

Проспективное исследование по оценке влияния нового фармаконутрицевтика ревокка (неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2, экстракт плодов шиповника, ресвератрол, цитрат цинка) на клинические проявления остеоартрита (ВЕКТОР)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Вукайлович Е.М.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, Алексеева Л.И.^{1,2}

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 влияния нового фармаконутрицевтика Ревокка на клинические проявления остеоартрита (ОА).

Материал и методы. В 3-месячное проспективное исследование было включено 50 женщин 40–75 лет (средний возраст — 58,3±10,1 года) с достоверным диагнозом ОА (ACR) коленных суставов (КС) II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью при ходьбе ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписавших информированное согласие. Медиана длительности ОА составила 5 [3; 8] лет. У 22% больных имелся метаболический фенотип ОА, у 10% — воспалительный, у 12% — остеопоротический, у 26% — смешанный, у 30% фенотип не определен.

Пациентки принимали по 2 капсулы фармаконутрицевтика 1 раз в день на протяжении всего периода наблюдения. Все они «по требованию» могли использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

На протяжении исследования было предусмотрено три визита (В) к врачу. Эффективность лечения определялась по динамике интенсивности боли в целевом КС при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC, шкалы KOOS, показателей опросника EQ-5D. Учитывались также оценка общего состояния здоровья пациентом по ВАШ и оценка эффективности лечения врачом и пациентом, потребность в НПВП.

Результаты и обсуждение. Через 1 мес терапии наблюдалась статистически значимая положительная динамика по всем оцениваемым параметрам ($p < 0,05$), кроме скованности по WOMAC. Однако уже к 3-му месяцу было отмечено существенное снижение данного показателя, при этом другие изучаемые параметры продолжали демонстрировать дальнейшее улучшение. В частности, к В3 хороший ответ на терапию (уменьшение боли на ≥50% от исходного значения) был получен у 60% пациенток, а снижение интенсивности боли в анализируемом суставе до ≤40 мм по ВАШ выявлено у 88%. Отмечено уменьшение потребности в приеме НПВП: общее число случаев снижения дозы или отмены НПВП составило 40% к В2 и 48% к В3.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о быстром и выраженном клиническом эффекте Ревокка у больных с различными фенотипами ОА.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; терапия; фармаконутрицевтик; Ревокка.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для цитирования: Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Вукайлович ЕМ, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Савушкина НМ, Шарапова ЕП, Короткова ТА, Хальметова АР, Алексеева ЛИ. Проспективное исследование по оценке влияния нового фармаконутрицевтика ревокка (неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2, экстракт плодов шиповника, ресвератрол, цитрат цинка) на клинические проявления остеоартрита (ВЕКТОР). Современная ревматология. 2025;19(6):72–79. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-72-79>

Prospective study assessing the effects of the novel pharmaconutraceutical Revocca (unsaponifiable compounds of avocado and soybeans in a 1:2 ratio, rosehip fruit extract, resveratrol, zinc citrate) on the clinical manifestations of osteoarthritis (VECTOR)

Lila A.M.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Vukailovich E.M.¹, Kashevarova N.G.¹, Strebkova E.A.¹,
Savushkina N.M.¹, Sharapova E.P.¹, Korotkova T.A.¹, Khalmetova A.R.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}

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

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

Objective: to evaluate the effects of the novel pharmaconutraceutical Revocca on the clinical manifestations of osteoarthritis (OA).

Material and methods. A 3-month prospective study included 50 women aged 40–75 years (mean age 58.3 ± 10.1 years) with a confirmed diagnosis of knee OA according to ACR criteria, Kellgren–Lawrence grade II–III, with pain on walking ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS), who provided written informed consent. The median OA duration was 5 [3; 8] years.

A metabolic phenotype of OA was present in 22% of patients, an inflammatory phenotype in 10%, an osteoporotic phenotype in 12%, a mixed phenotype in 26%, while in 30% the phenotype could not be determined.

Patients took 2 capsules of the pharmaconutraceutical once daily throughout the observation period. All patients were allowed to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) “as needed.”

Three physician visits (V) were scheduled during the study. Treatment efficacy was assessed by the dynamics of pain intensity in the target knee joint on walking (VAS), WOMAC index, KOOS scale, and EQ-5D questionnaire scores. Additional assessments included the patient’s VAS global health assessment, physician’s and patient’s assessments of treatment efficacy, and the need for NSAIDs.

Results and discussion. After 1 month of therapy, a statistically significant positive change was observed in all evaluated parameters ($p < 0.05$), except for stiffness on the WOMAC scale. However, by month 3 a substantial reduction in stiffness was recorded, while all other parameters continued to improve. By V-3, a good treatment response ($\geq 50\%$ pain reduction from baseline) was achieved in 60% of patients, and pain intensity ≤ 40 mm on VAS in the affected joint was documented in 88%. A reduced need for NSAIDs was noted: the total number of cases of dose reduction or NSAID discontinuation reached 40% by V-2 and 48% by V-3.

Conclusion. The study results indicate a rapid and pronounced clinical effect of Revocca in patients with various OA phenotypes.

Keywords: knee osteoarthritis; therapy; pharmaconutraceutical; Revocca.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For citation: Lila AM, Taskina EA, Vukailovich EM, Kashevarova NG, Strebkova EA, Savushkina NM, Sharapova EP, Korotkova TA, Khalmetova AR, Alekseeva LI. Prospective study assessing the effects of the novel pharmaconutraceutical Revocca (unsaponifiable compounds of avocado and soybeans in a 1:2 ratio, rosehip fruit extract, resveratrol, zinc citrate) on the clinical manifestations of osteoarthritis (VECTOR). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):72–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-72-79>

Остеоартрит (ОА) остается одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире, занимая лидирующие позиции среди причин как временной нетрудоспособности, так и стойкой ее утраты. Отчасти это обусловлено старением популяции, отчасти — малоподвижным образом жизни и изменением характера питания, что ведет к росту числа пациентов с ожирением и метаболическим синдромом.

За последние десятилетия взгляды на ОА эволюционировали: если раньше его рассматривали как процесс естественного старения организма и механического «износа» суставного хряща, то сегодня — как заболевание, характеризующееся системным поражением всех структур сустава и вовлечением организма в целом [1]. Многофакторный патогенез ОА включает сложную совокупность генетической предрасположенности и эпигенетических изменений, активации сигнальных путей, инициирующих каскад метаболических нарушений и воспалительных реакций в хондроцитах, синовиоцитах и клетках субхондральной кости, внешних воздействий и сопутствующих заболеваний. Все это обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии ОА, а именно воздействия на различные патогенетические звенья заболевания, при этом важным условием является отсутствие отрицательного влияния на коморбидные состояния, которые так характерны для таких пациентов.

Недавно на отечественном рынке появился новый фармаконутрицевтик Ревокка, оказывающий многогранное позитивное воздействие на ОА за счет входящих в его состав пяти активных компонентов: неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) 300 мг в соотношении 1:2, ресвератрол 70 мг, экстракт плодов шиповника 300 мг и цитрат цинка 12 мг, эффект каждого из которых является доказанным. Компоненты данного фармаконутрицевтика включены в клинические рекомендации терапии ОА коленных (КС) и

тазобедренных (ТБС) суставов, генерализованного ОА, а также хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста [2–4].

Основная составляющая фармаконутрицевтика Ревокка — НСАС. Среди важнейших эффектов этих веществ — уменьшение интенсивности боли и воспаления, а также структурно-модифицирующее действие. Эти эффекты обусловлены рядом механизмов. В частности, НСАС ингибируют интерлейкин (ИЛ) 1 и снижают продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли α — ФНО α). Они также подавляют высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП), простагландина Е₂ (ПГЕ₂) [5] и коллагеназы [6]. Одновременно НСАС стимулируют выработку аггрекана, коллагена II типа и синтез протеогликанов [7, 8]. Важным аспектом их действия является способность усиливать активность трансформирующего фактора роста β (TGF β), который, в свою очередь, стимулирует синтез компонентов внеклеточного матрикса и способен нивелировать негативное влияние ИЛ1 на хондроциты и синовиоциты [9, 10]. Кроме того, НСАС ингибируют образование медиаторов, участвующих в продукции активных форм кислорода (например, оксида азота). В экспериментальных работах показано, что НСАС подавляют активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B), что приводит к снижению выработки не только цитокинов, хемокинов, но и макрофагального воспалительного белка 1 β (MIP1 β) [11]. Доказано влияние НСАС и на костную ткань в виде снижения синтеза щелочной фосфатазы и остеокальцина остеобластами субхондральной кости [12].

Следующий компонент — ресвератрол, который является природным фенольным соединением, обладающим широкой биологической активностью. Включение его в состав Ревокка оправдано с учетом усиления противовоспалительного эф-

фекта, а также благоприятного влияния на коморбидные состояния.

Противовоспалительный эффект ресвератрола осуществляется путем частичного ингибирования пути NF- κ B, индуцированного ИЛ1 β , и снижения секреции ИЛ6 и других цитокинов. Кроме того, он уменьшает выраженность «низкоинтенсивного воспаления» при ОА, связанного с ожирением, посредством модулирования путей толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и Янус-киназы 2 (JAK2)/STAT3. Также ресвератрол уменьшает дегенерацию хрящевой ткани и апоптоз хондроцитов [13–15], ингибирует резорбцию субхондральной кости, что особенно важно на ранних стадиях ОА, предотвращает дегенерацию внеклеточного матрикса хряща, замедляет потерю протеогликанов, лубрицина и агрекана, а также развитие патологической васкуляризации [16–18]. Другой потенциальный механизм «хондропротективного» эффекта ресвератрола связан с уменьшением катаболического воздействия ИЛ1 β на хондроциты за счет ингибирования экспрессии циклооксигеназы (ЦОГ) 2 [19].

Среди других биологических эффектов ресвератрола следует отметить иммуномодулирующее действие, снижение уровня глюкозы и инсулинорезистентности, протективное влияние на сердечно-сосудистую систему и снижение риска развития атеросклероза за счет улучшения липидного профиля и выраженного антиоксидантного эффекта, а также подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и агрегации тромбоцитов [20–24].

Цинк, входящий в состав Ревока, также обладает рядом незаменимых биологических свойств. Противовоспалительная активность цинка связана не только с его способностью ингибировать сигнальный путь NF- κ B и, как следствие, экспрессию провоспалительных цитокинов [25], но и с модулированием противовоспалительных путей цитокинов — TGF β , ИЛ2, ИЛ4 и ИЛ10 [26]. Важный эффект применения низких доз цинка — увеличение пролиферации культивируемых хондроцитов [27]. Также цинк содействует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в хондроциты при остеохондральных дефектах [28]. Кроме того, он обеспечивает пролиферацию и созревание Т- и В-лимфоцитов, поддерживает фагоцитарную активность нейтрофилов; является кофактором большой группы ферментов, участвующих в белковом обмене (в частности, в синтезе коллагена); входит в состав инсулина; повышает активность витамина D. Цинк обладает антиоксидантными свойствами (он содержится в ферменте супероксиддисмутазе, регулирующем перекисное окисление липидов, стабилизирует клеточные мембраны) [29–34].

Включенный в состав препарата шиповник обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя высвобождение провоспалительных цитокинов, в том числе через сигнальный путь NF- κ B, ЦОГ1, ЦОГ2 и 5-липоксигеназы. Это подтверждено снижением уровня мРНК ММП1, ММП3 и ММП13, ИЛ1 и ИЛ6, что ведет к уменьшению воспаления и дегенерации хряща при ОА [35]. В макрофагах и мононуклеарных клетках периферической крови препараты на основе шиповника подавляли продукцию оксида азота и ПГЕ₂. Благодаря наличию в составе препарата витаминов С, Е и фенольных соединений он обладает антиоксидантным действием [36, 37].

В экспериментальных моделях шиповник предотвращал набор массы тела и снижал уровень глюкозы, инсулина и хо-

лестерина в крови. Методом непрямой калориметрии было установлено, что он обеспечивает более высокий уровень энергетического обмена. Эти данные позволяют предположить, что шиповник может оказывать профилактическое действие в отношении развития ожирения, являющегося одним из факторов риска прогрессирования ОА [38].

Предполагается, что синергический эффект хорошо изученных активных компонентов данного фармаконутрицевтика может способствовать выраженному уменьшению клинической симптоматики при ОА.

Цель исследования — оценка влияния нового фармаконутрицевтика Ревока на клинические проявления ОА.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 50 женщин в возрасте 40–75 лет (средний возраст — 58,3 \pm 10,1 года), медиана длительности ОА — 5 [3; 8] лет (от 3 до 8 лет), ИМТ — 27,9 [25; 32,5] кг/м². У большинства пациентов (86%) определялась II рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren—Lawrence и у 14% — III стадия.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола 40–75 лет; первичный ОА КС по критериям ACR (American College of Rheumatology); рентгенологически подтвержденный ОА КС II–III стадии по Kellgren—Lawrence; боль при ходьбе в КС \geq 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); соблюдение пациентом указаний врача; 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; рентгенологическое поражение КС I или IV стадии по Kellgren—Lawrence; ИМТ \geq 40 кг/м²; сопутствующий ОА ТБС и/или голеностопного суставов в тяжелой стадии, который может затруднить оценку интенсивности боли в КС или эффективности лечения; прием пероральных и парентеральных «хондропротекторов», в том числе БАД, для лечения ОА (хондроитина сульфат, глюкозамин, диацереин, НСАС, экстракт плодов шиповника, соединения цинка и др.) в течение 6 мес до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 мес до скрининга или пяти периодов полураспада (в зависимости от того, что было дольше); внутривенное/внутримышечное введение глюкокортикоидов в течение 3 мес или пероральный прием системных глюкокортикоидов в течение 1 мес до скрининга; вторичный ОА (инфекционный артрит, воспалительные заболевания суставов, подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, первичный хондроматоз и др.). Воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.); хирургическое лечение указанного сустава в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность IIa–IIb, III–IV функциональный класс по NYHA; декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2-го типа или СД 1-го типа; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании); язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и/или эрозивный гастрит, выявленный менее чем за 6 мес до исследования; тяжелая

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Динамика клинических показателей на фоне приема Ревокса, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Dynamics of clinical parameters during Revocsa therapy, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	B1	B2	B3	p
Боль по ВАШ, мм	51 [48; 56]	43 [30; 51]	24 [12; 33]	<0,001* <0,001**
WOMAC, мм:				
боль	196,5 [154; 222]	145 [85; 199]	81,5 [45; 163]	<0,001* <0,001**
скованность	82 [57; 97]	69,5 [32; 90]	42,5 [17; 67]	0,086* <0,001**
ФН	646 [564; 775]	529,5 [358; 720]	371 [162; 575]	<0,001* <0,001**
суммарный	924,5 [814; 1067]	775 [485; 1010]	501,5 [232; 775]	<0,001* <0,001**
KOOS, %:				
симптомы	64 [54; 75]	68 [54; 79]	75 [61; 86]	0,011* <0,001**
боль	58 [50; 69]	61 [50; 75]	75 [61; 82]	0,017* <0,001**
функция	60 [53; 71]	65 [56; 76]	74 [63; 82]	<0,001* <0,001**
спорт	30 [20; 40]	32,5 [25; 50]	40 [25; 55]	0,005* <0,001**
качество жизни	44 [31; 50]	44 [44; 56]	56 [44; 69]	0,004* <0,001**
суммарный	51,5 [43; 60]	54 [47; 65]	62 [54; 75]	<0,001* <0,001**
EQ-5D, баллы	0,59 [0,52; 0,62]	0,59 [0,47; 0,65]	0,69 [0,59; 0,73]	0,005* <0,001**
ОСЗП, мм	50 [46; 60]	60 [50; 75]	70 [60; 80]	<0,001* <0,001**

*Различия между B2 и B1. **Различия между B3 и B1.

почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых 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 пациента непригодным для участия 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 невозможным 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 либо пациентки, планирующие беременность во время клинического исследования; отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

Исследование проводилось в течение 3 мес, за это время пациентки посетили врача 3 раза: визит (B) 0 — скрининг; B1 — начало терапии (совпадает с B0); B2 — через 1 мес после начала терапии; B3 (заключительный) — через 3 мес после начала терапии. Пациентки принимали по 2 капсулы фармаконутрицевтика 1 раз в день на протяжении всего пе-

риода наблюдения. Все они «по требованию» могли использовать НПВП.

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; 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.

У больных были представлены следующие фенотипы ОА: метаболический — у 22%, воспалительный — у 10%, остеопоротический — у 12%, смешанный — у 26%, в 30% случаев фенотип не определен. Помимо поражения КС, у 44% больных диагностирован ОА суставов кистей, у 38% — ОА ТБС, у 42% — боль в нижней части спины. Генерализованный ОА выявлен в 48% случаев.

Большинство пациенток (n=42, 84%) имели клинически значимые сопутствующие заболевания, среди которых чаще всего диагностировались патология сердечно-сосудистой системы (АГ — у 52%, дислипидемия — у 46%), ожирение (у 54%), метаболический синдром (у 32%) и СД 2-го типа (у 12%). В преобладающем большинстве случаев выявлено ≥2 коморбидных патологии: только у 10 пациенток имелось 1 сопутствующее заболевание, у 8 их было 2, у 19 — 3, у 5 — 4.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с использованием тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Применялись 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 непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике проводился дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все больные ($n=50$) успешно завершили исследование и считались комплаентными (у них не зафиксировано каких-либо серьезных нарушений протокола исследования).

Результаты работы свидетельствуют о клиническом улучшении течения ОА на фоне приема изучаемого БАД. Значимое снижение боли в КС при ходьбе по ВАШ ($p < 0,001$) отмечено уже через 30 дней после начала приема фармаконутрицевтика (см. таблицу). Дальнейшее уменьшение боли регистрировалось на протяжении всего периода исследования (рис. 1). Идентичная картина продемонстрирована при оценке как суммарного индекса WOMAC, так и его составляющих: боль и функциональная недостаточность – ФН (см. таблицу). При этом статистически значимое уменьшение показателей скованности по WOMAC было отмечено только к 3-му месяцу наблюдения.

Успешное применение Ревокка подтверждается улучшением шкалы KOOS и всех ее составляющих; EQ-5D и ОСЗП в течение всего периода лечения (см. таблицу).

Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с первоначальным значением) продемонстрирован у 60% больных; снижение боли в анализируемом КС ≤ 40 мм по ВАШ выявлено у 44% пациенток к В2 и у 88% к В3.

Об улучшении состояния больных на фоне приема фармаконутрицевтика также свидетельствует уменьшение потребности в приеме НПВП. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 37 (74%) пациенток: мелоксикам – 13 (26%), нимесулид – 7 (14%), цефекоксид – 5 (10%), напроксен – 4 (8%), ибупрофен – 3 (6%), ацеклофенак – 2 (4%), теноксикам – 2 (4%) и эторикоксид – 1 (2%). На момент В2 снижение дозы НПВП зафиксировано у 16% участниц, 24% полностью прекратили их прием. К В3 число пациенток, снизивших дозу НПВП, возросло до 18%, а отменивших их прием – до 30%. Таким образом, общее число случаев снижения дозы или отмены НПВП составило 40% к В2 и 48% к В3.

При оценке эффективности терапии через 1 мес после ее начала улучшение, по мнению пациента, отмечено в 22 (44%) случаях, по мнению врача – в 21 (42%). К концу наблюдения (В3) число участниц, указавших на положительную динамику, существенно увеличилось: 8 (16%) сообщили о значительном улучшении, 34 (68%) – об улучшении, и только у 8 (16%) состояние оставалось без изменений. Идентичные результаты получены и при оценке состояния больных врачами. Таким образом, доля женщин с положительным эффектом терапии (значительное улучшение или улучшение) увеличилась с 42–44% на момент В2 до 84% к В3 (рис. 2). Совпадение оценок больных и врачей указы-

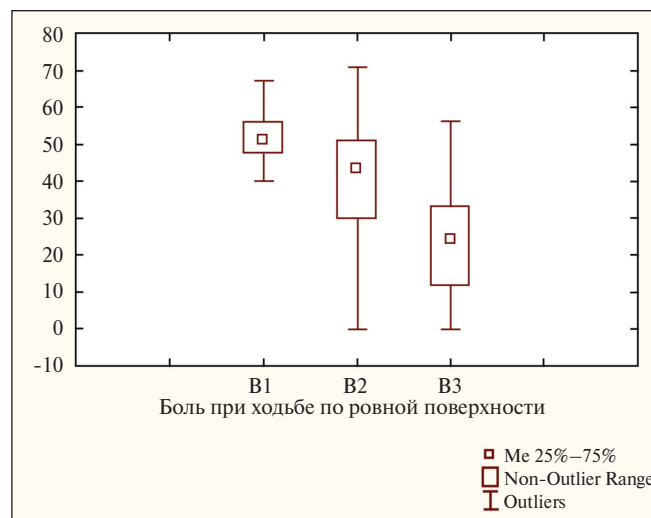


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм
Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to the VAS, mm

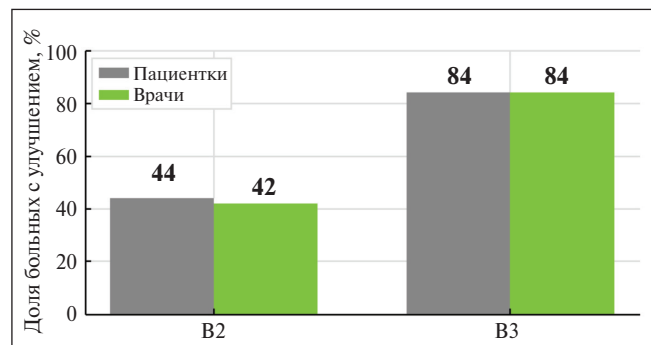


Рис. 2. Эффективность терапии по оценке пациента и врача
Fig. 2. Treatment effectiveness according to patient and physician assessment

вает на высокую согласованность восприятия эффективности лечения.

В ходе исследования зарегистрировано 1 неблагоприятное явление (НЯ) у 1 пациентки, у которой на фоне приема фармаконутрицевтика появилась кожная сыпь без зуда. Реакция была легкой, не потребовала проведения дополнительной терапии и полностью самостоятельно купировалась в течение недели после завершения исследования. Отрицательного влияния на течение коморбидной патологии на протяжении исследования отмечено не было.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о быстром и выраженном клиническом эффекте при использовании Ревокка у больных с различными фенотипами ОА: хороший ответ на терапию (снижение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным значением) отмечен в 60% случаев, а в 88% боль в анализируемом КС составила ≤ 40 мм по ВАШ. Эффект терапии был оценен как положительный в 84% наблюдений как пациентками, так и врачами. Важным результатом стало снижение дозы или полная отмена НПВП у 48% больных к моменту завершения исследования.

Обсуждение. Большинство работ, в которых изучалась эффективность НСАС при ОА, продемонстрировали хоро-

ший симптоматический эффект препарата. Так, по данным E. Maheu и соавт. [39], применение НСАС привело к значимому уменьшению интенсивности боли по ВАШ, а также к заметному улучшению индекса Лекена при поражении КС и ТБС, эффект сохранялся на протяжении 6 мес. Схожие результаты приводятся в метаанализе, включавшем четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования: выявлено значимое уменьшение боли и улучшение индекса Лекена у пациентов с ОА КС и ТБС, принимавших НСАС, при этом эффект отмечался с первых месяцев терапии [40]. Благодаря хорошему симптоматическому действию прием НСАС позволил снизить потребность в НПВП у большинства больных, различия с группой плацебо были статистически значимыми [41].

В отечественном открытом исследовании сравнительной эффективности НСАС и НПВП у 92 пациентов с ОА КС и ТБС получены доказательства более выраженного симптоматического эффекта НСАС (по сравнению с НПВП) после 3 мес терапии. Различия были выявлены в интенсивности боли и сохранялись до 6 мес [42].

Помимо симптоматического действия, в ряде исследований изучался структурно-модифицирующий эффект НСАС. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором участвовали 399 пациентов с ОА ТБС, было установлено, что применение НСАС в течение 3 лет приводило к замедлению рентгенологического прогрессирования заболевания. Пациентов с признаками рентгенологического прогрессирования (сужение ширины суставной щели) было значимо меньше в группе НСАС (40,4%), чем в группе плацебо (50,3%) [43]. В то же время в более раннем исследовании M. Lequesne и соавт. [44], включавшем 163 пациента с ОА ТБС, скорость рентгенологического прогрессирования в группе НСАС не отличалась от таковой в группе плацебо. Тем не менее при проведении *post hoc* анализа НСАС значимо замедляли скорость прогрессирования ОА (по сравнению с плацебо) в подгруппе с выраженным сужением ширины суставной щели (≤ 2 мм). Уменьшение ширины суставной щели за год составило 0,24 мм в группе НСАС и 0,47 мм в группе плацебо.

Многочисленные доказательства эффективности ресвератрола при ОА получены как в работах *in vitro*, так и в клинических исследованиях. В недавнем обзоре доклинических и клинических исследований приведены данные о позитивном действии ресвератрола при ОА КС и подробно описаны молекулярные механизмы его эффекта. В целом подтверждена его противовоспалительная активность, способность препятствовать апоптозу хондроцитов и стимулировать клеточную аутофагию, что обеспечивает возможность поддержания гомеостаза хрящевой ткани [21]. Появляется все больше доказательств того, что ресвератрол обладает многими позитивными плеiotропными свойствами. В частности, исследования *in vivo* показали, что длительная терапия ресвератролом снижает гипергликемию, улучшает липидный профиль, ослабляет диабетическую кардиомиопатию и защищает β -клетки поджелудочной железы. По данным метаанализа, проведенного X. Zhu и соавт. [45], ресвератрол значимо улучшал показатели глюкозы в плазме крови натощак и инсулина. Также препарат снижал оценку индекса инсулинорезистентности и систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов с СД 2-го типа [45, 46].

Цинк считается одним из наиболее важных микроэлементов в организме человека. Показано, что его дефицит значительно замедляет пролиферацию хондроцитов [27, 47]. В недавнем исследовании, в котором сравнивалось содержание микроэлементов в сыворотке крови более чем у 300 женщин, обнаружено, что у больных ОА уровень цинка был примерно на 7–9 % ниже, чем у здоровых участниц [48]. *In vitro* добавление цинка приводило к повышению скорости пролиферации. На основании многочисленных исследований определены его терапевтические дозы при ОА. Так, T.C. Huang и соавт. [49] отмечают, что для предотвращения прогрессирования ОА достаточно принимать цинк в дозе 1,6 мг/кг/сут, в то время как доза 8,0 мг/кг/сут не дает никаких преимуществ.

Однако избыток цинка способен повреждать суставной хрящ. В большинстве случаев при ОА наблюдается повышенный уровень ионов цинка. Считается, что это обусловлено дисбалансом его внутри- и внеклеточной концентрации, которая регулируется семейством белков-переносчиков ZIP. В хондроцитах человека при ОА отмечается повышение внутриклеточного уровня цинка и экспрессии ZIP8, что приводит к увеличению продукции множества провоспалительных ферментов (особенно семейства цинк-зависимых MMP), усиливающих деградацию хряща [31, 34, 50]. Важность регуляции этих процессов подтверждается в работе W.S. Choi и J.S. Chun [51]. В хондроцитах мышей с индуцированным ОА ингибирование активности ММП13 путем воздействия на регуляцию ZIP8 с помощью miR-488 (микроРНК, обнаруженной в хондроцитах) восстанавливало дифференцировку хондроцитов.

Помимо влияния на воспаление, изменения в гомеостазе цинка, регулируемом транспортерами ZIP, могут вызывать ряд физиологических нарушений и способствовать возникновению и прогрессированию различных заболеваний (онкологических, неврологических и сердечно-сосудистых) [30, 34].

Получены данные об эффективности препаратов цинка при ОА. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОА КС или ТБС продемонстрировано значительное улучшение показателей индекса WOMAC, а также снижение потребности в НПВП [52].

В последние годы сохраняется интерес к биологическим эффектам шиповника, в том числе возможности его использования при ОА. В 2019 г. опубликован систематический обзор РКИ, посвященных эффектам шиповника у пациентов с ОА. По данным обзора, прием шиповника способствовал уменьшению симптомов ОА, в частности боли по WOMAC, а также снижению общей оценки тяжести заболевания [37].

Эффективность порошка из плодов шиповника при ОА в отношении снижения интенсивности боли по сравнению с плацебо подтверждена результатами метаанализа трех исследований с участием 287 пациентов. Однако все эти исследования были краткосрочными (3–4 мес) [53]. По данным Кокрейновского обзора, включившего результаты 15 РКИ, в которых эффективность шиповника изучалась у большей когорты пациентов с ОА ($n=1504$), получены доказательства его симптоматического действия — уменьшение интенсивности боли и скованности.

В ряде исследований также установлено, что шиповник регулирует уровень липидов в крови и препятствует развитию ожирения, оказывая косвенное положительное влияние на течение ОА [54].

Результаты нашего исследования согласуются с приведенными выше данными. Мы также подтвердили значимый симптоматический эффект фармаконутрицевтика Ревока у пациентов с ОА КС, развившийся в короткие сроки после начала терапии (1 мес). Небольшая длительность исследования не позволяет оценить структурно-модифицирующий эффект препарата. В то же время это первое клиническое испытание, в котором изученные ранее по отдельности компоненты объединены в одном препарате. В данном фармаконутрицевтике использованы те же дозы цинка и ресвератрола, эффективность и безопасность которых были исследованы в предыдущих работах. Положительные ре-

зультаты терапии независимо от фенотипа ОА и коморбидных заболеваний позволяют предположить, что комбинация соединений, входящих в состав Ревока, оказывает синергическое действие на выраженность симптомов ОА и воспаления (о чем, в частности, свидетельствует снижение потребности в приеме НПВП). Компоненты данного фармаконутрицевтика (помимо НСАС) могут стать дополнительным терапевтическим средством для лечения ОА. А отсутствие отрицательного влияния на коморбидную патологию и значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами позволяет применять его при различных локализациях и фенотипах ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res*. 2024 Feb 20;36(1):45. doi: 10.1007/s40520-024-02714-w.
- https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/894/original/Клинические_рекомендации_Хроническая_боль.pdf
- https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/868_1
- https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/870_1
- Henrotin YE, Labasse AH, Jaspard JM, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E₂ production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*. 1998;17(1):31-9. doi: 10.1007/BF01450955.
- Gabay O, Gosset M, Levy A, et al. Stress-induced signaling pathways in hyaline chondrocytes: inhibition by Avocado-Soybean Unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Mar;16(3):373-84. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.016.
- Harmand MF. Etude de l'action des insaponifiables d'avocat et de soja sur les cultures de chondrocytes articulaires. *Gaz Med Fr*. 1985;92(29):1-3.
- Mauviel A., Daireaux M., Hartman DJ, et al. Effets des insaponifiables d'avocat/soja (PIAS) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblastes dermiques. *Rev Rhum*. 1989;56:207-213.
- Boumediene K., Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):148-56. doi: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<148::AID-ANR18>3.0.CO;2-U.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Структурный эффект неомыляемых соединений авокадо/сои на уменьшение сужения суставной щели у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; (7):78-83.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on the reduction of joint space narrowing in patients with hip osteoarthritis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2007;(7):78-83. (In Russ.).
- Salehi B, Rescigno A, Dettori T, et al. Avocado-Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules*. 2020 Jan 13;10(1):130. doi: 10.3390/biom10010130.
- Henrotin Y, Deberg M, Crielard JM, et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1668-78.
- Limagne E, Lanzon A, Delmas D, et al. Resveratrol Interferes with IL1-β-Induced Pro-Inflammatory Paracrine Interaction between Primary Chondrocytes and Macrophages. *Nutrients*. 2016 May 11;8(5):280. doi: 10.3390/nu8050280.
- Yi H, Zhang W, Cui ZM, et al. Resveratrol alleviates the interleukin-1β-induced chondrocytes injury through the NF-κB signaling pathway. *J Orthop Surg Res*. 2020 Sep 18; 15(1):424. doi: 10.1186/s13018-020-01944-8.
- Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1β-induced NF-κB-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R165. doi: 10.1186/ar2850.
- Xiong G, Yang Y, Guo M. Effect of resveratrol on abnormal bone remodeling and angiogenesis of subchondral bone in osteoarthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2021 Apr 15;14(4):417-425.
- Mehta S, Young CC, Warren MR, et al. Resveratrol and curcumin attenuate ex vivo sugar-induced cartilage glycation, stiffening, senescence, and degeneration. *Cartilage*. 2021 Dec;13(2_suppl):1214S-1228S. doi: 10.1177/1947603520988768.
- Liu S, Yang H, Hu B, et al. Sirt1 regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/β-catenin signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2017 Nov;14(5):5057-5062. doi: 10.3892/etm.2017.5165.
- Dave M, Attur M, Palmer G, et al. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2786-97. doi: 10.1002/art.23799.
- Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites-effects on metabolic health and obesity. *Nutrients*. 2019 Jan 11; 11(1):143. doi: 10.3390/nu1010143.
- Yang S, Sun M, Zhang X. Protective effect of resveratrol on knee osteoarthritis and its molecular mechanisms: a recent review in preclinical and clinical trials. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 25;13:921003. doi: 10.3389/fphar.2022.921003.
- Meng X, Zhou J, Zhao CN, et al. Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: a narrative review. *Foods*. 2020;9(3):340. doi: 10.3390/foods9030340.
- Raj P, Thandapilly SJ, Wigle J, et al. A comprehensive analysis of the efficacy of resveratrol in atherosclerotic cardiovascular disease, myocardial infarction and heart failure. *Molecules*. 2021 Oct 31;26(21):6600. doi: 10.3390/molecules26216600.
- Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 27;20(7):1523. doi: 10.3390/ijms20071523.
- Kwon JY, Lee SH, Jhun J, et al. The combination of probiotic complex, rosavin, and zinc improves pain and cartilage destruction in an osteoarthritis rat model. *J Med Food*. 2018 Apr;21(4):364-371. doi: 10.1089/jmf.2017.4034.
- Sheikh AA, Aggarwal A, Aarif O. Effect of *in vitro* zinc supplementation on HSPs expression and Interleukin 10 production in heat treated peripheral blood mononuclear cells of transition Sahiwal and Karan Fries cows. *J Therm Biol*. 2016 Feb;56:68-76. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.01.002.
- Rodriguez JP, Rosselot G. Effects of zinc on cell proliferation and proteoglycan characteristics of epiphyseal chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2001;82(3):501-11. doi: 10.1002/jcb.1178.
- Khader A, Arinze TL. Biodegradable zinc oxide composite scaffolds promote osteochondral differentiation of mesenchymal stem cells. *Biotechnol Bioeng*. 2020 Jan;117(1):194-209. doi: 10.1002/bit.21713.
- Jaroszyński M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*. 2017 Feb;25(1):11-24. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4.
- Трисветова Е.Л. Роль цинка в жизнедеятельности человека. *Медицинские новости*. 2021;(9):37-42.
- Trisvetova EL. The role of zinc in human vital activity. *Meditsinskii novosti*. 2021;(9):37-42. (In Russ.).
- Frangos T, Maret W. Zinc and cadmium

- in the aetiology and pathogenesis of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2020 Dec 26;13(1):53. doi: 10.3390/nu13010053.
32. Mariani E, Mangialasche F, Feliziani FT, et al. Effects of zinc supplementation on antioxidant enzyme activities in healthy old subjects. *Exp Gerontol*. 2008 May;43(5):445-51. doi: 10.1016/j.exger.2007.10.012.
33. Hatakeyama D, Kozawa O, Otsuka T, et al. Zinc suppresses IL-6 synthesis by prostaglandin F2alpha in osteoblasts: inhibition of phospholipase C and phospholipase D. *J Cell Biochem*. 2002;85(3):621-8. doi: 10.1002/jcb.10166.
34. Liu H, Li L, Lu R. ZIP transporters-regulated Zn²⁺ homeostasis: a novel determinant of human diseases. *J Cell Physiol*. 2024 May;239(5):e31223. doi: 10.1002/jcp.31223.
35. Schwager J, Hoeller U, Wolfram S, et al. Rose hip and its constituent galactolipids confer cartilage protection by modulating cytokine, and chemokine expression. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Nov 3;11:105. doi: 10.1186/1472-6882-11-105.
36. Cheng BCY, Fu XQ, Guo H, et al. The genus Rosa and arthritis: overview on pharmacological perspectives. *Pharmacol Res*. 2016 Dec;114:219-234. doi: 10.1016/j.phrs.2016.10.029.
37. Gruenwald J, Uebelhack R, More MI. Rosa canina — rose hip pharmacological ingredients and molecular mechanics counteracting osteoarthritis — a systematic review. *Phytomedicine*. 2016 Dec 15;23(14):1699-1705. doi: 10.1016/j.phymed.2016.10.013.
38. Cavallera M, Axling U, Berger K, et al. Rose hip supplementation increases energy expenditure and induces browning of white adipose tissue. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Dec 6;13:91. doi: 10.1186/s12986-016-0151-5.
39. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41(1):81-91. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<81::AID-ART11>3.0.CO;2-9.
40. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16(4):399-408. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003.
41. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997 Dec;64(12):825-34.
42. Бадюкин ВВ. Пиаскледин — хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):147-152.
43. Badokin VV. Piaskledin — a chondroprotective drug with anticytokine activity. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):147-152. (In Russ.).
44. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):376-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202485.
45. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):50-8. doi: 10.1002/art.1.10239.
46. Zhu X, Wu C, Qiu S, et al. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2017 Sep 22;14:60. doi: 10.1186/s12986-017-0217-z.
47. Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal*. 2017 Jan;25(1):134-147. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.004.
48. Wang X, Leach RM, Fosmire GJ, et al. Short-term zinc deficiency inhibits chondrocyte proliferation and induces cell apoptosis in the epiphyseal growth plate of young chickens. *J Nutr*. 2002 Apr;132(4):665-73. doi: 10.1093/jn/132.4.665.
49. Skalny AV, Menshikova IV, Korobeinikova TV, et al. Circulating levels of essential trace elements and minerals in female patients with knee osteoarthritis or combined knee and hip osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*. 2025 Jun 9. doi: 10.1007/s12011-025-04696-w. Online ahead of print.
50. Huang TC, Chang WT, Hu YC, et al. Zinc protects articular chondrocytes through changes in Nrf2-mediated antioxidants, cytokines and matrix metalloproteinases. *Nutrients*. 2018 Apr 11;10(4):471. doi: 10.3390/nu10040471.
51. Ciaffaglione V, Rizzarelli E. Carnosine, zinc and copper: a menage a trois in bone and cartilage protection. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 11;24(22):16209. doi: 10.3390/ijms242216209.
52. Choi WS, Chun JS. Upregulation of lipocalin-2 (LCN2) in osteoarthritic cartilage is not necessary for cartilage destruction in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Mar;25(3):401-405. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.009.
53. Jacquet A, Girodet PO, Pariente A, et al. Phytalgic® a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R192. doi: 10.1186/ar2891.
54. Christensen R, Bartels EM. Does the hip powder of Rosa canina (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients? *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Sep;16(9):965-72. doi: 10.1016/j.joca.2008.03.001.
55. Ayati Z, Amiri MS, Ramezani M, et al. Phytochemistry, traditional uses and pharmacological profile of rose hip: a review. *Curr Pharm Des*. 2018;24(35):4101-4124. doi: 10.2174/1381612824666181010151849.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.09.2025/19.11.2025/23.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного задания РК 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 a research project (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.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
 Вукайлович Е.М. <https://orcid.org/0000-0001-9092-9398>
 Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
 Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>
 Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>
 Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>
 Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>