) [7]. В связи с этим назрела необходимость в разработке инструментов, которые позволят предсказывать эффективность и переносимость МТ на самых ранних этапах лечения. Концентрация активных метаболитов МТ рассматривается как потенциальный биомаркер, который может предсказать, каким будет ответ на терапию этим препаратом.

Хорошо известно, что МТ – пролекарство, его превращение в активные метаболиты происходит внутри клеток, посредством присоединения остатков глутаминовой кислоты и образования МТ полиглутаматов (МТПГ) [8]. В такой форме МТ задерживается внутри клеток. Определение концентрации МТ в плазме крови имеет ограниченное значение, поскольку в течение 24 ч с момента введения он практически полностью (80–95%) исчезает из нее, поступая в ядродержащие клетки и выходясь почками [7, 9, 10]. Поэтому именно уровень внутриклеточного МТ рассматривается в качестве прогностического параметра его эффективности и безопасности. На практике используется определение концентрации МТПГ в эритроцитах, поскольку имеются данные о том, что их уровень в эритроцитах сопоставим с таковым в лимфоцитах или других ядродержащих клетках [11, 12].

МТ поступает в клетки с помощью RFC-1 (восстановленного переносчика фолатов) [11]. Внутри клетки МТ посредством фермента фолил-полиглутамат синтетазы (ФПГ) присоединяет остатки глутаминовой кислоты (ГЛУ) и переходит в стабильный активный МТПГ [7], при этом в зависимости от количества присоединенных остатков ГЛУ выделяют несколько форм МТПГ: МТПГ с 1–2 остатками ГЛУ (МТПГ1–2) – с короткими цепями, МТПГ с 3 остатками ГЛУ (МТПГ3) – с длинными цепями, МТПГ с 4 и более остатками ГЛУ (МТПГ4 и т. д.) с очень длинными цепями [13]. По данным литературы, чаще всего определяются МТПГ3 (37%), МТПГ2 (21%), МТПГ4 (11%), МТПГ5 (6%), вероятно, в связи с быстрой трансформацией метаболита с 1 остатком ГЛУ в полиглутаматные формы [14]. Под действием фермента гамма-глутамилгидролазы (ГГГ) происходит отщепление остатков ГЛУ, затем МТ переходит в неактивную форму и выво-

дится из клетки [11]. Внутриклеточная концентрация различных метаболитов МТ зависит от активности ГГГ и ФПГ [15]. Принято считать, что активность этих ферментов генетически детерминирована, что объясняет значительную вариабельность уровня МТПГ, а следовательно, и эффективности МТ [7]. Кроме генетических особенностей, на уровень МТПГ могут влиять и другие факторы. Так, пожилой возраст, сниженная скорость клубочковой фильтрации, длительное лечение МТ, одновременный прием глюкокортикоидов ассоциируются с более высокими концентрациями МТПГ [16], а курение, прием нестероидных противовоспалительных препаратов – напротив, с более низким суммарным количеством МТПГ [17]. Период полувыведения МТПГ варьируется от 1,9 до 45,2 нед, при использовании МТ в постоянной дозе устойчивая концентрация МТПГ достигается через 6–149 нед [11, 17], что имеет крайне важное значение для клинической практики, поскольку увеличение срока ожидания эффекта МТ сужает «окно возможности» при терапии РА.

Для лечения РА используются низкие дозы МТ (10–30 мг/нед) [18], в которых он оказывает, как было отмечено выше, противовоспалительный эффект, но точный механизм его действия до конца не изучен. Предполагают, что активные метаболиты МТ (МТПГ) подавляют не только ДГФ, но и другие «дистальные» фолат-зависимые ферменты, такие как 5-амино-имидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (AICAR) трансформилаза, тимидилатсинтетаза [19]. Ингибирование AICAR-трансформилазы приводит к накоплению рибонуклеотид-5-аминоимидазол-4-карбоксамидо, который ингибирует аденозинмонофосфат-деаминазу, а это, в свою очередь, вызывает накопление внутриклеточного аденозинмонофосфата и приводит к повышению уровня внеклеточного аденозина. Аденозин оказывает мощный противовоспалительный эффект, действуя на аденозиновые рецепторы на «воспалительных» клетках, способствуя уменьшению секреции фактора некроза опухоли α и интерлейкина 6 [19]. Кроме того, противовоспалительный эффект реализуется посредством ингибирования полиаминов [19–21].

Данные о том, насколько оправданно определение концентрации МТПГ для прогнозирования эффективности и безопасности МТ при лечении РА, противоречивы. В ряде исследований подтверждена связь между уровнем МТПГ и ответом на лечение МТ. Так, М.С. de Rotte и соавт. [12] была выявлена связь между концентрацией МТПГ и активностью заболевания по DAS28. Было установлено, что исходно высокая концентрация МТПГ в эритроцитах коррелирует со снижением активности заболевания по DAS28 в течение 9 мес. Наиболее значимой эта связь была с уровнем МТПГ2 и МТПГ3. Концентрация общего МТПГ у пациентов с хорошим ответом на терапию МТ составляла ≥ 74 нмоль/л. Взаимосвязи концентрации МТПГ с развитием НР не обнаружено [12]. Схожие результаты были получены в исследовании Р. Angelis-Stoforidis и соавт. [22]: общее количество МТПГ было выше у пациентов, ответивших на терапию МТ ($60,7 \pm 18,9$ нмоль/л), чем у тех, у кого она была неэффективной ($21,5 \pm 10,5$ нмоль/л). Важно отметить, что не обнаружено дозозависимого эффекта: больные, не ответившие на терапию МТ, получали в среднем более высокие дозы препарата по сравнению с теми, кто достиг цели терапии [22]. Т. Dervieux и соавт. [23] также показали, что у больных с меньшим снижением индекса DAS28 наблюдается бо-

лее низкий уровень МТПГ, несмотря на более высокие дозы МТ. Кроме того, они установили, что с помощью определения уровня длинных цепей МТПГ (МТПГ3–5) через 3 мес после начала лечения МТ можно прогнозировать, каким будет ответ на терапию через 6 мес. Больные, у которых концентрация длинных цепей МТПГ была <20 нмоль/л, через 3 мес после начала лечения отмечалось меньшее снижение DAS28 по сравнению с теми, у кого уровень этих метаболитов составлял >20 нмоль/л [23]. В более ранней работе эти же авторы показали, что уровень МПТГ3 коррелирует с активностью заболевания: при концентрации МПТГ3 <60 нмоль/л в 4,4 раза чаще наблюдался плохой ответ на МТ. Связи между развитием НР и уровнем МТПГ не выявлено [24]. Имеются данные о том, что более высокая концентрация короткоцепочечного МТПГ2 также ассоциирована со снижением активности заболевания по DAS28. Так, в одном из исследований была установлена статистически значимая взаимосвязь максимальной концентрации МТПГ2 со снижением активности заболевания по DAS28. Кроме того, была выявлена обратная корреляция между максимальной концентрацией МТПГ2 и уровнем эозинофилов и базофилов, которые предположительно могут участвовать в патогенезе РА [25]. Интересные результаты были получены С. Takahashi и соавт. [26], которые также подтвердили, что увеличение концентрации МТПГ в эритроцитах коррелирует со снижением индекса DAS28 у больных РА, а также обнаружили взаимосвязь НР (например, повышение уровня печеночных трансаминаз) с высокими концентрациями МТПГ. Авторы предположили, что для достижения максимальной эффективности и безопасности терапии МТ общая концентрация МТПГ в эритроцитах должна составлять 83–105 нмоль/л, концентрации >105 нмоль/л ассоциировалась с повышением уровня трансаминаз ≥ 50 Ед/л [26]. А. Sandhu и соавт. [27] установили, что более высокая концентрация МТПГ3 является предиктором развития НР у больных РА, но они не установили связи между концентрацией МТПГ и ответом на терапию.

Действительно, в ряде исследований связи между уровнем МТПГ и ответом на терапию не выявлено. Так, L.K. Stamp и соавт. [28] отметили значительный перекист уровней МТПГ у пациентов, достигших (DAS28<3,2) и не достигших (DAS28>3,2) ремиссии РА. Поскольку в предыдущих работах было установлено, что ориентировочная концентрация МТПГ, при которой наблюдается снижение активности заболевания, составляет >60 нмоль/л, авторы сравнили количество пациентов, достигших ремиссии, в группах с уровнем МТПГ >60 нмоль/л и <60 нмоль/л. Оказалось, что уровень МТПГ <60 нмоль/л выявлялся у 43 и 31% больных с DAS28<3,2 и DAS28>3,2 соответственно, у 69% пациентов с умеренной и высокой активностью РА уровень МТПГ был >60 нмоль/л [28]. Каждая из перечисленных работ имеет методологические особенности, которые не позволяют в полной мере сравнивать их между собой: в некоторых исследованиях МТ применялся в таблетированной форме; нет точных указаний на соблюдение определенных физико-химических условий подготовки и хранения образцов крови; нет данных, касающихся сроков забора материала для анализа (известно, что в первые 36 ч после введения уровень моноглутамата МТ является высоким, что не позволяет объективно оценить распределение МТПГ в клетках). Большинство крупных исследований, в том числе проспективных с применением тандемной хромато-масс-спектрометрии, выполняются в Японии [26, 29] и США [30], а также коллаборациями рабочих групп этих стран [31], но, несмотря на это, они не охватывают весь спектр возможного обследования при терапевтическом лекарственном мониторинге, в частности определение содержания МТПГ в мононуклеарах.

Таким образом, вопрос о значении оценки уровня МТПГ в эритроцитах для прогнозирования эффективности и переносимости МТ при РА остается открытым. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки объективного подхода к назначению МТ у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Олюнин ЮА. Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения. Современная ревматология. 2010;4(1):65-70. [Olyunin YuA. Early rheumatoid arthritis: current aspects of its diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):65-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-590
- Contreras-Yanez I, Pascual-Ramos V. Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jul 11;17(1):177. doi: 10.1186/s13075-015-0697-z.
- Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):806-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206047.
- Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):793-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206993.
- Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3537-46. doi: 10.1002/art.27692.
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Goodman S. Measuring methotrexate polyglutamates. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S24-6.
- Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985 Sep;76(3):907-12.
- Tishler M, Caspi D, Graff E, et al. Synovial and serum levels of methotrexate during methotrexate therapy of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989 Oct;28(5):422-3.
- Bannwarth B, Pehourcq F, Schaevebeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Mar;30(3):194-210.
- Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3299-308. doi: 10.1002/art.24034.
- De Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725. Epub 2013 Dec 2.

13. Danila MI, Hughes LB, Brown EE, et al. Measurement of erythrocyte methotrexate polyglutamate levels: ready for clinical use in rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):342-7. doi: 10.1007/s11926-010-0120-3.
14. Halilova KI, Brown EE, Morgan SL, et al. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Int J Rheumatol*. 2012;2012: 978396. doi: 10.1155/2012/978396. Epub 2012 Jul 9.
15. Kremer JM. Still trying to understand methotrexate. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11): 2099-101. doi: 10.3899/jrheum.141081
16. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2248-56. doi: 10.1002/art.24653.
17. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12): 2337-45. doi: 10.1093/rheumatology/keq216. Epub 2010 Aug 16.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.]
19. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, et al. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis – are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother*. 2006 Dec;60(10):678-87. Epub 2006 Oct 20.
20. Pan S, Stamp LK, Duffull SB, et al. Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Dec;53(12): 1161-70. doi: 10.1007/s40262-014-0179-5.
21. Cronstein BN. Going with the flow: methotrexate, adenosine, and blood flow. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):421-2. doi: 10.1136/ard.2005.049601..
22. Angelis-Stoforidis P, Vajda FJ, Christophidis N. Methotrexate polyglutamate levels in circulating erythrocytes and polymorphs correlate with clinical efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):313-20.
23. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095-103. doi: 10.1002/art.22129.
24. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1180-5. doi: 10.1136/ard.2004.033399. Epub 2005 Jan 27.
25. Hobl EL, Jilma B, Erlacher L, et al. A short-chain methotrexate polyglutamate as outcome parameter in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2012;30(2):156-63. Epub 2012 Apr 13.
26. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017 Jan 3;3(1): e000363. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000363
27. Sandhu A, Dhir V, Bhatnagar A, et al. High Methotrexate Triglutamate Level Is an Independent Predictor of Adverse Effects in Asian Indian Rheumatoid Arthritis Patients – A Preliminary Study. *Ther Drug Monit*. 2017 Apr;39(2):157-63. doi: 10.1097/FTD.0000000000000375.
28. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):359-68. doi: 10.1002/art.27201.
29. Murosaki T, Nagatani K, Sato T, et al. Prediction of the therapeutic response to methotrexate at 24 weeks by methotrexate-polyglutamates concentration in erythrocytes at 8 weeks in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):411-16. doi: 10.1080/14397595.2016.1208137
30. Dervieux T, Kremer JM, Weinblatt ME. Differing contribution of methotrexate polyglutamates to adalimumab blood levels as compared with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1285-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214860. Epub 2019 Mar 18.
31. Dervieux T, Kremer J, Brady K, et al. Enhanced Methotrexate Polyglutamation in Japanese as Compared to Caucasian Rheumatoid Arthritis Patients Starting Methotrexate [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(suppl 10):2401.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.05.2020/18.07.2020/3.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
Сыгырта В.С. <https://orcid.org/0000-0001-6345-0808>
Кудрявцева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>
Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>