

Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике

Нестеренко В.А., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е., Роскидайло А.А., Амирджанова В.Н., Нурмухаметов М.Р., Лила А.М.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (КС) – распространенная причина обращения за медицинской помощью, с которой связаны хроническая боль, потеря трудоспособности и инвалидизация. Одним из методов лечения ОА является локальное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК).

Цель исследования – оценка эффективности внутрисуставного (в/с) введения препарата ГлК высокой степени очистки (Армавискон Плюс) при ОА КС.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 58 пациентов (74,1% женщин и 25,9% мужчин, возраст $59,5 \pm 11,8$ года) с ОА КС, испытывающих умеренную/выраженную боль (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ). Всем больным проводилось в/с введение препарата Армавискон Плюс (2 мл 1,5% раствора) по 2 инъекции с интервалом в 7 дней. Критерием эффективности была динамика боли в покое и при движении (ВАШ 0–100 мм) и функции КС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–100 баллов) через 2 нед, 1 и 3 мес после курса терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения отмечалось значительное улучшение всех показателей. Средняя выраженность боли при движении исходно, через 2 нед, 1 и 3 мес составила 50 [40; 60], 30 [20; 40], 15 [0; 30], 20 [0; 30] мм ($p < 0,001$), в покое – 20 [10; 40], 5 [0; 20], 0 [0; 20], 10 [0; 20] мм ($p < 0,05$) по ВАШ. Средние значения функциональных показателей равнялись 40 [10; 60], 10 [0; 40], 20 [0; 40], 10 [10; 30] баллам по ЧРШ. Зафиксировано снижение потребности в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов: если исходно их принимали 67,1% больных, то через 3 мес – уже 36,1% ($p < 0,001$). Серьезных нежелательных реакций не отмечено.

Заключение. В/с введение ГлК является эффективным и безопасным методом лечения ОА КС. Препарат высокомолекулярной ГлК высокой степени очистки Армавискон Плюс показал хороший результат в отношении уменьшения боли и улучшения функции при ОА КС, а также благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его использование в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; лечение; внутрисуставные инъекции; гиалуроновая кислота.

Контакты: Вадим Андреевич Нестеренко; Swimguy91@mail.ru

Для ссылки: Нестеренко ВА, Бялик ЕИ, Макаров МА и др. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021;15(5):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-57-61

Evaluation of the effectiveness of intra-articular administration of highly purified hyaluronic acid in knee osteoarthritis in real clinical practice

Nesterenko V.A., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Roskidailo A.A., Amirdzhanova V.N., Nurmukhametov M.R., Lila A.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Knee osteoarthritis (kOA) is a common cause of turning for medical advice, associated with chronic pain and disability. One of the methods of OA treatment is the local administration of hyaluronic acid (HA) drugs.

Objective: to evaluate the effectiveness of intra-articular (IA) administration of highly purified HA (Armaviskon Plus) in kOA.

Patients and methods. The study group consisted of 58 patients (74.1% women and 25.9% men, aged 59.5 ± 11.8 years) with kOA, experiencing moderate/severe pain (≥ 40 mm on a visual analogue scale, VAS). All patients received IA injection of HA Armaviskon Plus (2 ml of a 1.5% solution), 2 injections with an interval of 7 days. The effectiveness criterion was the dynamics of pain at rest and during movement (VAS 0–100 mm) and the function of the knee joint according to a numerical rating scale (NRS 0–100 points) 2 weeks, 1 and 3 months after administration of therapy.

Results and discussion. During the treatment, there was a significant improvement in all indicators. The average severity of pain during movement at baseline, after 2 weeks, 1 and 3 months was 50 [40; 60], 30 [20; 40], 15 [0; 30], 20 [0; 30] mm ($p < 0.001$), at rest 20 [10; 40], 5 [0; 20], 0 [0; 20], 10 [0; 20] mm ($p < 0.05$) on VAS. Average values of functional indicators were 40 [10; 60], 10 [0; 40], 20 [0; 40], 10 [10; 30] points on NRS. A decrease in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs was recorded: if initially 67.1% of patients took them, then after 3 months – already 36.1% ($p < 0.001$). No serious adverse reactions were noted.

20], 0 [0; 20], 10 [0; 20] mm ($p < 0.05$) by VAS. The average values of functional indicators were 40 [10; 60], 10 [0; 40], 20 [0; 40], 10 [10; 30] scores according to the NRS. A decrease in non-steroidal anti-inflammatory drugs demand was recorded: 67.1% of patients were initially taking them, after 3 months – 36.1% ($p < 0.001$). No serious adverse reactions were noted.

Conclusion. IA administration of HA is an effective and safe method for the treatment of kOA. Armaviskon Plus, a highly purified high-molecular-weight HA drug, has shown good results in pain reduction and improvement of function in knee OA as well as a favorable safety profile, which makes it possible to recommend its use in real clinical practice.

Key words: osteoarthritis; knee joint; treatment; intra-articular injections; hyaluronic acid.

Contact: Vadim Andreevich Nesterenko; Swinguy91@mail.ru

For reference: Nesterenko VA, Byalik EI, Makarov MA, et al. Evaluation of the effectiveness of intra-articular administration of highly purified hyaluronic acid in knee osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(5):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-57-61

Остеоартрит (ОА) коленных суставов (КС) – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Заболевание характеризуется болью, прогрессирующим нарушением функции, на поздних стадиях – потерей трудоспособности и инвалидизацией [1–4]. В настоящее время для терапии ОА КС широко используются нефармакологические и фармакологические методы. К первой категории относятся физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура, ортезирование, коррекция избыточной массы тела. Вторая категория включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) и гиалуроновой кислоты (ГЛК). Наиболее широко для контроля боли и воспаления при ОА применяются НПВП, однако эти препараты могут вызвать развитие нежелательных реакций (НР), особенно у пациентов старших возрастных групп с тяжелой коморбидной патологией [5, 6].

Важное значение при лечении ОА КС имеет локальная инъекционная терапия (ЛИТ), позволяющая добиться быстрого уменьшения боли, восстановления функции и снижения потребности в НПВП [3, 7, 8]. Среди средств для ЛИТ центральную позицию занимают препараты ГЛК. Механизм их действия напрямую зависит от молекулярной массы ГЛК. После введения в сустав ГЛК с низкой (НМ) и средней молекулярной массой взаимодействует с рецепторами хондроцитов CD44, что приводит к усилению синтеза протеогликанов и эндогенного гиалуроната, улучшающего механические свойства синовиальной жидкости [1, 9–12]. С увеличением молекулярной массы ГЛК способность связываться с рецепторами CD44 снижается. Поэтому высокомолекулярные (ВМ) препараты ГЛК в большей степени выполняют функцию «протеза синовиальной жидкости», улучшая вязкоэластические свойства последней. Применение ВМ ГЛК представляется более целесообразным у лиц пожилого возраста, у которых отмечается снижение регенераторного и метаболического потенциала синовиоцитов [1, 9–12].

Препараты ГЛК активно используются в российской клинической практике. Однако у многих отечественных и зарубежных экспертов нет единого мнения об эффективности данного метода лечения [7, 8]. Поскольку эта тема представляет большой интерес для практикующих врачей, мы провели собственное исследование эффективности препарата ВМ ГЛК в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценка эффективности препарата ВМ ГЛК высокой степени очистки Армавискон Плюс при ОА КС.

Пациенты и методы. Исследование носило пилотный наблюдательный характер. Проводилась оценка терапевтического действия внутрисуставного (в/с) введения препарата Армавискон Плюс, содержащего в 2 мл 1,5% раствора 3 Мда ГЛК высокой степени очистки. Препарат ГЛК применяли по стандартным показаниям, в соответствии с утвержденной Минздравом России инструкцией, и вводили в КС дважды с интервалом в 1 нед.

Исследуемую группу составили 58 пациентов (74,1% женщин и 25,9% мужчин, средний возраст $59,5 \pm 11,8$ года) с ОА КС. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие; возраст ≥ 18 лет; умеренная или выраженная боль в КС (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 100 мм); продолжительность боли в области КС не менее 3 мес; диагноз ОА, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology); рентгенологические признаки ОА КС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence; отсутствие эффекта проводимой консервативной терапии (прием НПВП, SYSADOA не менее 3 мес).

Критерии исключения: клинические признаки синовита КС; остеонекроз мышечков бедренной и/или большеберцовой костей (по данным магнитно-резонансной томографии); в/с введение ГК или препаратов ГЛК в КС менее чем за 3 мес до включения в исследование; прием SYSADOA менее чем за 3 мес до начала исследования; кожное заболевание, локализующееся в области предполагаемой инъекции; поражение КС, связанное с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями.

Результаты лечения оценивали через 2 нед, 1 и 3 мес. Критериями эффективности терапии служили уменьшение интенсивности боли при движении и в покое (ВАШ), а также динамика функции КС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–100 баллов), где 0 – отсутствие нарушенной функции, а 100 – полная невозможность движений в КС. Также оценивали изменение потребности в приеме НПВП.

В ходе исследования учитывали все НР, возникшие на протяжении 3 мес наблюдения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 12.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]), качественные параметры – как процентное отношение

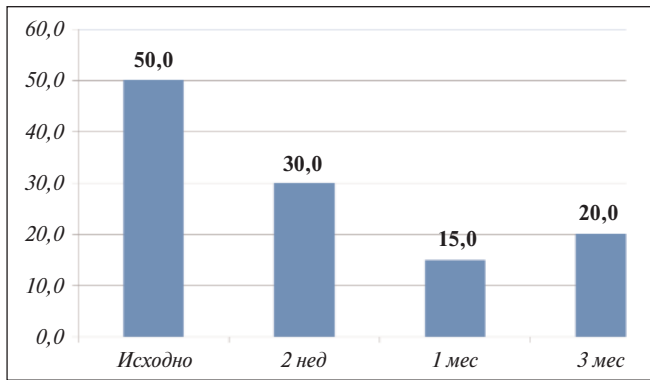


Рис. 1. Динамика интенсивности боли при движении по ВАШ, мм

Fig. 1. Dynamics of pain intensity during movement according to VAS, mm

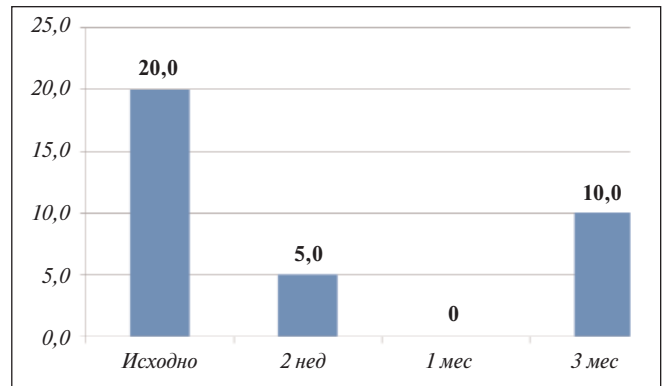


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в покое по ВАШ, мм

Fig. 2. Dynamics of pain intensity at rest according to VAS, mm

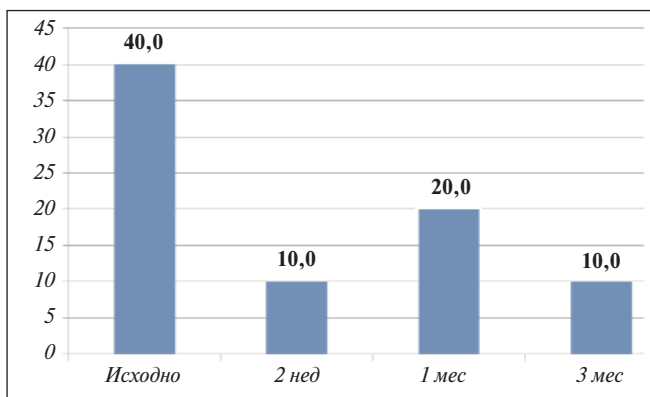


Рис. 3. Динамика показателя функции КС по ЧРШ, баллы

Fig. 3. Dynamics of the indicator of the knee function according to NRS, points

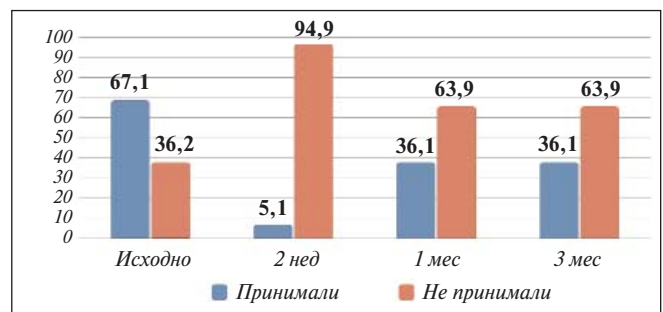


Рис. 4. Использование НПВП в течение 3 мес наблюдения, % пациентов

Fig. 4. Use of NSAIDs within 3 months of observation, % of patients

ние. При сравнении количественных значений использовали критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, при сравнении качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне терапии препаратом Армавискон Плюс отмечено существенное уменьшение боли в КС как при движении, так и в покое. Если исходно в среднем ее выраженность составляла 50 [40; 60] мм при движении и 20 [10; 40] мм в покое, то через 3 мес – 20 [0; 30] и 10 [0; 20] мм по ВАШ, т. е. наблюдалось снижение на 40,5 и 58,5% соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$). При этом значительное уменьшение интенсивности боли отмечалось уже через 2 нед после начала лечения (рис. 1, 2). Выраженная положительная динамика зарегистрирована и в отношении функции КС. В начале исследования показатель функции составлял в среднем 40 [10; 60]. Уже через 2 нед с момента последнего введения ГЛК он снизился до 10 [0; 40] и сохранялся на этом уровне с незначительными колебаниями в течение всего срока наблюдения ($p < 0,05$; рис. 3).

К началу исследования регулярно использовали НПВП 67,1% пациентов, а к концу наблюдения в их приеме нуждались лишь 36,1% (рис. 4).

Переносимость лечения была хорошей: ни при проведении в/с инъекций ГЛК, ни в дальнейшем у пациентов не отмечено развития НР.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей эффективности в/с инъекций ГЛК для контроля боли в КС, связанной с ОА. К концу наблюдения выраженность боли и функциональных нарушений снизилась почти в 2 раза, сократилась потребность в приеме НПВП. При этом значительное улучшение отмечено уже через 2 нед после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно важным, поскольку ранее все больные уже получали консервативную терапию (НПВП, SYSADOA), которая не давала существенного улучшения.

В ходе наблюдения зафиксировано небольшое нарастание интенсивности боли при движении и в покое к 3-му месяцу после курса терапии по сравнению с улучшением, достигнутым через 1 мес. По-видимому, это отражает возросшую физическую активность пациентов. В любом случае, уровень боли у всех пациентов к 3-му месяцу был низким. Так, ни у одного из больных через 3 мес не отмечалось боли при движении или в покое, превышающей 40 мм ВАШ, т. е. интенсивность боли была слабой. Статистических различий между интенсивностью боли через 1 и 3 мес (как при движении, так и в покое) не получено ($p > 0,05$).

Наши данные подтверждают результаты серии исследований эффективности ГЛК при ОА, проведенных отечественными и зарубежными исследователями. Эффективность ГЛК показана в работе R.R. Vannugi и соавт. [13], включав-

шей 7545 пациентов с ОА КС. После лечения с использованием ГЛК к 4-й неделе у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде снижения интенсивности болевого синдрома и увеличения функциональных показателей: размер эффекта составил 0,31 (95% доверительный интервал, ДИ 0,17–0,45), его пик отмечался на 8-й неделе – 0,46 (95% ДИ 0,28–0,65), а затем этот показатель имел тенденцию к снижению и на 24-й неделе равнялся 0,21 (95% ДИ 0,10–0,31).

М. Nicholls и соавт. [14] провели метаанализ 20 работ, в которых оценивалась эффективность ГЛК и физиологического раствора (ФР) на разных стадиях ОА. Было показано, что использование ГЛК по сравнению с ФР существенно уменьшает боль в КС: SMD (Standardised Mean Difference) составила -0,30 (95% ДИ от -0,44 до -0,15; $p < 0,0001$). В 2006 г. был опубликован крупный Кохрановский обзор, посвященный оценке эффективности ГЛК, основанный на данных метаанализа 77 РКИ, в которых 17 различных препаратов ГЛК сравнивались с плацебо, приемом НПВП, в/с введением ГК и иными методами лечения. Согласно полученным данным, после курсового лечения ГЛК уменьшение боли достигало 28–54%, а улучшение функции суставов – 9–32%. Эффект препаратов ГЛК был

столь же выраженным, как и при использовании ГК, но сохранялся значимо дольше. Авторы указывают также, что симптоматический эффект курсовой терапии ГЛК был сопоставим с таким же длительным применением стандартных доз НПВП [15].

Важно отметить, что ВМ ГЛК демонстрирует более высокую эффективность, чем НМ ГЛК. Так, согласно недавно опубликованному метаанализу 14 исследований ($n=2796$), снижение индекса WOMAC боль при использовании ВМ ГЛК, НМ ГЛК и плацебо составило -30,2, -21,5 и -15,6 соответственно [16]. Эффективность ВМ ГЛК подтверждается и российскими исследованиями [17].

По данным многочисленных работ, эффективность в/с введения ГЛК не вызывает сомнения. Главными преимуществами такой терапии являются простота и безопасность, а также низкий риск возникновения НР.

Заключение. В/с инъекции ГЛК – действенный метод лечения хронической боли в КС, связанной с ОА. Препарат ВМ ГЛК высокой степени очистки Армавискон Плюс показал хороший результат в отношении уменьшения боли и улучшения функции при ОА КС, а также благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его использование в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 437 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 437 p.]
- Каратеев АЕ, Лиля АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70-81. (In Russ.)].
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):568-78. doi: 10.1001/jama.2020.22171.
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24.
- Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Anil U, Markus DH, Hurley ET, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee*. 2021 Sep 6;32:173-82. doi: 10.1016/j.knee.2021.08.008. Online ahead of print.
- Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop J Sports Med*. 2021 Aug 31;9(8):23259671211030272. doi: 10.1177/23259671211030272.
- Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Jan; 59(1):36-44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0.
- Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1172-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219. Epub 2008 Jun 19.
- Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473-80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
- Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170-81. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
- Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
- Nicholls M, Shaw P, Faizan Niazi F, et al. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019 Jan; 36(1):147-61. doi: 10.1007/s12325-018-0847-1. Epub 2018 Dec 1.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):

CD005321. doi: 10.1002/14651858.

CD005321.pub2.

16. Yoong P, Guirguis R, Darrah R, et al. Evaluation of ultrasound-guided diagnostic local anaesthetic hip joint injection for osteoarthritis. *Skeletal Radiol.* 2012 Aug; 41(8):981-5. doi: 10.1007/s00256-011-1290-4.
17. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таски-

на ЕА и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив.* 2020; 92(5): 46-54.

[Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA,

et al. Efficacy and safety of intra-articular use of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee joint: a multicenter prospective study. *Терапевтический архив.* 2020; 92(5): 46-54. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.08.2021/24.09.2021/26.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Solopharm. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Solopharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Роскидайло А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Нурмухаметов М.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

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