

Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном 2-го типа, экстрактом имбиря, витаминами группы В, аскорбиновой кислотой, на клинические проявления остеоартрита при различных фенотипах заболевания

Таскина Е.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{1,2}, Кашеварова Н.Г.¹, Стребкова Е.А.¹, Савушкина Н.М.¹, Шарапова Е.П.¹, Короткова Т.А.¹, Хальметова А.Р.¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра по сравнению с препаратом Терафлекс® у пациентов с различными фенотипами остеоартрита (ОА).

Материал и методы. В проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 80 женщин в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (КС) I–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Длительность исследования — 9 мес (6 мес — лечение и 3 мес — оценка эффекта последствия). Пациентки были рандомизированы в две группы. Участницы 1-й группы ($n=40$) получали Терафлекс Ультра внутрь по 2 капсулы 2 раза в день. Больным 2-й группы ($n=40$) назначался Терафлекс® внутрь по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 нед, затем по 1 капсуле 2 раза в день. Все пациентки «по требованию» могли принимать нестероидные противовоспалительные препараты: Тералив 275 (напроксен) до 3 таблеток в день. Эффективность лечения оценивалась по динамике интенсивности боли по ВАШ, индекса WOMAC и шкалы KOOS, опросника качества жизни EQ-5D.

Результаты и обсуждение. Исследование продемонстрировало эффективность фармаконутрицевтика и препарата в уменьшении боли при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC как суммарного, так и всех его составляющих, улучшении KOOS и EQ-5D ($p<0,05$). Вместе с тем более значимый и быстрый клинический эффект отмечен в группе Терафлекс Ультра. Так, выявлены значимые межгрупповые различия по следующим показателям: боль по ВАШ и по шкале KOOS уже через 1 мес терапии (соответственно 38 [26; 47] против 44,5 [37; 53] мм, $p=0,02$ и 61 [56; 72] против 56 [44; 68]%, $p=0,04$); боль по WOMAC через 1, 3 и 9 мес (соответственно 149 [114; 196] против 197 [122,5; 254] мм, $p=0,036$; 104 [57; 172] против 158,5 [91,5; 253] мм, $p=0,037$; 66,5 [39; 106] против 111,5 [44,5; 170,5] мм, $p=0,04$); скованность по WOMAC через 1, 3 и 9 мес (соответственно 68 [35; 90] против 85 [53; 110,5] мм, $p=0,04$; 42,5 [18; 79] против 77 [25; 102] мм, $p=0,03$; 24,5 [15; 51] против 43,5 [17; 86] мм, $p=0,04$); функциональная недостаточность по WOMAC и суммарный WOMAC через 9 мес (соответственно 252 [148; 440] против 417 [159; 705] мм, $p=0,02$ и 326,5 [243; 543] против 555,5 [240; 914,5] мм, $p=0,03$).

Заключение. Результаты исследования указывают на возможность достижения более быстрого и выраженного клинического эффекта при использовании Терафлекс Ультра по сравнению с Терафлекс® у больных с различными фенотипами ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; фенотипы; лечение.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для цитирования: Таскина ЕА, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Савушкина НМ, Шарапова ЕП, Короткова ТА, Хальметова АР. Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном 2-го типа, экстрактом имбиря, витаминами группы В, аскорбиновой кислотой, на клинические проявления остеоартрита при различных фенотипах заболевания. Современная ревматология. 2025;9(5):74–83. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-74-83>

Evaluation of the effect of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with native (undenatured) type 2 collagen, ginger extract, B vitamins, and ascorbic acid on the clinical manifestations of different phenotypes of osteoarthritis
Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Kashevarova N.G.¹, Strebkova E.A.¹, Savushkina N.M.¹, Sharapova E.P.¹, Korotkova T.A.¹, Khalmetova A.R.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1 Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of Teraflex Ultra compared with Teraflex® in patients with different phenotypes of osteoarthritis (OA).

Material and methods. A prospective comparative randomized study included 80 women aged 40–75 years with a confirmed diagnosis of knee OA (Kellgren–Lawrence stages I–III) and pain on walking ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS). The study duration was 9 months (6 months of treatment and 3 months of follow-up). Patients were randomized into two groups. Group 1 ($n=40$) received Teraflex Ultra orally, 2 capsules twice daily. Group 2 ($n=40$) received Teraflex® orally, 1 capsule three times daily for 3 weeks, followed by 1 capsule twice daily. All patients were allowed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as required: Theraleve 275 (naproxen) up to 3 tablets per day. Treatment efficacy was assessed by changes in pain intensity on the VAS, WOMAC index, KOOS scale, and EQ-5D quality-of-life questionnaire.

Results and discussion. The trial demonstrated efficacy of pharmaconutraceutical and the drug in reducing pain on walking (VAS), total WOMAC and its subscales, as well as improving KOOS and EQ-5D scores ($p<0.05$). However, a more pronounced and rapid clinical effect was observed in the Teraflex Ultra group. Significant differences between the groups were found in the following parameters: pain on the VAS and KOOS after 1 month of therapy (38 [26; 47] vs. 44.5 [37; 53] mm, $p=0.02$ and 61 [56; 72] vs. 56 [44; 68]%, $p=0.04$, respectively); pain on the WOMAC after 1, 3, and 9 months (149 [114; 196] vs. 197 [122.5; 254] mm, $p=0.036$; 104 [57; 172] vs. 158.5 [91.5; 253] mm, $p=0.037$; 66.5 [39; 106] vs. 111.5 [44.5; 170.5] mm, $p=0.04$); stiffness on the WOMAC after 1, 3, and 9 months (68 [35; 90] vs. 85 [53; 110.5] mm, $p=0.04$; 42.5 [18; 79] vs. 77 [25; 102] mm, $p=0.03$; 24.5 [15; 51] vs. 43.5 [17; 86] mm, $p=0.04$); functional impairment and total WOMAC after 9 months (252 [148; 440] vs. 417 [159; 705] mm, $p=0.02$ and 326.5 [243; 543] vs. 555.5 [240; 914.5] mm, $p=0.03$).

Conclusion. The results indicate that Teraflex Ultra provides a faster and more pronounced clinical effect compared with Teraflex® in patients with different phenotypes of OA.

Keywords: osteoarthritis; phenotypes; treatment.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For citation: Taskina EA, Lila AM, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Strebkova EA, Savushkina NM, Sharapova EP, Korotkova TA, Khaltmetova AR. Evaluation of the effect of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with native (undenatured) type 2 collagen, ginger extract, B vitamins, and ascorbic acid on the clinical manifestations of different phenotypes of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(5):74–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-74-83>

Остеоартрит (ОА) — социально-значимое заболевание, которое остается важнейшей проблемой для мирового здравоохранения вследствие эпидемических темпов прироста распространенности и глобального медико-социального ущерба, обусловленного снижением трудоспособности, качества жизни пациентов и повышением рисков инвалидизации и летальности.

ОА рассматривается как гетерогенное, многофакторное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекается весь организм. Это привело к осознанию того, что для повышения эффективности лечения необходимо персонализировать терапевтические стратегии в зависимости от фенотипа и/или эндотипа ОА. Сегодня активные усилия исследователей и клиницистов направлены на выделение различных субтипов ОА, что позволит не только оптимизировать лечение, но и разработать превентивные меры, основанные на фенотипически детерминированных факторах риска для разных групп пациентов. В частности, недавно состоялось международное мультидисциплинарное совещание экспертов, в ходе которого выработано согласие в отношении определения шести основных клинических фенотипов ОА: метаболический (единогласно), воспалительный (единогласно), остеопоротический (единогласно), посттравматический (большинство экспертов), микрокристаллический (большинство экспертов), смешанный (большинство экспертов) [1].

На прошедшем в этом году конгрессе ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) также одной из ключевых тем стало фенотипирование ОА, при этом акцент был сделан на первостепенной важности изучения метабо-

лического и воспалительного вариантов заболевания. Действительно, эти фенотипы наиболее изучены, известны патофизиологические механизмы их развития, разрабатываются подходы к лечению. Ключевая роль при воспалительном варианте отводится хроническому синовиту [2], а при метаболическом — метаболическому синдрому (МС) и/или сахарному диабету (СД) [3]. Большое внимание уделяется и остеопоротическому варианту заболевания, характеризующемуся наличием у пациента остеопороза (ОП) и/или остеопении.

В настоящее время имеются единичные работы, посвященные эффективности болезнь-модифицирующих препаратов для лечения остеоартрита — DMOADs (Disease-Modifying Osteoarthritis Drug) при данных субтипах заболевания. При этом хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА), являющиеся наиболее изученными представителями этой группы, обладают рядом плейотропных эффектов, что делает их перспективными кандидатами для терапии указанных фенотипов [4]. Еще больший интерес вызывает оценка эффективности и безопасности нового фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра, который содержит не только ГА 1500 мг и ХС 1000 мг, но и неденатурированный (нативный) коллаген (НК) 2-го типа 40 мг, комплекс витаминов группы В, витамин С и экстракт корня имбиря 300 мг. Представляется, что синергическое действие хорошо изученных активных компонентов данного фармаконутрицевтика может способствовать более эффективному уменьшению клинической симптоматики ОА, чем использование просто комбинации ХС и ГА [5].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности Терафлекс Ультра по сравнению с фиксиро-

ванной комбинацией ГА и ХС (Терафлекс®) у пациентов с различными фенотипами ОА.

Материал и методы. В проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 80 женщин 40–75 лет с достоверным в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) диагнозом ОА коленных суставов (КС) I–III стадии по Kellgren–Lawrence, которые наблюдались амбулаторно в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все больные имели метаболический, воспалительный, остеопоротический или смешанный фенотип заболевания. Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола 40–75 лет; первичный ОА КС по критериям ACR; рентгенологически подтвержденный ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence; боль при ходьбе в КС ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); метаболический, воспалительный, остеопоротический или смешанный фенотип ОА; соблюдение пациентом указаний врача; согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования; наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемого препарата; боль при ходьбе в анализируемом суставе < 40 и > 90 мм по ВАШ; рентгенологически подтвержденное поражение КС IV стадии по Kellgren–Lawrence; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²; сопутствующий ОА тазобедренного и/или голеностопного суставов в тяжелой стадии, который может затруднить оценку интенсивности боли в КС или эффективности лечения; прием пероральных и парентеральных DMOADs для лечения ОА, в том числе БАДов (ХС, ГА, дицерин, препараты на основе неомыляемых соединений плодов авокадо и масел соевых бобов – НСАС и др.), за 3 мес до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 мес до скрининга или 5 периодов полураспада (в зависимости от того, что было дольше); внутривенное/внутримышечное введение глюкокортикоидов на протяжении 3 мес или пероральный прием системных глюкокортикоидов в течение 1 мес до скрининга; вторичный ОА (инфекционный артрит, воспалительные заболевания суставов, подагра, пирофосфатная артропатия, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз и др.), а также воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, псориазический артрит, анкилозирующий спондилит и пр.); хирургическое лечение целевого сустава в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II–III, III–IV функциональный класс по NYHA; декомпенсированный СД 2-го типа или СД 1-го типа; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический диатез, гемофилия, тромбоцитопения и т. д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования); язва желудка или две-

надцатиперстной кишки в анамнезе и/или эрозивный гастрит, выявленный менее 1 мес назад; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением случаев, когда рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе в анамнезе; злоупотребление наркотиками или алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, делает неприемлемым участие пациента в исследовании; неспособность читать или писать, нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования, а также любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают неприемлемым участие пациента в исследовании, ограничивают правомерность получения информированного согласия или могут повлиять на способность пациента участвовать в исследовании; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; беременные или кормящие женщины или пациентки, планирующие беременность во время клинического исследования; отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

В соответствии со схемой рандомизации (методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов) пациентки были распределены в две группы. Больные 1-й группы ($n=40$) получали Терафлекс Ультра внутрь по 2 капсулы 2 раза в день. Больным 2-й группы ($n=40$) назначалась терапия препаратом сравнения – Терафлекс® внутрь по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 нед, затем по 1 капсуле 2 раза в день. Все пациентки «по требованию» могли принимать НПВП – Тералив 275 (напроксен) до 3 таблеток в день.

Исследование проводилось в течение 9 мес, за это время пациентки посетили врача 5 раз: визит (В) 0 – скрининг; В1 – начало терапии (совпадает с В0); В2 – через 1 мес после начала терапии; В3 – через 3 мес после начала терапии; В4 – завершение лечения через 6 мес; В5 (заключительный) – через 9 мес (оценка эффекта последовательного на протяжении 3 мес после завершения терапии).

Эффективность лечения определялась по динамике интенсивности боли в целевом КС при ходьбе по ВАШ; индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), суммарного и его составляющих, и шкалы KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни); показателей опросника качества жизни EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитывались оценка общего состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ и оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение), потребность в НПВП.

Всем больным исходно, через 1 и 6 мес проводилось биохимическое исследование крови: уровень мочевой кислоты (МК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина. Также у всех больных в начале и в конце терапии была изучена концентрация hsCRP.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Показатель	1-я группа (Терафлекс Ультра), n=40	2-я группа (Терафлекс®), n=40	p
Возраст, годы, M±SD	61,8±7,8	58,6±8,7	0,09
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	5 [4; 10]	0,54
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,4±5,3	30,7±5,4	0,8
Боль по ВАШ В1, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	58,5 [52; 74]	55 [50; 66]	0,38
WOMAC суммарный В1, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	1221 [783; 1485]	1130,5 [836; 1470]	0,78
KOOS суммарный В1, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	47 [39,5; 50,5]	41,5 [37; 53]	0,58
EQ-5D В1, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,62]	0,52 [0,52; 0,62]	0,99
ОСЗП В1, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [41; 62,5]	50 [40; 60]	0,84

В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер неблагоприятных явлений (НЯ), в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для статистической обработки предварительных результатов применяли программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова—

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп больных ОА, применявших Терафлекс Ультра и Терафлекс, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Comparative characteristics of OA patient groups using Theraflex Ultra and Theraflex, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (Терафлекс Ультра), n=40	2-я группа (Терафлекс®), n=40	p
Боль по ВАШ, мм:			
В1	58,5 [52; 74]	55 [50; 66]	0,38
В2	38 [26; 47]*	44,5 [37; 53]*	0,02
В3	28 [21; 42]*	32,5 [22; 50]*	0,3
В4	17 [8; 36]*	28,5 [14,5; 40,5]*	0,17
В5	15 [12; 34]*	23,5 [12; 37]*	0,22
Боль по WOMAC, мм:			
В1	221 [150; 303]	217 [172; 301]	0,75
В2	149 [114; 196]*	197 [122,5; 254]*	0,036
В3	104 [57; 172]*	158,5 [91,5; 253]*	0,037
В4	74,5 [40; 152]*	128,5 [49,5; 201,5]*	0,17
В5	66,5 [39; 106]*	111,5 [44,5; 170,5]*	0,04
Скованность по WOMAC, мм:			
В1	93 [57; 127]	97 [64,5; 122]	0,79
В2	68 [35; 90]*	85 [53; 110,5]*	0,04
В3	42,5 [18; 79]*	77 [25; 102]*	0,03
В4	32 [14; 74]*	56 [20,5; 99,5]*	0,08
В5	24,5 [15; 51]*	43,5 [17; 86]*	0,04
ФН по WOMAC, мм:			
В1	904 [531; 1075,5]	775,5 [591,5; 1067,5]	0,88
В2	658 [399; 755]*	696 [472,5; 891,5]*	0,23
В3	432 [271; 674]*	558,5 [356,5; 855,5]*	0,16
В4	288,5 [181; 585]*	514,5 [356,5; 855,5]*	0,19
В5	252 [148; 440]*	417 [159; 705]*	0,02
WOMAC суммарный, мм:			
В1	1221 [783; 1485]	1130,5 [836; 1470]	0,78
В2	878 [536; 1014]*	973 [666,5; 1239,5]*	0,13
В3	570 [352; 925]*	778,5 [515; 1218,5]*	0,1
В4	388 [242; 763]*	763,5 [389; 1090]*	0,13
В5	326,5 [243; 543]*	555,5 [240; 914,5]*	0,03
KOOS симптомы, %:			
В1	61 [46; 68]	55,5 [43; 69,5]	0,32
В2	68 [50; 75]*	62,5 [54; 71]	0,67
В3	73 [64; 79]*	68 [57; 79]*	0,24
В4	82 [68; 86]*	73,5 [62,5; 84]*	0,19
В5	79 [71; 86]*	75 [64; 86]*	0,29

Показатель	1-я группа (Терафлекс Ультра), n=40	2-я группа (Терафлекс®), n=40	p
КООС боль, %:			
B1	54,5 [45,5; 61]	51,5 [42; 62,5]	0,44
B2	61 [56; 72]*	56 [44; 68]	0,04
B3	69 [58; 79]*	62,5 [50; 76,5]	0,23
B4	72 [61; 81]*	67 [54,5; 80]*	0,3
B5	75 [64; 83]*	75 [58; 82]*	0,5
КООС функция, %:			
B1	55 [46; 64]	49 [41; 61]	0,38
B2	62 [54; 68]*	54 [46; 67]*	0,22
B3	69 [59; 78]*	62 [52,5; 70,5]*	0,13
B4	72 [57; 84]*	63 [53,5; 78,5]*	0,19
B5	74 [62; 84]*	73 [59,5; 85]*	0,88
КООС спорт, %:			
B1	25 [5; 27,5]	30 [12,5; 35]	0,15
B2	30 [20; 50]*	30 [15; 40]	0,76
B3	35 [25; 50]*	30 [25; 47,5]*	0,57
B4	37,5 [25; 50]*	35 [22,5; 50]*	0,5
B5	37,5 [25; 50]*	42,5 [25; 57,5]*	0,66
КООС качество жизни, %:			
B1	44 [25; 50]	41 [25; 50]	0,93
B2	44 [31; 56]*	44 [31; 53]*	0,97
B3	50 [44; 63]*	50 [41; 63]*	0,98
B4	56 [50; 69]*	50 [41; 67]*	0,18
B5	56 [50; 75]*	50 [44; 69]*	0,11
КООС суммарный, %:			
B1	47 [39,5; 50,5]	41,5 [37; 53]	0,58
B2	51 [42; 60]*	48 [39,5; 59,5]*	0,34
B3	59 [50; 65]*	54 [43,5; 66]*	0,42
B4	62,5 [55; 72]*	55,5 [47; 71]*	0,18
B5	64 [54; 74]*	61 [50,5; 76,5]*	0,79
EQ-5D, баллы, М:			
B1	0,59 [0,52; 0,62], 0,49	0,52 [0,52; 0,62], 0,56	0,99
B2	0,59 [0,52; 0,69]*, 0,61	0,59 [0,52; 0,64], 0,58	0,37
B3	0,66 [0,59; 0,69]*, 0,65	0,59 [0,52; 0,72]*, 0,64	0,45
B4	0,66 [0,59; 0,85]*, 0,68	0,62 [0,59; 0,73]*, 0,66	0,29
B5	0,69 [0,59; 0,76]*, 0,7	0,64 [0,59; 0,78]*, 0,68	0,54
ОСЗП, мм:			
B1	50 [41; 62,5]	50 [40; 60]	0,84
B2	60 [50; 70]*	58 [50; 65]*	0,19
B3	67,5 [60; 75]*	60 [55; 71,5]*	0,19
B4	75 [65; 80]*	70 [60; 80]*	0,36
B5	77,5 [65; 85]*	75 [62,5; 86,5]*	0,89
Срок наступления эффекта, дни	21 [12,5; 34,5]	28 [14; 60,5]	0,055

Примечание. М — среднее значение; * — значимое снижение исследуемого параметра по сравнению с В1 ($p < 0,05$). ФН — функциональная недостаточность.

Смирнова, Шапиро—Уилка и частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В исследование включено 80 женщин в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст — $60,2 \pm 8,4$ года), ИМТ — $30,4 \pm 5,3$ кг/м², медиана длительности ОА — 5 [3,5; 9] лет. У большинства обследованных (72,5%) имелась II рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren—Lawrence, у 13,75% — I стадия и у 13,75% — III стадия.

Почти все больные ($n=77$, 96,3%) имели клинически значимые сопутствующие заболевания, среди которых чаще всего

диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь — у 76,3%, дислипидемия — у 68,8%), ожирение (у 82,5%), МС (у 73,8%) и СД 2-го типа (у 13,8%). При этом у 22 пациенток отмечено 1 коморбидное заболевание, у 23 — 2, у 20 — 3, у 7 — 4, у 4 — 5, у 1 — 7 и в 3 случаях коморбидная патология отсутствовала.

Метаболический фенотип заболевания выявлен у 57,5% больных, воспалительный (хронический синовит КС) — у 13,75%, остеопоротический (остеопороз и/или остеопения в осевом скелете) — у 11,25% и смешанный — у 17,5%.

Результаты. Популяция больных, проходивших лечение (Intent-to-Treat, ИТТ), включала всех пациенток ($n=80$), которые получили не менее 1 капсулы Терафлекс Ультра или Терафлекс®. Популяция ИТТ являлась основной для анализа эффективности терапии. Популяцию по протоколу

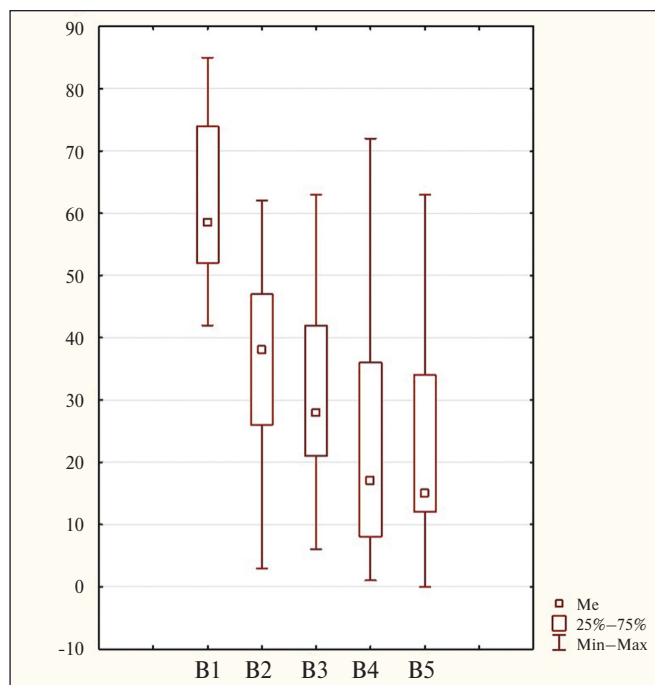


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в КС по ВАШ на фоне применения Терафлекс Ультра, мм¹

Fig. 1. Dynamics of pain intensity in the knee on the VAS during treatment with Theraflex Ultra, mm

(Per-Protocol, PP) составили все больные популяции ИТТ, которые полностью завершили исследование, имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными. К комплаентным относились больные, у которых не зафиксировано нарушений протокола исследования. В популяцию PP вошли 74 пациентки: 34/40 (85%) из 1-й группы и 40/40 (100%) из 2-й группы. Причинами исключения больных из популяции PP в 4 случаях было снижение ежедневной дозы фармаконутрицевтика с 4 до 2 капсул, а в 2 — развитие НЯ (см. ниже). Результаты оценки эффективности терапии представлены только для популяции ИТТ, поскольку популяции ИТТ и PP существенно не различались.

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности ОА, оценке интенсивности боли при ходьбе по ВАШ, индексам WOMAC, EQ-5D, шкале KOOS, а также по ОСЗП (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали эффективность фармаконутрицевтика и препарата (табл. 2, рис. 1, 2) в уменьшении боли при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC как суммарного, так и всех его составляющих, суммарного KOOS, в том числе KOOS функция и качество жизни, улучшении ОСЗП уже через 1 мес после начала терапии ($p < 0,05$ для всех значений). Вместе с тем в группе Терафлекс Ультра отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей боли по ВАШ, ФН и суммарного WOMAC, улучшение симптоматики и качества жизни по шкале KOOS, в том числе суммарного KOOS, на протяжении всего периода лечения (6 мес). В группе Терафлекс® положительная динамика этих параметров зарегистрирована только в первые

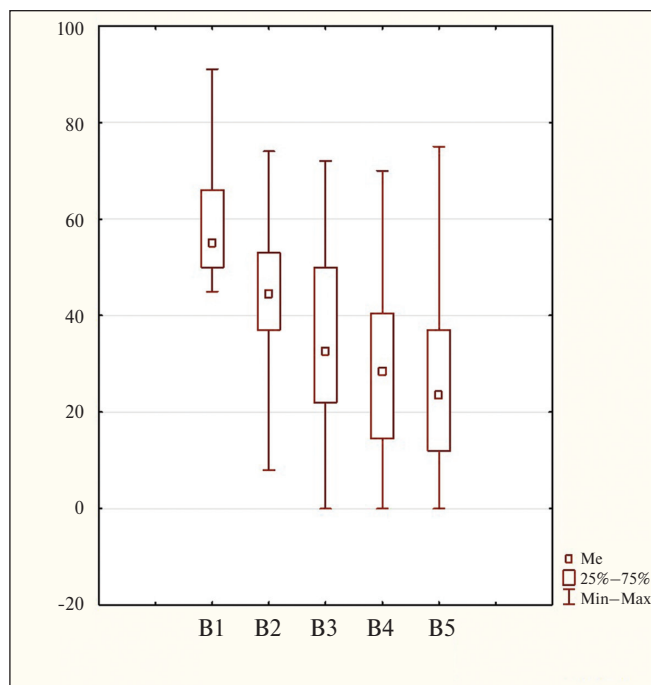


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в КС по ВАШ на фоне лечения Терафлекс®, мм

Fig. 2. Dynamics of pain intensity in the knee on the VAS during treatment with Theraflex®, mm

3 мес терапии, далее значения оставались неизменными. В последующие 3 мес наблюдения изучаемые параметры не претерпели значимых изменений, что подтверждает эффект последствия Терафлекс Ультра и Терафлекс®. При этом в 1-й группе отмечалось улучшение качества жизни по шкале KOOS на протяжении всего периода исследования. Во 2-й группе к концу наблюдения зарегистрированы значимое снижение ФН и суммарного WOMAC по сравнению с 3-месячным периодом ($p < 0,05$), а также увеличение суммарного показателя KOOS к B5 по сравнению с B4 ($p = 0,0009$).

При применении фармаконутрицевтика пациенты отметили более раннее улучшение ($p < 0,05$) качества жизни по EQ-5D, по KOOS боль и физическая активность (KOOS спорт) — уже через 1 мес против 3 мес в группе Терафлекс®. В обеих группах эффект сохранялся в течение всего периода лечения.

Наши данные также демонстрируют более значимый и быстрый клинический эффект Терафлекс Ультра. Так, выявлены значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) по следующим показателям: боль по ВАШ и по KOOS — через 1 мес терапии; боль и скованность по WOMAC — через 1, 3 и 9 мес; ФН по WOMAC и суммарный WOMAC — через 9 мес (см. табл. 2).

Несмотря на указанные различия, в обеих группах отмечалась схожая положительная динамика по ряду показателей. В частности, уменьшение боли по WOMAC и улучшение ОСЗП регистрировалось на протяжении 6 мес ($p < 0,05$), снижение скованности по WOMAC и улучшение функции по KOOS — в течение 3 мес ($p < 0,05$). При отмене препарата боль по WOMAC не нарастала, а скованность по

¹Цветные рисунки см. на сайте журнала: mrj.ima-press.net

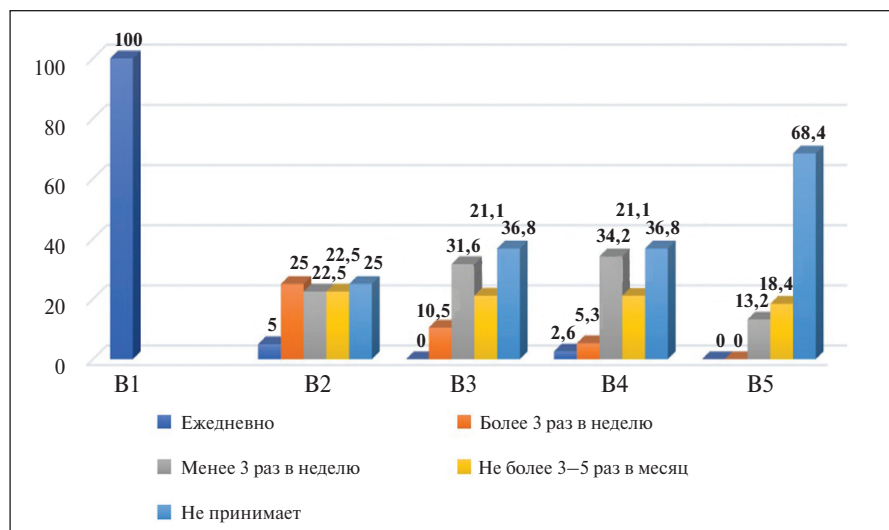


Рис. 3. Потребность в НПВП на фоне применения Терафлекс Ультра
Fig. 3. Need for NSAIDs during therapy with Theraflex Ultra

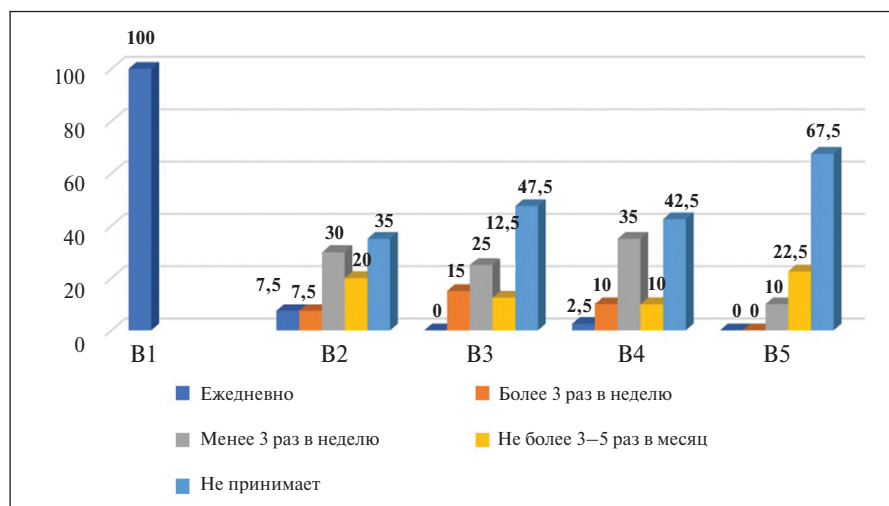


Рис. 4. Потребность в НПВП на фоне терапии Терафлекс®
Fig. 4. Need for NSAIDs during therapy with Theraflex®

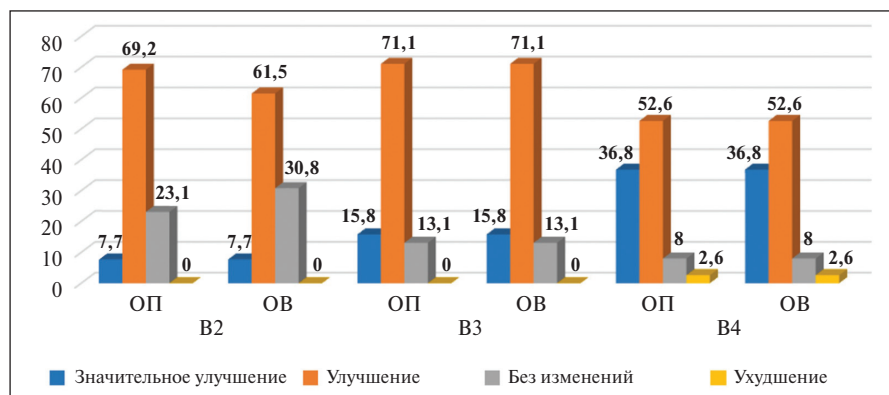


Рис. 5. Эффективность лечения, по мнению врача и пациента, на фоне применения Терафлекс Ультра. Здесь и на рис. 6, 7: ОП — оценка пациента; ОВ — оценка врача
Fig. 5. Treatment efficacy, according to physician and patient, during therapy with Theraflex Ultra. Here and in Figs. 6, 7: ОП — patient's assessment; ОВ — physician's assessment

данному индексу значительно снизилась по сравнению с В3 в обеих группах ($p < 0,05$). К завершению терапии снижение интенсивности боли до < 40 мм по ВАШ было зарегистрировано у 84,2% пациенток в 1-й группе и у 76,9% — во 2-й ($p > 0,05$); к концу исследования — у 86,8 и 82,5% соответственно ($p > 0,05$).

Анализ лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, МК, креатинин) не выявил межгрупповых различий как на старте терапии, так и через 1 и 3 мес лечения ($p > 0,05$). При оценке уровня hsCRP в сыворотке крови также не отмечено значимых межгрупповых и внутригрупповых различий: в начале терапии в 1-й группе — 1,55 [0,6; 3,2] и во 2-й — 2,1 [0,9; 3,7] мг/л ($p = 0,38$), в конце — 1,5 [0,9; 4,2] и 1,5 [0,9; 4,1] мг/л ($p = 0,84$) соответственно.

Всем пациенткам была предоставлена возможность приема НПВП «по требованию», в частности препарата Тералив 275 мг (напроксен) до 3 таблеток в сутки. Анализ потребности в НПВП не выявил статистически значимых межгрупповых или внутригрупповых различий как при качественной (рис. 3, 4), так и при количественной оценке ($p > 0,05$). К концу исследования 68,4% больных 1-й группы и 67,5% — 2-й отказались от приема НПВП ($p > 0,05$).

Эффективность терапии была высоко оценена как врачами, так и больными (рис. 5–7). К моменту завершения лечения большинство пациенток указали на улучшение или значительное улучшение состояния. В 1-й группе об улучшении сообщили 52,6% больных, а о значительном улучшении — 36,8% (см. рис. 5). Во 2-й группе, по мнению врачей, улучшение было достигнуто в 70% случаев, а по мнению самих пациенток, — в 72,5%. Значительное улучшение и врачами, и пациентками было отмечено в одинаковом числе случаев — в 10% (см. рис. 6). В период наблюдения в обеих группах сохранялась высокая оценка результатов терапии: значительное улучшение регистрировалось в 39,5% случаев, а улучшение — в 55,3% (см. рис. 7). Эти данные подтверждают наличие выраженного эффекта последствия у Терафлекс Ультра и Терафлекс®.

За период исследования было выявлено 26 НЯ у 16 пациенток. В группе Терафлекс Ультра отмечалось 12 НЯ ($n = 11$), в группе сравнения — 14 НЯ ($n = 5$). Связь с исследуемыми препара-

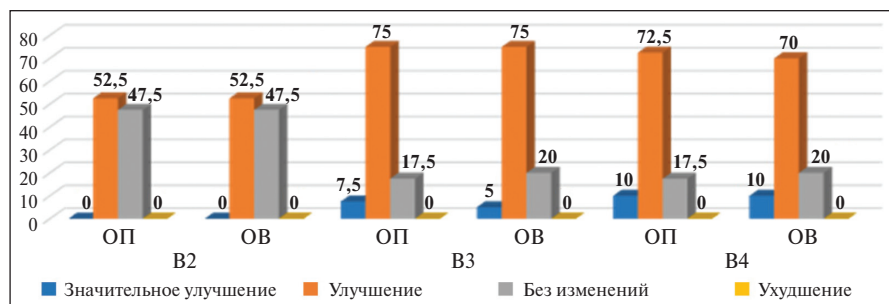


Рис. 6. Эффективность лечения, по мнению врача и пациента, на фоне терапии Терафлекс®

Fig. 6. Treatment efficacy, according to physician and patient, during therapy with Theraflex®

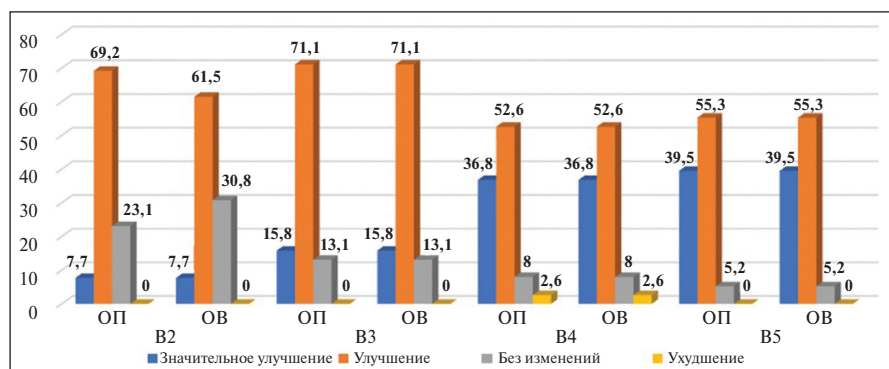


Рис. 7. Эффективность лечения, по мнению врача и пациента, в конце наблюдения

Fig. 7. Treatment efficacy, according to physician and patient, at the end of follow-up

ратами была расценена как возможная для 12 НЯ. Серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) не зафиксировано ни в одной группе.

НЯ, приведшие к отмене терапии на момент В2, зарегистрированы у 2 пациенток из группы Терафлекс Ультра: у одной развилась аллергическая реакция в виде першения в горле и сухого кашля, у другой – выраженная изжога. Следует отметить, что изжога была наиболее частым НЯ в группе Терафлекс Ультра. В большинстве случаев она купировалась на фоне коррекции режима приема фармаконутрицевтика (во время или сразу после еды) или применения ингибиторов протонного насоса. У 4 участниц проявления изжоги исчезли только после снижения дозы препарата с 4 до 2 капсул в сутки. В группе Терафлекс® зарегистрировано 1 НЯ, расцененное как возможно связанное с приемом препарата, характеризовавшееся изжогой, горечью во рту и болью в правом подреберье, которое разрешилось самостоятельно.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности достижения более быстрого и выраженного клинического эффекта при использовании фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра по сравнению с препаратом Терафлекс® у пациентов с различными фенотипами ОА. Выявлены значимые межгрупповые различия не только в краткосрочном периоде наблюдения (более выраженное снижение боли по ВАШ, KOOS и WOMAC, скованности по WOMAC через 1 мес терапии), но и в конце исследования (более низкие показатели как суммарного WOMAC, так и всех его составляющих: боль, скованность и ФН). Однако, учитывая лучшую переносимость препарата Терафлекс®,

целесообразно использовать персонализированный подход к лечению: при развитии НЯ на фоне Терафлекс Ультра переходить на прием препарата Терафлекс®.

Более выраженный клинический эффект фармаконутрицевтика обусловлен его составом, обеспечивающим потенцирование положительных фармакологических эффектов компонентов. Среди всех DMOADs именно у ХС и ГА имеется самая большая доказательная база, основанная на серии мета-анализов и систематических обзоров, свидетельствующая о том, что их прием приводит к симптоматическому улучшению и замедлению рентгенологического прогрессирования. Считается, что одновременное использование ХС и ГА оказывает синергическое действие и позволяет добиться большего эффекта, чем применение отдельных препаратов в качестве монотерапии [6].

Систематический обзор и метаанализ Z. Meng и соавт. [7], включавший анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 3793 больных ОА, показал, что комбинированное применение ХС и ГА (n=1067) имеет преимущество по сравнению с другими видами лечения (n=2726), включая монотерапию ХС

или ГА. Комбинация ХС и ГА приводила к статистически значимому снижению суммарного индекса WOMAC (средняя разница, Mean Difference, MD = -12,04; 95% ДИ от -22,33 до -1,75; p=0,02), скованности по WOMAC (MD=-4,70; 95% ДИ от -8,57 до -0,83; p=0,02), а также к замедлению рентгенологического прогрессирования ОА (MD = -0,09; 95% ДИ от -0,18 до -0,00; p=0,04).

Другим важным компонентом изучаемого фармаконутрицевтика является НК 2-го типа, который сам по себе оказывает быстрое и значимое анальгетическое действие при ОА КС. За последнее время появились неопровержимые доказательства эффективности и безопасности НК 2-го типа при лечении этого заболевания [8]. В обзоре R. Kumar и соавт. [9], объединившем данные 8 РКИ продолжительностью от 3 до 6 мес (n=243), продемонстрирована эффективность НК 2-го типа по сравнению с плацебо, ХС, ГА и ацетаминофеном. Анализ показал, что прием данного препарата способствует значимому снижению интенсивности боли по ВАШ по сравнению с плацебо (MD=-1,65; 95% ДИ от -2,77 до -0,54; p=0,004) и индекса WOMAC по отношению к другим препаратам (MD=-8,91; 95% ДИ от -13,74 до -4,08; p=0,0003). A. Gupta и N. Maffulli [10] при оценке 12 исследований подтвердили безопасность и эффективность НК 2-го типа (40 мг/сут), отметив уменьшение болевого синдрома, снижение воспаления, улучшение функциональной активности и диапазона движений в КС, а также улучшение общего качества жизни пациентов.

Еще одним компонентом Терафлекс Ультра является экстракт корня имбиря 300 мг. На протяжении трех ты-

сячелетий имбирь ценится не только как пряность, но и как эффективное растительное лекарственное средство [11]. Его корневище богато биоактивными соединениями, широко применяемыми в медицине. Фармакологические свойства имбиря обусловлены его уникальным составом, включающим многочисленные активные фитосоединения. Среди них выделяется гингерол и его производные, обладающие выраженными противовоспалительными и анальгетическими свойствами. При ОА имбирь способствует уменьшению высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6 и ИЛ17, и выработки матриксных металлопротеиназ — ММП (ММП1, ММП3 и ММП13), экспрессии NF- κ B в тканях сустава, а также снижению уровней циклооксигеназы 2, оксида азота и СРБ [12]. В метаанализе 5 РКИ (n=593) установлено, что пероральный прием экстракта имбиря сопровождается значимым снижением боли по сравнению с плацебо (стандартизированная разница средних, Standardized Mean Difference, SMD=-0,30; 95% ДИ от -0,50 до -0,09; p=0,005) [13]. По мнению исследователей, он характеризуется хорошим профилем безопасности, не вызывает развития СНЯ, но у небольшой части пациентов может возникнуть изжога [12]. С целью минимизации риска появления и выраженности данного побочного эффекта рекомендуется принимать Терафлекс Ультра во время или сразу после еды, запивая достаточным количеством воды. Кроме того, целесообразно предварительно оценивать индивидуальную переносимость имбиря у пациентов, которым планируется назначение данного фармаконутрицевтика.

Следующими компонентами являются витамины группы В и С. Витамин С, также известный как L-аскорбиновая кислота, является водорастворимым незаменимым пита-

тельным веществом. Показано, что внутриклеточный витамин С действует как незаменимый кофактор для пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы — двух ключевых ферментов, участвующих в синтезе коллагена. Кроме того, L-аскорбиновая кислота играет важную роль в хондрогенной дифференцировке и синтезе внеклеточного матрикса [14].

В последнее время наблюдается растущий интерес к исследованию роли витаминов группы В в терапии ОА, подкрепленный рядом экспериментальных и клинических исследований. В частности, было показано, что ежедневный прием витамина В₁ (тиамин) способствует снижению воспаления за счет уменьшения синтеза хемокина CCL2 макрофагами и концентрации ММП13 в хондроцитах, что указывает на его антиостеоартритный потенциал [15]. Витамин В₆ (пиридоксин) позитивно влияет на метаболизм экстрацеллюлярного матрикса (*in vivo* и *in vitro*), снижает экспрессию апоптоз-индуцирующих белков, повышает уровень ингибитора апоптоза Bcl-2 [16]. В другом исследовании установлено, что комбинированное применение пиридоксина, тиамина и цианкобаламина (витамин В₁₂) усиливает анальгетический эффект НПВП у пациентов с ОА [17].

Таким образом, результаты нашей работы подтверждают, что применение многокомпонентного фармаконутрицевтика обеспечивает более эффективный контроль клинических проявлений ОА по сравнению с использованием отдельных компонентов, входящих в его состав.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об эффективности Терафлекс Ультра и Терафлекс® в терапии различных фенотипов ОА: метаболического, воспалительного, остеопоротического и смешанного. Более быстрое и выраженное клиническое улучшение, достигаемое при применении Терафлекс Ультра, делает его привлекательным выбором для включения в комплексную терапию этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мазуров ВИ, Лиля АМ, Алексеева ЛИ и др. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023;17(5):123-131. Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, et al. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123-131. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131.
2. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Опыт применения олоклизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(3):14-24. Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Experience with olokizumab use in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):14-24. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-14-24.
3. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-163. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):157-163. (In Russ.).
4. Лиля АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ и др. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022;16(2):99-106. Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, et al. Symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99-106. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106.
5. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном II типа, экстрактом имбиря, витаминами группы В и аскорбиновой кислотой на клинические проявления ОА при различных фенотипах заболевания (предварительные результаты). Современная ревматология. 2024;18(6):124-127. Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Evaluation of the effect of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with native (undenatured) type II collagen, ginger extract, B vitamins and ascorbic acid on clinical manifestations of OA in different disease phenotypes (preliminary results). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):124-127. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-6-124-127.
6. Wang Z, Wang R, Yao H, et al. Clinical efficacy and safety of chondroitin combined with glucosamine in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jul 25; 2022:5285244. doi: 10.1155/2022/5285244.
7. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic re-

- view and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023 Jan;143(1):409–421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9.
8. Martinez-Puig D, Costa-Larrion E, Rubio-Rodriguez N, et al. Collagen supplementation for joint health: the link between composition and scientific knowledge. *Nutrients.* 2023 Mar 8;15(6):1332. doi: 10.3390/nu15061332.
9. Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023 Sep 15;15(9):5545–5555.
10. Gupta A, Maffulli N. Undenatured type II collagen for knee osteoarthritis. *Ann Med.* 2025 Dec;57(1):2493306. doi: 10.1080/07853890.2025.2493306.
11. Sharma S, Shukla MK, Sharma KC, et al. Revisiting the therapeutic potential of gingerols against different pharmacological activities. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023 Apr;396(4):633–647. doi: 10.1007/s00210-022-02372-7.
12. Szymczak J, Grygiel-Gorniak B, Cielecka-Piontek J. Zingiber officinale Roscoe: the antiarthritic potential of a popular spice — preclinical and clinical evidence. *Nutrients.* 2024 Mar 5;16(5):741. doi: 10.3390/nu16050741.
13. Bartels EM, Folmer VN, Bliddal H, et al. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23(1):13–21. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.024.
14. Dunlap B, Patterson GT, Kumar S, et al. Vitamin C supplementation for the treatment of osteoarthritis: perspectives on the past, present, and future. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Oct 20;12:20406223211047026. doi: 10.1177/20406223211047026.
15. Shen S, Liang Y, Zhao Y, et al. Dietary supplementation of vitamin B1 prevents the pathogenesis of osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024 Jul 23;121(30):e2408160121. doi: 10.1073/pnas.2408160121.
16. Fang Z, Hu Q, Liu W. Vitamin B6 alleviates osteoarthritis by suppressing inflammation and apoptosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Jun 6;25(1):447. doi: 10.1186/s12891-024-07530-x.
17. Magaca-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double-blind study. *Drug Res (Stuttg).* 2013 Jun;63(6):289–92. doi: 10.1055/s-0033-1334963.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.08.2025/25.09.2025/29.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № PK 125020501433-4.

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 article was prepared within the framework of the research work, State assignment № PK 125020501433-4.

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.

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

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

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

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

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>