

# Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения

Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Таскина Е.А.<sup>1</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1,2</sup>, Кашеварова Н.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В обзоре систематизированы современные данные, свидетельствующие об эффективном контроле боли и значительном улучшении функциональной активности у пациентов с остеоартритом (ОА) на фоне применения фармацевтических субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). Обсуждается влияние комбинации ХС и ГА на субклиническое воспаление (low-grade inflammation) в суставах, замедление прогрессирования ОА, уменьшение кардиоваскулярного риска, метаболических нарушений и др. Многообещающими представляются сообщения о возможном снижении общей летальности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительной терапии симптоматическими препаратами замедленного действия (SYSADOA). Широкий спектр плеiotропных эффектов ХС и ГА позволяет отнести эти препараты к геропротекторам и рекомендовать их назначение не только при ОА, но и при различных коморбидных состояниях.

**Ключевые слова:** остеоартрит; боль; воспаление; коморбидность; хондроитин; глюкозамин; SYSADOA; геропротекторы.

**Контакты:** Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

**Для ссылки:** Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022;16(2):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106

## Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications

Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Taskina E.A.<sup>1</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1,2</sup>, Kashevarova N.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, BARRIKADNAYA street, building 1, Moscow 125993, Russia

The review systematizes modern data indicating effective pain control and a significant improvement in the functional activity of patients suffering from osteoarthritis (OA) using pharmaceutical substances of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine (GA). The effect of a combination of CS and GA on subclinical inflammation (low-grade inflammation) in the joints, slowing down the progression of OA, reducing cardiovascular risk, metabolic disorders, etc. are discussed. There are promising reports of a possible decrease in overall mortality and mortality from cardiovascular diseases during long-term therapy with symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA). A wide range of pleiotropic effects of CS and HA allows us to classify these drugs as geroprotectors and recommend their use not only in OA, but also in various comorbid conditions.

**Key words:** osteoarthritis; pain; inflammation; comorbidity; chondroitin; glucosamine; SYSADOA; geroprotectors.

**Contact:** Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

**For reference:** Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, преимущественно поражающее лиц старших возрастных групп. Частота ОА в возрасте старше 40 лет составляет 10–17%, 60 лет и старше — 50%, 75 лет и старше — до 80% [1]. По экспертным оценкам, ОА является серьезной проблемой общественного здравоохранения. С этим заболеванием связано значительное увеличение расходов на хирургическое лечение (более 300 млн человек страдают ОА тазобедренного и/или коленного сустава) и социальное обеспечение (по статистическим данным, около 9,6 млн лет «прожито с инвалидностью» из-за ОА) [2, 3]. Показатели распространенности и заболеваемости ОА неуклонно растут. Согласно данным исследования глобального бремени

болезней (Global Burden of Disease Study, GBD), с 1990 по 2017 г. общая заболеваемость ОА выросла на 102% [4]. По прогнозам А. Turkiewicz и соавт. [5], в ближайшее время количество больных ОА будет увеличиваться в геометрической прогрессии за счет старения населения и эпидемии ожирения (с поправкой на то, что расчеты были выполнены до пандемии новой коронавирусной инфекции). Этой точки зрения придерживаются и другие исследователи. Так, в Португалии около 80% пожилых людей имеют избыточный вес, а 75% взрослого населения физически неактивны, и такая тенденция характерна для многих стран мира [6].

При ОА наблюдается значительное сокращение продолжительности здоровой трудовой жизни населения (Healthy

Working Life Expectancy, HWLE). В недавно опубликованной масштабной работе, проведенной в Великобритании, показано, что у пациентов с ОА в возрасте 50 лет HWLE снижена на треть по сравнению с лицами без ОА [7]. По данным Управления по охране труда и технике безопасности (Health and Safety Executive, HSE), в 2020 г. в Соединенном Королевстве из-за заболеваний опорно-двигательного аппарата, среди которых значительная доля приходилась на ОА, было потеряно 34% всех рабочих дней [8]. Комиссия журнала Lancet отметила, что в 2019 г. ОА занимал 15-е место в структуре нозологий по оценке лет, прожитых с инвалидностью [9]. В России заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани находятся на 3-м месте среди причин инвалидности и являются одним из основных факторов временной нетрудоспособности [10].

Таким образом, ОА — одна из важнейших нерешенных задач современной медицины. Для этого заболевания характерен высокий уровень гетерогенности клинических проявлений и структурных изменений: у пациентов наблюдаются разные интенсивность и характер боли, функциональные нарушения, скорость прогрессирования и клинические исходы. В связи с этим больные ОА, обращающиеся за медицинской помощью, представляют собой весьма неоднородную группу, требующую дифференцированного диагностического и терапевтического подхода.

Современное лечение ОА зачастую подразумевает необходимость мультидисциплинарного подхода с участием ревматологов, травматологов-ортопедов, терапевтов, врачей общей практики, реабилитологов и других специалистов для оптимизации диагностики и комплексной терапии. Последняя предполагает использование комбинации немедикаментозных методов (образовательные программы, коррекция биомеханических нарушений, снижение массы тела, физические упражнения), лекарственной терапии (симптоматические препараты замедленного действия — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA; нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, включая локальные формы; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты; введение плазмы, обогащенной тромбоцитами — Platelet rich plasma, PRP-терапия и др.) и при необходимости хирургической коррекции структурных нарушений (эндопротезирование суставов). Такой интегративный подход к ведению пациентов позволяет эффективно купировать болевой синдром, повысить функциональную и профессиональную активность, оптимизировать психоэмоциональное состояние и качество жизни в целом, а также улучшить исходы ОА благодаря замедлению прогрессирования структурных повреждений и снижению риска смертности [11].

В недавно опубликованном обзоре метаанализов было показано, что при ОА, независимо от локализации поражения, значимо возрастает коэффициент риска (КР) как общей смертности (1,18–1,23), так и смертности, связанной с кардиоваскулярными катастрофами (1,21–1,53) [12]. Поэтому важное место в фармакотерапии ОА должны занимать геропротекторы, которые способны замедлить старение и увеличить продолжительность жизни. В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний или улучшения качества жизни пожилых пациентов, геропротекторы применяются в более раннем возрасте. В настоящее время известно более 200 соединений, относящихся

к данной группе лекарственных препаратов (метформин, витамин D, сенолитики, некоторые SYSADOA и др.), которые могут уменьшать и/или предотвращать окислительный стресс и влиять на процессы аутофагии — основного катаболического пути удаления из клеток агрегированных белков, поврежденных органелл и внутриклеточных патогенов [13].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что модуляция аутофагии обладает терапевтическим потенциалом при многих нарушениях и состояниях, таких как ОА, сахарный диабет (СД) 2-го типа, метаболический синдром, болезнь Альцгеймера, иммунные/воспалительные и онкологические заболевания, опосредуя свое влияние через механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [14]. В ряде исследований было продемонстрировано, что прием глюкозамина (ГА) сульфата/гидрохлорида, имитируя низкоуглеводную диету, увеличивает продолжительность жизни у *Caenorhabditis elegans* и стареющих мышей [15, 16], при этом голодание является одним из сильнейших стимулов для запуска у них процессов аутофагии. В частности, взаимодействие ГА с АМФ-активированной протеинкиназой способствует уменьшению митохондриальной дисфункции и активности NF-κB, ответственных за инициацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах. В результате снижается интенсивность окислительного стресса, в частности продукция активных форм кислорода, и одновременно повышаются защитные свойства организма за счет продукции каталазы, супероксиддисмутазы, гемоксигеназы 1 [15]. Имеются данные о том, что ГА позволяет увеличить продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* благодаря повышению протеасомной активности и аутофагии [16].

Доказано, что ГА и хондроитина сульфат (ХС) обладают рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность их применения не только при ОА, но и при других заболеваниях. В крупномасштабной проспективной когортной работе было выявлено, что прием ГА снижает риск возникновения СД 2-го типа [17]. В это исследование было включено 404 508 участников, не страдавших СД, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Длительность наблюдения составила в среднем 8,1 года, за это время у 7228 пациентов развился СД 2-го типа. Авторы обнаружили обратную связь между приемом ГА и уровнем глюкозы ( $\beta = -0,01$ ,  $p < 0,001$ ) и гликированного гемоглобина ( $\beta = -0,03$ ,  $p = 0,13$ ) в сыворотке крови. При проведении многофакторного анализа с поправкой на возраст и пол было определено значимое снижение КР развития СД при приеме ГА (КР 0,82; 95% доверительный интервал, ДИ 0,77–0,87). Причем при дальнейшем нивелировании других факторов риска развития СД и ССЗ (раса, индекс массы тела — ИМТ, — физическая активность, статус курения, употребление алкоголя, здоровое питание, индекс депривации Таунсенда, отягощенный анамнез по СД, употребление аспирина и НПВП, наличие боли в суставах, ОА, гипертонической болезни и гиперхолестеринемии) данные результаты сохранили свою значимость (КР 0,81; 95% ДИ 0,76–0,86). В 2020 г. был опубликован большой обзор, в котором также было подтверждено, что прием ГА ассоциирован с благоприятным гликемическим профилем по сравнению с плацебо [18]. Механизм развития этих эффектов до конца не изучен: с одной стороны, ГА способен снижать гликолиз и увеличивать катаболизм аминокислот (имитируя низкоуглеводную диету) [17], а с другой — подавлять активность субклинического воспаления (low-grade inflammation) [19, 20].

Улучшение прогноза в отношении снижения кардио-васкулярного риска является приоритетной задачей ревматологии с учетом частого сочетания ОА и ССЗ. Увеличивается количество информации о «кардиопротективных» свойствах ГА и ХС, в том числе о снижении числа сердечно-сосудистых катастроф [21, 22]. В исследовании Н. Ма и соавт. [23] было включено 466 039 лиц без кардиологической патологии, которых наблюдали в течение 7 лет. За этот период было зафиксировано 10 204 случаев ССЗ, 5745 – ишемической болезни сердца (ИБС), 3263 – острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и 3060 летальных исходов вследствие ССЗ. Применение ГА ассоциировалось со снижением риска развития ССЗ и смертности от них ( $p < 0,001$ ), причем данная тенденция сохранялась после коррекции по возрасту, полу, ИМТ, расе, факторам образа жизни, рациону питания, приему лекарственных препаратов и пищевых добавок. Так, КР развития сердечно-сосудистых событий составил 0,85 (95% ДИ 0,80–0,90;  $p < 0,001$ ), смертности от ССЗ – 0,78 (95% ДИ 0,70–0,87;  $p < 0,001$ ), от ОНМК – 0,91 (95% ДИ 0,83–1,00;  $p = 0,04$ ) и от ИБС – 0,82 (95% ДИ 0,76–0,88;  $p < 0,001$ ), включая как фатальные (КР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,85;  $p < 0,001$ ), так и нефатальные (КР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,91;  $p < 0,001$ ) случаи. На основании полученных данных о снижении риска сердечно-сосудистых событий на 15% и ССЗ на 9–22% был сделан вывод о том, что прием ГА может играть профилактическую роль.

Большой интерес представляют результаты 10-летнего наблюдения когорты NHANES, включившей 16 686 лиц [22]. За время наблюдения (медиана 107 мес) зарегистрировано 3366 (20,2%) летальных исходов, из них 674 (20%) были связаны с ССЗ. В ходе исследования еще раз было подтверждено, что регулярный прием ГА и/или ХС (3,94% участников получали SYSADOA в течение года и более) способствовал снижению риска как общей смертности (на 39%, КР 0,61; 95% ДИ 0,49–0,77), так и летальности от кардиоваскулярных катастроф (на 65%, КР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,61), в том числе после стандартизации по возрасту. Эта тенденция сохранилась и после проведения корректировки по таким факторам риска, как пол, раса, возраст, курение, физическая активность (КР 0,73 для общей смертности; 95% ДИ 0,57–0,93). Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованного исследования G.A. Bell и соавт. [24], которые, проанализировав летальность среди 77 510 жителей штата Вашингтон в возрасте от 50 до 76 лет, зарегистрировали 5362 летальных исхода. За время наблюдения (с 2000 по 2008 г.) использование ГА и/или ХС значительно снизило летальность: КР составил для ГА и/или ХС 0,82 (95% ДИ 0,75–0,90) и для ХС 0,86 (95% ДИ 0,78–0,96).

В 2021 г. R. Mazzucchelli и соавт. [25] опубликовали результаты работы, целью которой являлась проверка гипотезы о снижении вероятности развития острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне терапии ХС или ГА. В это исследование «случай-контроль» было включено 23 585 пациентов с острым ИМ, в группу контроля – 117 405 участников. Отмечено, что пациенты с ИМ значительно реже (0,38%) применяли SYSADOA по сравнению с группой контроля (0,64%): скорректированное отношение шансов (ОШ) – 0,57 (95% ДИ 0,46–0,72). Было показано, что использование ХС снижает вероятность острого ИМ на 40%, данная закономерность прослеживалась при высоком и среднем сердечно-сосудистом риске и не зависела от приема НПВП, гендерной принадлежности, а также длительности применения ХС (менее и более 1 года).

Представленные позитивные эффекты ХС и ГА объясняются их способностью восстанавливать гликокаликс, противовоспалительным (снижение уровня СРБ, ингибирование NF-κB пути, включая продукцию интерлейкина – ИЛ – 1β, ИЛ6, фактора некроза опухоли α – ФНОα, – простагландина E<sub>2</sub>, а также экспрессии циклооксигеназы 2 – ЦОГ2 и др.) и антиапоптотическим действием, подавлением продукции гепариназ и металлопротеаз [26–31].

Положительное влияние ХС на эндотелиальную функцию подтверждено в экспериментах на моделях животных [32]. В частности, продемонстрирована его способность фиксироваться на атероматозной бляшке, что приводило к уменьшению ее размеров, восстановлению поврежденного эндотелия и снижению трансформации моноцитов/макрофагов в пенистые клетки.

ГА и ХС обладают рядом свойств, которые позволяют повысить эффективность терапии ОА, снизить риск кардиоваскулярных и метаболических нарушений, а также смертности. Так, в масштабном ( $n = 495\,077$ ) популяционном проспективном когортном исследовании было обнаружено, что регулярный прием ГА (19,1% участников) сопряжен со снижением риска общей летальности на 15%, смертности от ССЗ на 18%, онкопатологии на 6%, респираторных инфекций на 27% и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на 26% [33]. Сложность механизмов действия ХС и ГА обуславливает необходимость их дальнейшего изучения в хорошо организованных клинических и доклинических исследованиях.

В настоящее время имеется убедительная доказательная база, демонстрирующая эффективность ХС и ГА при ОА различных локализаций, а широкий спектр плейотропных эффектов SYSADOA обеспечивает благоприятный профиль безопасности лечения, в том числе при наличии коморбидной патологии. Кроме того, важным преимуществом SYSADOA является способность замедлять прогрессирование структурных изменений суставов, особенно при длительном применении [34].

Данные систематического обзора и метаанализа, включившего 37 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 3949 пациентов, из которых 1987 получали ГА и 1962 – плацебо, еще раз показали значимое преимущество ГА перед плацебо по анальгетическому действию. Получены доказательства высокой достоверности (по системе оценки уровня доказательности GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) того, что на фоне терапии ГА снижается тяжесть ОА по индексам Лекена и WOMAC, улучшается функциональная способность суставов и значительно замедляется прогрессирование заболевания (табл. 1). Важным аспектом этой работы является также подтверждение хорошей переносимости ГА, сопоставимой с таковой плацебо (ОШ 1,236; 95% ДИ 0,623–2,454;  $p = 0,54$ ) [35].

В обзоре J.Y. Reginster и N. Veronesi [36] привели веские аргументы в пользу симптоматического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия ХС. Было отмечено, что ХС – эффективный и безопасный препарат для лечения ОА различных локализаций, действие которого развивается уже спустя 30 дней после начала приема. Кроме того, авторы обратили внимание на эффект последствия, который сохранялся на протяжении 3 мес и более после прекращения лечения. Общий анализ всех исследований, включенных в

## О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Таблица 1. Эффективность ГА, по данным РКИ (адаптировано из [35])  
Table 1. Efficacy of GA according to randomized clinical trials (adapted from [35])

Исходы	Размер эффекта (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	Число участников / число РКИ	Уровень доказательности (GRADE)
Снижение индекса Лекена	SMD – 0,363 (0,202–0,524)	–	454/3	Высокий
Замедление сужения ширины суставной щели (3 года)	SMD – 0,432 (0,235–0,628)	–	414/2	Высокий
Замедление прогрессирования ОА	–	0,382 (0,216–0,677)	414/2	Высокий
Уменьшение индекса WOMAC суммарный	MD – 3,903 (7,418–0,658)	–	621/6	Умеренный*

Примечание. MD (Mean Difference) – средняя разница; \* – 50–75%.

обзор, также свидетельствовал о хорошем профиле безопасности ХС: частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) были минимальными и сходны с таковыми при использовании плацебо. Важным выводом этой работы стало подтверждение того, что на фоне приема препарата существенно сокращается потребность в НПВП и тем самым снижается риск развития НЯ, характерных для этих лекарственных средств.

Возможность уменьшения экономических потерь здравоохранения на фоне терапии SYSADOA продемонстрирована в ретроспективном исследовании VECTRA, в котором был проведен сравнительный клинико-экономический анализ ХС и НПВП. Оказалось, что постепенный переход с НПВП на ХС может сэкономить до 38,7 млн евро, при этом такое переключение позволило избежать развития 2666 осложнений со стороны ЖКТ на каждые 10 тыс. больных [37].

Серьезным обоснованием структурно-модифицирующего эффекта ГА и ХС является большой систематический обзор и метаанализ 28 РКИ (n=11 890), опубликованный в июле 2021 г., в котором были установлены замедление прогрессирования ОА и улучшение функциональной способности суставов: стандартизированная разница средних (Standardised Mean Difference, SMD) для ГА равнялась 0,16 (95% ДИ 0,04–0,28) и -0,17 (95% ДИ от -0,28 до -0,07), для ХС – 0,21 (95% ДИ 0,1–0,32) и -0,15 (95% ДИ от -0,26 до -0,03) соответственно [38].

В настоящее время появляется все больше доказательств значимого терапевтического потенциала препаратов, содержащих ХС и ГА, эффективность и безопасность которых обусловлены воздействием на разные патогенетические триггеры ОА (табл. 2).

Таблица 2. Предполагаемые механизмы действия ГА и хондроитина (адаптировано из [39])  
Table 2. Hypothetical mechanisms of action of GA and chondroitin (adapted from [39])

Эффект	ГА	Хондроитин
Влияние на хрящевой матрикс и/или хондроциты	Увеличение синтеза протеогликанов, образование хондроцитов, отсутствие влияния на синтез ДНК и коллагена II, снижение уровня ММП1, повышение продукции агрекана	Повышение синтеза протеогликанов, образование хондроцитов, влияние на пролиферацию и обмен хондроцитов
Снижение активности протеолитических ферментов	Увеличение активности протеинкиназы С, подавление выработки лизосомальных ферментов печени	Уменьшение синтеза или активности коллагеназ, лизосомальных ферментов, НА, фосфолипазы 2
Противовоспалительное действие	Подавление синтеза ИЛ1β и ФНОα, уменьшение уровня ЦОГ2, ИЛ6, фосфолипазы 2	Снижение хемотаксиса лейкоцитов

Примечание. ММП1 – матриксная металлопротеиназа 1; НА – N-ацетилглюкозамин.

Одно из важных свидетельств успешного применения комбинации ГА и ХС приведено в масштабном (61 РКИ) сетевом метаанализе [40], в котором препараты оценивались в качестве монотерапии или в комбинации по сравнению с целекоксибом, парацетамолом и плацебо. По степени снижения боли по индексу WOMAC (в см) лидирующее место занял целекоксиб (SMD -0,80; 95% ДИ от -0,95 до -0,63; поверхность под кумулятивной кривой распределения – Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA 96%), второе место – комбинация ХС и ГА (SMD -0,58; 95% ДИ от -0,98 до -0,18; SUCRA 67%), третье место – монотерапия ХС (SMD -0,53; 95% ДИ от -0,83 до -0,28; SUCRA 64%), далее следовали ацетаминофен (SMD -0,35; 95% ДИ от -0,65 до -0,05) и ГА (SMD -0,33; 95% ДИ от -0,60 до -0,10). При анализе функциональной способности также наилучшие результаты отмечались при использовании целекоксиба (SMD -0,65; 95% ДИ от -0,8 до -0,53; SUCRA 96%) и комбинации ХС и ГА (SMD -0,48; 95% ДИ от -0,8 до -0,17; SUCRA 65%), несколько ниже были показатели у ХС (SMD -0,46; 95% ДИ от -0,69 до -0,23; SUCRA 62%), ГА (SMD -0,36; 95% ДИ от -0,59 до -0,15; SUCRA 44%) и ацетаминофена (SMD -0,29; 95% ДИ от -0,57 до -0,02). Профиль безопасности комбинированного препарата был сравним с таковым плацебо (относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,35–1,09).

Согласно данным систематического обзора и метаанализа 8 РКИ (3793 пациентов с ОА, 1067 из которых получали комбинацию ХС и ГА, а 2726 – другие виды лечения, в том числе монотерапию ХС или ГА), на фоне комбинированной терапии ХС и ГА наблюдалось значимое снижение суммарного индекса WOMAC (MD -12,04; 95% ДИ от -22,33 до -1,75;

$p=0,02$ ), скованности суставов по WOMAC (MD -4,70; 95% ДИ от -8,57 до -0,83;  $p=0,02$ ), а также замедление рентгенологического прогрессирования (MD -0,09; 95% ДИ от -0,18 до -0,00;  $p=0,04$ ) [41].

К лекарственным средствам, содержащим ХС (500 мг) и ГА гидрохлорид (500 мг) относится препарат Артра®, который с 2003 г. активно назначается при ОА различной локализации. На сегодня имеется убедительная доказательная база его эффективности и безопасности [42]. В частности, в 9-месячном многоцентровом исследовании, включавшем 375 пациентов с ОА коленных суставов II—III стадии [43], было продемонстрировано преимущество комбинированного лечения ХС и ГА перед монотерапией НПВП. Начиная с 1-го месяца и на протяжении всего периода наблюдения в группе больных, получавших препарат Артра®, отмечался более значимый анальгетический и противовоспалительный эффект: уменьшение боли, скованности и улучшение функционального состояния суставов по индексу WOMAC, а также сохранение последствия как минимум в течение 3 мес после окончания курса лечения. На фоне комбинированной терапии уже через 1 мес от приема диклофенака отказались 12,2% пациентов, через 4 мес — 40%, через 6 мес — 60%. К концу наблюдения об улучшении состояния сообщили большинство (90%) пациентов основной группы и 64,3% группы сравнения. Отмечен хороший профиль безопасности препарата: в основной группе НЯ (обострение хронического панкреатита и гастралгии) зарегистрированы в 2 случаях и наиболее вероятно были связаны с приемом НПВП. В контрольной группе НЯ (диспепсические расстройства, повышение артериального давления, периферические отеки и др.) выявлены у 35 пациентов и в подавляющем числе случаев потребовали отмены препарата.

Большой интерес представляет исследование, посвященное эффективности и безопасности Артра® у лиц с ОА коленных суставов II—III стадии и коморбидностью. Было обследовано 60 пациентов в возрасте  $62,3 \pm 4,7$  года [44], которых рандомизировали в две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ОА (интенсивности болевого синдрома и степени функциональных ограничений) и сопутствующей патологии. Пациенты основной группы получали препарат Артра® в комбинации с НПВП, контрольной — только НПВП. Общая длительность терапии составила 6 мес, оценка эффективности проводилась через 3 и 6 мес, дополнительно при первом визите и через 9 мес выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) коленного сустава с оценкой толщины суставного хряща.

У большинства пациентов основной группы к 3 мес лечения существенно уменьшилась интенсивность боли и улучшилась функция суставов с дальнейшим нарастанием положительной динамики. Так, к 6-му месяцу терапии между группами были выявлены значимые различия по уровню боли и функции по WOMAC: 178,3 мм против 287,4 мм ( $p=0,02$ ) и 427,3 против 658,9 ( $p=0,002$ ) соответственно. Данные МРТ подтвердили улучшение структуры хрящевой ткани в медиальных и латеральных отделах коленного сустава у 60% больных основной группы, при этом у лиц, принимавших только НПВП, в 63,3% случаев наблюдалась отрицательная динамика.

Значительное снижение интенсивности боли, которое выявлено у большей части пациентов, получавших Артра®, позволило существенно сократить использование НПВП: через 6 мес потребность в НПВП в основной группе составила 23,3%, а в контрольной — 73,3%.

Однако особой ценностью этой работы явилось изучение влияния терапии на течение сопутствующих заболеваний [45]. Всем пациентам исходно и через 6 мес выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и холтеровское мониторирование ЭКГ и оценивалась динамика систолического артериального давления (САД). Диспепсия и/или эрозивные поражения ЖКТ по данным ЭГДС были обнаружены у 20% больных основной группы и у 43,3% контрольной. Позитивная динамика при холтеровском мониторировании ЭКГ и контроле САД регистрировалась только у лиц, получавших SYSADOA: к 6-му месяцу наблюдения зафиксированы меньшее число эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии, снижение среднесуточного САД на 7,3 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ). Кроме того, пациентам основной группы за последующие 9 мес реже требовалась госпитализация в стационар (43% против 76%): общее число госпитализаций на 1 больного составило 1,2 и 1,7 случая соответственно. Таким образом, результаты этого исследования могут свидетельствовать о плейотропном действии комбинации ХС и ГА, что имеет важное значение при выборе Артра® у пациентов с коморбидной патологией.

В работе отечественных авторов было доказано преимущество назначения препарата Артра® при остеопоротическом фенотипе ОА. В открытом контролируемом исследовании с участием 60 больных в возрасте 45—70 лет с начальными проявлениями (I—II стадия по классификации Kellgren—Lawrence) ОА коленных суставов в сочетании с остеопорозом прием комбинации ХС и ГА сопровождался значимым снижением выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ;  $p<0,001$ ) и уменьшением/купированием синовита по данным УЗИ. В контрольной группе к 3-му месяцу терапии, напротив, отмечено усиление боли ( $p=0,015$ ). С этими результатами согласовывалась оценка пациентами и врачами удовлетворенности лечением. В основной группе улучшение состояния, согласно мнению врача, было достигнуто в 90,4% случаев, а по оценке больных — в 95,5%, тогда как в контрольной группе чаще наблюдалось ухудшение самочувствия: у 75 и 84,8% пациентов соответственно [46].

Динамика боли и функции суставов на фоне приема препарата Артра® была изучена на ранних стадиях ОА [47]. У большей части пациентов ОА был диагностирован впервые. Терапия значительно улучшила состояние большинства пациентов: статистически значимо уменьшились интенсивность боли по ВАШ (в начале лечения —  $60,9 \pm 0,28$  мм, через 3 мес —  $22,6 \pm 0,31$  мм;  $p<0,0001$ ) и выраженность нарушений функции по индексу WOMAC ( $39,5 \pm 0,22$  балла против  $23,13 \pm 0,13$  балла;  $p<0,0001$ ). Положительная динамика сопровождалась снижением суточной потребности в НПВП: через 1 мес — на 6,8%, через 3 мес — на 37,3%. Больные и врачи высоко оценили эффективность лечения — 89,5 и 96,8% соответственно. Переносимость комбинации ХС и ГА была хорошей: общее число НЯ составило 6,1%.

Представляет интерес исследование Л.И. Алексеевой и соавт. [48], которые изучали эффективность препарата Артра® при неспецифической боли в нижней части спины (БНС). Как известно, большая часть случаев БНС, особенно у лиц старших возрастных групп, связана с ОА фасеточных суставов позвоночника, что является показанием для назначения SYSADOA. В 3-месячном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании (9761 больных из 46 центров Российской Федерации) были зафиксированы значимое ( $p<0,0001$ ) уменьшение боли в покое и при дви-

## О Б З О Р Ы / R E V I E W S

жении, улучшение индекса Освестри, снижение суточной потребности в НПВП. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством лечения БНС, в том числе у лиц старшего возраста.

Таким образом, комбинированное применение ХС и ГА обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функции у пациентов с ОА различной локализации, в том числе при неспецифической БНС. Возможность использования препарата у пациентов с коморбидной патологией

является важным аспектом предотвращения полипрагмазии, особенно в пожилом возрасте. Несомненно, для подтверждения полученных ранее данных об эффективности ХС и ГА необходимы дальнейшие проспективные исследования, выполненные в соответствии с современными стандартами доказательной медицины. Тем не менее на основании уже имеющихся работ можно сделать вывод о наличии серьезных доказательств плейотропных механизмов действия комбинированных препаратов и возможности их широкого использования в реальной клинической практике.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Zhang Z, Huang C, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med.* 2020 Oct;8(19):1213. doi: 10.21037/atm-20-4665.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
- Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):819-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515. Epub 2020 May 12.
- Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022 Feb;30(2):196-206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
- Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a populationbased study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
- Costa D, Cruz EB, Silva C, et al. Factors Associated With Clinical and Radiographic Severity in People With Osteoarthritis: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 15;8:773417. doi: 10.3389/fmed.2021.773417. eCollection 2021.
- Lynch M, Bucknall M, Jagger C, Wilkie R. Healthy working life expectancy at age 50 for people with and without osteoarthritis in local and national English populations. *Sci Rep.* 2022 Feb 14;12(1):2408. doi: 10.1038/s41598-022-06490-3.
- <https://www.hse.gov.uk/statistics/overall/hssh1920.pdf>.
- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1711-12. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
- Мартынов АИ, Наумов АВ, Верткин АЛ и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач.* 2015;(4):39-46. [Martynov AI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Management of osteoarthritis patients with comorbidity in general medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchii vrach.* 2015;(4):39-46. (In Russ.)].
- Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология.* 2021; 15(5):68-75. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75.
- Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 25;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219. eCollection 2020.
- Rayson A, Boudiffa M, Naveed M, et al. Geroprotectors and Skeletal Health: Beyond the Headlines. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Feb 9;10:682045. doi: 10.3389/fcell.2022.682045. eCollection 2022.
- DeMartino GN. Introduction to the Thematic Minireview Series: Autophagy. *J Biol Chem.* 2018 Apr 13;293(15):5384-5. doi: 10.1074/jbc.TM118.002429. Epub 2018 Feb 21.
- Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, et al. D-glucosamine Supplementation Extends Life Span of Nematodes and of Ageing Mice. *Nat Commun.* 2014 Apr 8;5:3563. doi: 10.1038/ncomms4563.
- Denzel Ms, Storm NJ, Gutschmidt A, et al. Hexosamine Pathway Metabolites Enhance Protein Quality Control and Prolong Life. *Cell.* 2014 Mar 13;156(6):1167-78. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.061.
- Ma H, Li X, Zhou T, et al. Glucosamine Use, Inflammation, and Genetic Susceptibility, and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020 Apr;43(4):719-25. doi: 10.2337/dc19-1836. Epub 2020 Jan 27.
- Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes; on behalf on the European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
- Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol.* 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
- Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One.* 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534.
- Sibbritt D, Adams J, Lui CW, et al. Who uses glucosamine and why? A study of 266,848 Australians aged 45 years and older. *PLoS One* 2012;7:e41540.10.1371/journal.pone.004154.
- King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med.* Nov-Dec 2020; 33(6):842-7. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.
- Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of Habitual Glucosamine Use with Risk of Cardiovascular Disease: Prospective Study in UK Biobank. *BMJ.* 2019 May 14;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628.
- Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012 Aug; 27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6.
- Mazzucchelli R, Rodriguez-Martín S, Garcia-Vadillo A, et al. Risk of acute myocar-

- dial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021 Jul 12;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932. eCollection 2021.
26. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulfoxide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):243-54.
27. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sa'nchez-Pernaute O, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis: Chondroitin sulphate in atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2008 Jun;154(4):843-51. doi: 10.1038/bjp.2008.113. Epub 2008 Apr 21.
28. Largo R, Martirnez-Calatrava MJ, Sa'nchez-Pernaute O, et al. Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jul;297(1):H268-76. doi: 10.1152/ajpheart.00142.2009. Epub 2009 May 1.
29. Xu CX, Jin H, Chung YS, et al. Chondroitin sulfate extracted from the *Styela clava* tunic suppresses TNF-alpha-induced expression of inflammatory factors, VCAM-1 and iNOS by blocking Akt/NF-kappaB signal in JB6 cells. *Cancer Lett*. 2008 Jun 8;264(1):93-100. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.022. Epub 2008 Mar 4.
30. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Apr;230(4):255-62. doi: 10.1177/153537020523000405.
31. Sakai S, Sugawara T, Kishi T, et al. Effect of glucosamine and related compounds on the degranulation of mast cells and ear swelling induced by dinitrofluorobenzene in mice. *Life Sci*. 2010 Feb 27;86(9-10):337-43. doi: 10.1016/j.lfs.2010.01.001. Epub 2010 Jan 20.
32. Melgar-Lesmes P, Sa'nchez-Herrero A, Lozano-Juan F, et al. Chondroitin Sulphate Attenuates Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice Involving Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Thromb Haemost*. 2018 Jul;118(7):1329-39. doi: 10.1055/s-0038-1657753. Epub 2018 Jun 6.
33. Li ZH, Gao X, Chung VC, et al. Associations of Regular Glucosamine Use with All-Cause and Cause-specific Mortality: a Large Prospective Cohort Study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217176.
34. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
35. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
36. Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8. Epub 2020 Jul 7.
37. Rubio-Terres C, Grupo del estudio VECTRA. An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study. *Reumatol Clin*. Jul-Aug 2010;6(4):187-95. doi: 10.1016/j.reuma.2009.12.009. Epub 2010 Jun 24.
38. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of DiseaseModifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2085-93. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z.
39. Owens S, Wagner P, Vangness C. Recent Advances in Glucosamine and Chondroitin Supplementation. *J Knee Surg*. 2004 Oct;17(4):185-93. doi: 10.1055/s-0030-1248220.
40. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
41. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9. Online ahead of print.
42. Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Мендель ОИ. Результаты применения препарата артра® при гонартрозе. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):10. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel' OI. Results of the use of the drug artra® in gonarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(2):10. (In Russ.)].
43. Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Мендель ОИ. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. Русский медицинский журнал. 2005;13(24): 637-1640. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel' OI. Rational choice of basic therapy for osteoarthritis. Results of an open randomized multicenter study of the drug ARTRA® in Russia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24): 637-1640. (In Russ.)].
44. Верткин АЛ, Наумов АВ. Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения пациентов при соматической патологии. Русский медицинский журнал. 2007;15(4):319-24. [Vertkin AL, Naumov AV. Deforming osteoarthritis: a strategy for managing patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(4):319-24. (In Russ.)].
45. Мендель ОИ, Наумов АВ, Алексеева ЛИ и др. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф. Русский медицинский журнал. 2010;18(6):400-4. [Mendel' OI, Naumov AV, Alekseeva LI, et al. Osteoarthritis as a risk factor for cardiovascular disasters. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(6):400-4. (In Russ.)].
46. Родионова СС, Еськин НА, Матвеева НЮ, Морозова НС. Рациональный выбор лечения начальных стадий гонартроза у пациентов, страдающих системным остеопорозом. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2014;(2):52-6. [Rodionova SS, Es'kin NA, Matveeva NYu, Morozova NS. Rational choice of treatment of the initial stages of gonarthrosis in patients suffering from systemic osteoporosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2014;(2):52-6. (In Russ.)].
47. Родионова СС, Еськин НА. Комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина (препарат артра) для купирования боли и снижения потребления нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с I-II стадиями остеоартроза коленных суставов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(1):67-72. [Rodionova SS, Es'kin NA. Combination of chondroitin sulfate and glucosamine (arthra drug) for pain relief and reduction of consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with stages I-II osteoarthritis of the knee joints. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(1):67-72. (In Russ.)].
48. Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Баринов АН и др. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):16-20. [Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, et al. New approaches to the treatment of nonspecific pain in the lower back. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1): 16-20. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.02.2022/17.03.2022/21.03.2022

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией «STADA». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by STADA. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>