

Терапия остеоартрита коленных суставов с точки зрения доказательной медицины: ожидаемые краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные результаты применения рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата

Денисов Л.Н.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹, Дыдыкина И.С.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Родионова С.С.³, Кочиш А.Ю.⁴, Трофимов Е.А.⁵, Якупов Э.З.⁶, Якупова С.П.⁶, Елисеева Л.Н.⁷

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Научно-клинический центр остеопороза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,

Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Краснодар

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

³Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; ⁴Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. академика Байкова, 8;

⁵Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁷Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Потребность в эффективных препаратах для терапии остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС) постоянно растет. В современных руководствах рекомендуется применять при этом заболевании симптоматические средства замедленного действия (SYSADOA), такие как глюкозамин (ГКА). Среди различных лекарственных средств, содержащих ГКА, высокая биодоступность и клиническая эффективность доказаны только для рецептурного кристаллического ГКА сульфата (рГКАС). В нескольких метаанализах и сетевых метаанализах было показано, что рГКАС в дозе 1500 мг 1 раз в сутки превосходит по эффективности другие продукты на основе ГКА (такие как ГКА гидрохлорид с натрия сульфатом или без него) и комбинации ГКА с хондроитина сульфатом (ХС) с точки зрения снижения интенсивности боли и улучшения функционального состояния. В этих исследованиях был подтвержден благоприятный профиль безопасности рГКАС, который по частоте развития нежелательных явлений был сопоставим с плацебо. Фармакоэкономические исследования также продемонстрировали большую экономическую эффективность рГКАС по сравнению с другими лекарственными средствами ГКА.

Группа российских экспертов на совещании консультативного комитета рассмотрела свидетельства в пользу применения рГКАС и доказательства его эффективности при лечении ОА КС в сравнении с другими продуктами, в состав которых входит ГКА, и фиксированной комбинации ГКА с ХС. С учетом полученных результатов использование рГКАС в дозе 1500 мг 1 раз в сутки рекомендовано в качестве рационального выбора для лечения ОА КС.

Ключевые слова: рецептурный кристаллический глюкозамина сульфат; остеоартрит; коленные суставы; эффективность лечения; метаанализ.

Контакт: Лев Николаевич Денисов; Lev-denisov1941@mail.ru

Для ссылки: Денисов ЛН, Алексеева ЛИ, Зоткин ЕГ и др. Терапия остеоартрита коленных суставов с точки зрения доказательной медицины: ожидаемые краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные результаты применения рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата. Современная ревматология. 2022;16(4):80–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-80-87

Evidence-based therapy for knee osteoarthritis: expected short-, medium-, and long-term outcomes of prescription crystalline glucosamine sulfate administration
 Denisov L.N.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Zotkin E.G.¹, Dydykina I.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Rodionova S.S.³, Kochish A.Yu.⁴, Trofimov E.A.⁵, Yakupov E.Z.⁶, Yakupova S.P.⁶, Eliseeva L.N.⁷

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow; ⁴National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg; ⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar
¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia;
³10, Priorova street, Moscow 127299, Russia; ⁴8, Academician Baikov street, St. Petersburg 195427, Russia;
⁵41, Kirochnaya st., St. Petersburg 191015, Russia; ⁶49, Butlerova street, Kazan 420012, Russia;
⁷4, Mitrofan Sedin street, Krasnodar 350063, Russia

The need for effective drugs for the treatment of knee osteoarthritis (OA) is constantly growing. Current guidelines recommend the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) such as glucosamine (GCA) in this disease. Among various drugs containing GCA, high bioavailability and clinical efficacy have been shown only for prescription crystalline GCA sulfate (pGCAS) administration. Several meta-analyses and network meta-analyses have shown that efficacy of pGCAS 1500 mg once daily is superior to other GCA-based products (such as GCA hydrochloride with or without sodium sulfate) and the combination of GCA with chondroitin sulfate (CS) in terms of reducing the intensity of pain and improving the functional state. These studies confirmed the favorable safety profile of pGCAS, which was comparable to placebo in the incidence of adverse events. Pharmacoeconomic studies have also demonstrated greater cost-effectiveness of pGCAS compared to other GCA drugs.

A group of Russian experts at a meeting of the advisory committee reviewed the evidence in favor of the use of pGCAS and evidence of its effectiveness in the treatment of knee OA in comparison with other products that include GCA, and the fixed combination of GCA with CS. Taking into account the results obtained, the use of pGCAS at a dose of 1500 mg once a day is recommended as a rational choice for the treatment of knee OA.

Keywords: prescription crystalline glucosamine sulfate; osteoarthritis; knee joints; effectiveness of treatment; meta-analysis.

Contact: Lev Nikolaevich Denisov; Lev-denisov1941@mail.ru

For reference: Denisov LN, Alekseeva LI, Zotkin EG, et al. Evidence-based therapy for knee osteoarthritis: expected short-, medium-, and long-term outcomes of prescription crystalline glucosamine sulfate administration. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):80–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-80-87

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание поражающее в основном опорные суставы, такие как коленные (КС) и тазобедренные, вызывающее боль, припухлость и скованность [1, 2]. ОА КС – самая распространенная форма ОА [3], и его медикаментозное лечение направлено на уменьшение симптомов и сдерживание прогрессирования болезни [4]. Симптоматические средства замедленного действия для лечения остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) являются ключевыми компонентами медикаментозного лечения ОА КС. К этому классу препаратов относятся различные средства, включая глюкозамин (ГКА), хондроитина сульфат (ХС), диациреин и неомыляемые соединения масел авокадо и соевых бобов [5]. Однако не для всех препаратов класса SYSADOA имеются высококачественные данные, подтверждающие их клиническую эффективность, и/или в равной мере обоснованные рекомендации в клинических руководствах [5, 6]. Неоднозначность мнений по поводу использования SYSADOA связана в основном с различным регуляторным статусом, доступностью этих лекарственных средств и использованием местных инструкций по их применению в разных странах и регионах мира [6–9]. В частности, ГКА представлен биологически активными добавками, безрецептурными и рецептурными препаратами, дженериками [6]. Среди множества продуктов, в состав которых входит ГКА, стабильно высокая биодоступность и клиническая эффективность были доказаны только для рецептурного кристаллического ГКА сульфата (pГКАС, или ГКА сульфат натрия хлорид), в котором ионы ГКА, сульфата, хлорида и натрия находятся в стехиометрическом соотношении 2:1:2:2 [4–6,

10, 11]. Алгоритм Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) рекомендует применять pГКАС для лечения ОА КС в качестве базисной терапии [4].

Проблема доступности и необходимость назначения SYSADOA, в частности различных препаратов ГКА, а также роль pГКАС обсуждались в 2018 г. на прошедшем в России заседании ведущих ревматологов, ортопедов и экспертов в области ОА. Эксперты подчеркнули растущую потребность в лекарственных средствах, которые эффективно ослабляют симптомы ОА при краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном применении, а также отметили их болезнью-модифицирующее действие на структуру суставов [12]. Эта неудовлетворенная потребность была рассмотрена в нескольких метаанализах, в которых изучалась эффективность pГКАС [4, 13, 14]. Кроме того, были проведены сетевые метаанализы (СМА), выявившие краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные эффекты pГКАС при лечении ОА КС [15–17]. Хотя метаанализы обычно дают достаточно полные ответы на поставленные вопросы, более точным методом считается СМА, который обеспечивает исчерпывающие высококачественные научные доказательства, позволяющие надежно и объективно оценить эффективность терапии, а также провести параллельное сравнение различных терапевтических подходов с возможностью прямого и непрямого сравнения в пределах одной модели [18]. Группа российских экспертов, в которую входили хирурги-ортопеды, ревматологи и два международных эксперта в области ОА, являющихся членами рабочей группы

по обновлению алгоритма ESCEO, приняла участие во второй встрече консультативного комитета в Москве 22 сентября 2019 г. На этой встрече были рассмотрены полученные в СМА клинические доказательства в пользу применения рГКАС для лечения ОА КС. Группа экспертов признала отличие рГКАС от других препаратов ГКА, позволяющее рекомендовать его в качестве SYSADOA первой линии для контроля симптомов ОА КС в рамках краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной терапии.

В настоящем обзоре оцениваются данные, подтверждающие целесообразность использования рГКАС при ОА КС, и подчеркивается, что по эффективности рГКАС превосходит другие лекарственные средства на основе ГКА и фиксированные комбинации (ГКА + ХС).

Препараты ГКА

ГКА (2-амино-2-дезоксид-Д-глюкоза) — аминокислота природного происхождения, присутствующая в организме и необходимая для поддержания целостности хрящевой ткани [5, 19]. По химическим свойствам он является основанием с молекулярной массой (ММ) 179,17 г/моль [12, 19]. В препаратах ГКА, используемых для лечения ОА, это соединение содержится в форме солей ГКА — ГКА гидрохлорида (ГГ) и ГКА сульфата (ГС) [12, 19]. Наиболее доступной солью ГКА является ГГ (ММ — 215,56 г/моль), ее часто используют при производстве дженериков, безрецептурных препаратов ГКА и биологически активных добавок [8, 19, 20]. ГС (ММ — 456,43 г/моль) — гигроскопичное и очень нестабильное соединение. Однако его можно стабилизировать с помощью запатентованного процесса с использованием натрия хлорида, в результате которого получают кристаллический ГС — фармакологически правильный препарат, т. е. рГКАС с ММ 573,31 г/моль. Только рГКАС, применяемый ежедневно в дозе 1500 мг, обладает высокой биодоступностью и доказанным фармакологическим эффектом [7, 8, 19, 20]. Помимо рГКАС, на рынке представлено множество безрецептурных продуктов и биологически активных добавок, в том числе содержащих ГГ и ГС, ненадлежащего качества. Такие продукты отличаются от кристаллической формы (рГКАС) по биодоступности [4, 19]. Таким образом, эффективность препарата зависит от того, отвечает ли он требованиям, предъявляемым к фармакологически правильным препаратам. Для сравнения эффективности и безопасности различных лекарственных средств на основе ГКА было проведено несколько исследований [13, 14].

Эффективность рГКАС

Основную оценку эффективности рГКАС в отношении уменьшения симптомов и замедления структурных изменений при ОА КС проводили в двух исследованиях методом СМА [15, 16]. Кроме того, сравнению эффективности рГКАС и других лекарственных средств, в состав которых входит ГКА, были посвящены систематические обзоры и метаанализы [13, 14].

В кратко- и среднесрочных исследованиях методом СМА (длительность — 6 мес) оценивалась эффективность различных лекарственных препаратов, таких как гиалуроновая кислота для внутрисуставного введения (ГНКВВ), рГКАС, рецептурный ХС (рХС), витамин D и комбинация ГНКВВ и триамцинолона, которые используются в настоящее время для симптоматического лечения ОА КС. В анализ были включены

данные 80 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Все лекарственные препараты улучшали функциональные возможности КС и ослабляли боль, однако рГКАС с наибольшей вероятностью оказывался оптимальным средством терапии с точки зрения улучшения функции суставов, о чем свидетельствовало значение поверхности под кривой совокупного ранжирования (SUCRA), равное 0,94 (диапазон — 0–1, значения ближе к 1 указывают на более высокую вероятность того, что этот вариант является наилучшим выбором) [15, 21]. Лечение с применением рГКАС значительно улучшало функцию суставов (стандартизованная разность средних, СРС -0,44; 95% доверительный интервал, ДИ от -0,66 до -0,21), а также приводило к значимому снижению боли у пациентов с ОА КС (СРС -0,29; 95% ДИ от -0,58 до -0,004). Как рГКАС (СРС 0,27 мм; 95% ДИ 0,09–0,46), так и рХС (СРС 0,13 мм; 95% ДИ 0,01–0,25) по сравнению с плацебо эффективно замедляли сужение суставной щели (ССЩ) и существенно сдерживали прогрессирование структурных изменений, связанных с ОА. Одновременно было показано, что с точки зрения замедления структурных изменений суставов величина эффекта у рГКАС была в 2 раза больше, чем у рХС [15].

В рамках изучения долгосрочных эффектов с помощью СМА оценивались результаты использования различных лекарственных препаратов для лечения ОА КС на основании данных 47 РКИ, касающихся терапии длительностью ≥ 12 мес. В этих работах было изучено суммарно 33 вида фармакологических вмешательств и проанализированы такие результаты терапии, как влияние на боль в КС, функциональное состояние и структурные изменения сустава (определяемые по СЩ при рентгенологическом обследовании). В 31 исследовании оценивалась динамика интенсивности боли в КС. Отмечено, что назначение нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) целекоксиба (СРС -0,18; 95% ДИ от -0,35 до -0,01) и рГКАС (СРС -0,29; 95% ДИ от -0,49 до -0,09) приводило к уменьшению боли, но с неопределенностью для всех оценок по сравнению с плацебо. После исключения из анализа исследований с высоким риском систематической погрешности оценок связь с уменьшением интенсивности боли (СРС -0,29; 95% ДИ от -0,49 до -0,10) сохранялась только в случае применения рГКАС [22]. Кроме того, рГКАС с наибольшей вероятностью был оптимальным вариантом для длительной терапии боли (значение SUCRA 0,92 против 0,79 у целекоксиба). Также в этой публикации сообщалось, что рГКАС значительно улучшал функциональный статус (СРС -0,32; 95% ДИ от -0,52 до -0,12), тогда как применение других видов вмешательств (в том числе других лекарственных средств на основе ГКА и фиксированной комбинации ГКА с ХС) не приводило к значимому восстановлению функционального статуса. С самой высокой вероятностью оптимальным средством терапии с целью улучшения функционального статуса являлся рГКАС (значение SUCRA 0,97) [22]. Применение рГКАС ассоциировалось со значимо более выраженным замедлением СЩ (СРС -0,42; 95% ДИ от -0,65 до -0,19) по сравнению с плацебо, т. е. был продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект рГКАС [16]. Применение ХС и стронция ранелата также сопровождалось замедлением СЩ, но с точки зрения влияния на СЩ рГКАС с самой высокой вероятностью являлся оптимальным средством терапии (значение SUCRA 0,95) [22]. Кроме того, в фармакокинетическом исследовании комбинации ГКА с ХС было

показано, что ХС препятствует абсорбции ГКА и его попаданию в кровотоки и тем самым снижает биодоступность последнего и эффективность лечения. Важно отметить, что уменьшение боли при использовании этой комбинации не может быть объяснено более высокой концентрацией ГКА в кровотоке [23]. Таким образом, результаты исследования долгосрочных эффектов методом СМА показали, что другие лекарственные формы ГКА и фиксированная комбинация недостаточно эффективны в качестве средств для ослабления боли, улучшения функционального статуса и замедления структурных изменений суставов.

В Кокрановском обзоре, в котором по данным 25 РКИ оценивалась эффективность ГКА у 4963 пациентов с ОА, не удалось показать преимуществ применения ГКА по сравнению с плацебо в отношении купирования боли, улучшения функции и уменьшения тугоподвижности, если в анализ включали только исследования с адекватным сокрытием распределения пациентов по группам. Однако в результате анализа подгруппы РКИ, в которых изучалась эффективность рГКАС, было выявлено преимущество рГКАС по сравнению с плацебо по динамике боли (СРС -1,11; 95% ДИ от -1,66 до -0,57) и функционального статуса (СРС для индекса Лекена -0,47; 95% ДИ от -0,82 до -0,12). И, наоборот, при анализе исследований, в которых применяли препараты ГКА, отличные от рГКАС, различия по влиянию на боль и функцию суставов не достигали статистической значимости [14].

Результаты стратифицированного метаанализа, проведенного Р. Eiksen и соавт. [13], также подтвердили статистически значимое снижение боли при использовании рГКАС (СРС -1,07; 95% ДИ от -1,47 до -0,67). Анализ чувствительности по данным 3 исследований с низким риском систематической погрешности дополнительно подтвердил ослабление боли при назначении рГКАС (СРС -0,27; 95% ДИ от -0,43 до -0,12). В противоположность этому при анализе 5 исследований, несмотря на низкий риск систематической погрешности, не удалось показать статистически значимого влияния на динамику боли лекарственных средств, отличных от рГКАС (СРС 0,02; 95% ДИ от -0,08 до 0,12). Сделан вывод о том, что рГКАС демонстрирует превосходство по влиянию на боль при ОА по сравнению с другими лекарственными средствами на основе ГКА. Это превосходство рГКАС может быть объяснено уникальной стабилизированной системой доставки, которая обеспечивает повышенный уровень биодоступности ГКА у человека (44%) и достижение высокой концентрации ГКА в плазме крови [5]. Кроме того, режим приема препарата 1 раз в сутки (1500 мг), в отличие от дробных доз, позволяет достичь более высоких концентраций ГКА в крови, чем при использовании других препаратов [13]. Таким образом, рГКАС является рациональным выбором для достижения максимальной клинической эффективности у пациентов с ОА КС. Он обладает доказанной возможностью контроля боли, улучшения функционального статуса и замедления развития структурных изменений в суставах при краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной терапии [8, 15, 16].

Эффективность рГКАС также была продемонстрирована в лечении ОА мелких суставов. Результаты проведенного недавно ретроспективного наблюдательного исследования показали более высокую эффективность применения рГКАС в сочетании со стандартной терапией (физические упражнения и назначение парацетамола и/или НПВП) по сравнению с использованием только стандартной терапии при ОА суставов

кистей. У таких пациентов при назначении рГКАС через 3 и 6 мес статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшалась боль в суставах кистей и улучшалась функция суставов, согласно оценке по визуальной аналоговой шкале и функциональному индексу ОА кистей (Functional Index for Hand Osteoarthritis, FИНОА), по сравнению с контрольной группой. Терапия с применением рГКАС также сопровождалась статистически значимым ($p < 0,001$) снижением использования парацетамола и НПВП и приводила к значимому ($p < 0,001$) улучшению функционального статуса по опроснику НАQ (Health Assessment Questionnaire) в течение последующего 6-месячного наблюдения. Эти результаты показывают, что рГКАС эффективен не только при ОА КС, но и при ОА суставов кистей [24].

На заседании, проведенном в 2018 г., российские эксперты рекомендовали назначение рГКАС в качестве средства первой линии терапии ОА и разработали алгоритм медикаментозного лечения ОА в стандартной клинической практике в России [12]. В пользу рекомендации российских экспертов 2018 г., касающихся применения рГКАС в качестве средства первой линии терапии ОА, дополнительно свидетельствуют результаты, полученные при анализе данных клинических исследований в рассматриваемых здесь СМА [15]. В рекомендациях ESCO 2019 г. также поддержано использование рГКАС и настоятельно предлагается применять этот препарат в качестве средства первой линии долгосрочной базисной терапии ОА КС. При этом, согласно Системе классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation, GRADE), другие лекарственные средства на основе ГКА использовать не рекомендуется [4, 25]. Избранные рекомендации системы GRADE по ведению пациентов с ОА в кратком виде представлены в таблице [4].

Эффективность пероральных НПВП в сочетании с ГС

Пероральные НПВП играют центральную роль в медикаментозном лечении ОА КС и часто назначаются пациентам с персистирующими симптомами [4, 5, 26]. НПВП незначительно или умеренно ослабляют боль, при этом размер эффекта (Effect size, ES) находится в диапазоне от -0,35 (95% ДИ от -0,40 до -0,31) до -0,57 (95% ДИ от -0,69 до -0,45) или -0,58 (95% ДИ от -0,74 до -0,43) при использовании одобренной суточной дозы целекоксиба 200 мг/сут и максимальных одобренных суточных доз диклофенака 150 мг/сут либо эторикоксиба 60 мг/сут соответственно [27]. СМА исследований, посвященных длительной терапии, выявил, что единственным НПВП, обеспечивающим долговременное ослабление боли, является целекоксиб, однако его ES невелик (СРС -0,18; 95% ДИ от -0,35 до -0,01) [16]. В работах, в которых изучался совокупный эффект комбинации целекоксиба и ГС, было показано, что эта комбинация эффективно подавляла иммуноопосредованный воспалительный ответ, снижала степень повреждения, вызванных окислительным стрессом, и ослабляла суставную боль при ОА КС [28]. Оба лекарства уменьшали апоптоз и продукцию супероксидных радикалов, экспрессию супероксиддисмутазы, каталазы увеличивали выработку регулятора апоптоза BCL 2,4. Комбинация целекоксиба и ГС обладала лучшим выраженным ингибирующим эффектом в отношении интерлейкина 1 β , чем каждый из этих препаратов по отдельности. Наблюдалось синергичное действие целекоксиба и ГС на метаболизм хондроцитов у больных ОА [29].

Избранные рекомендации системы GRADE, предложенной ESCEO (адаптировано из [4])

Selected recommendations of the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) system proposed by ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) (adapted from [4])

Рекомендация	Сила рекомендации
1. Рекомендуется применять рГКАС в качестве первой линии долгосрочной базисной терапии ОА КС; другие лекарственные средства на основе ГКА использовать не рекомендуется	Сильная
2. Рекомендуется применять рецептурный ХС в качестве первой линии долгосрочной базисной терапии как альтернативу рГКАС, при этом необходимо отличать рецептурный препарат от низкокачественных продуктов, продаваемых без рецепта	Сильная
3. Комбинацию ГКА и ХС не следует использовать в качестве первой линии базисной терапии в связи с отсутствием лекарственной формы, содержащей оба средства рецептурного качества, а также отсутствием убедительных доказательств пользы для имеющих нерецептурных лекарственных форм	Слабая
4. Рекомендуется применять SYSADOA, отличные от ХС и рГКАС (т. е. НСАС и диацереин), в качестве альтернативных средств первой линии базисной терапии	Слабая
5. Возможно применение топических НПВП в качестве дополнительных средств анальгезии, используемых циклами, во время первой линии терапии (до назначения пероральных НПВП) при сохранении симптомов ОА после завершения первой линии базисной терапии	Сильная
6. Рекомендуется назначать пероральные НПВП (селективные или неселективные) в качестве второй линии терапии, если их используют только периодически или более длительными циклами; решение о применении пероральных НПВП должно быть основано на профиле рисков пациента. <ul style="list-style-type: none"> • Целекоксиб (200 мг/сут) может служить предпочтительным пероральным НПВП благодаря сочетанию хорошей кратковременной эффективности при ОА в утвержденных дозах и более слабого токсического действия, особенно в отношении ЖКТ 	Сильная

Примечание. НСАС – неомыляемые соединения авокадо и сои. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

В дополнение к влиянию на боль в КС комбинация SYSADOA и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) также могла оказывать репаративное действие на суставной хрящ у пациентов с ОА КС, что было продемонстрировано при сравнении репаративного эффекта рГКАС в комбинации с эторикоксибом и монотерапии эторикоксибом. В этом исследовании было обнаружено, что положительная динамика боли, скованности в суставе и функции, а также суммарной оценки по WOMAC при назначении комбинации рГКАС и эторикоксиба была более значимой, чем при использовании только эторикоксиба. Было показано, что после применения этой комбинации препаратов происходило существенное повышение уровня факторов, способствующих минерализации и образованию костной ткани, таких как белок кости, содержащий γ -карбокситглутаминовую кислоту, и остеопротегерин. Кроме того, снижались уровни провоспалительных медиаторов, матриксных металлопротеиназ, оксида азота и липидной пероксидазы, которые способствуют повреждению суставного хряща. Влияние комбинированной терапии на эти факторы и другие патологические механизмы ОА КС вносило вклад в сохранение хрящевой ткани [29]. Приведенные выше данные свидетельствуют о пользе применения рГКАС и пероральных селективных ЦОГ2-ингибиторов при ОА КС. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения класс-специфического эффекта ЦОГ2-ингибиторов и потенциальной пользы от совместного применения ингибиторов ЦОГ2 и ГС.

Согласно российскому алгоритму 2018 г., рГКАС рекомендуется использовать в комбинации с пероральными НПВП на более поздних этапах лечения – в качестве второй линии терапии у пациентов с персистирующими симптомами [12]. Алгоритм ESCEO 2019 г. также дает настоятельную рекомендацию применять пероральные НПВП в качестве

второй линии терапии, если их используют только периодически или более длительными циклами (см. таблицу) [4].

Безопасность рГКАС и НПВП

Общепризнано, что лечение рГКАС безопасно при длительном применении, а частота нежелательных явлений (НЯ) при такой терапии невысока и сопоставима с их частотой при использовании плацебо [8, 13, 30–34]. Этот препарат также безопасно назначать в комбинации с другими лекарственными средствами пожилым пациентам и пациентам с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, в клинических исследованиях было подтверждено, что применение рГКАС не влияет на метаболизм глюкозы крови у здоровых людей и пациентов с инсулинорезистентностью, поэтому применение рГКАС на фоне заболеваний печени считается безопасным [19, 35–37].

Сравнительные исследования безопасности рГКАС и пероральных НПВП продемонстрировали более благоприятный профиль безопасности рГКАС по сравнению с таковым НПВП, особенно с точки зрения влияния на ЖКТ [30, 38]. Применение пероральных НПВП связано с риском осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой (ССС) и мочевыделительной систем [39, 40]. Предпочтительным НПВП считается целекоксиб (200 мг/сут), который обладает в целом более благоприятным профилем безопасности и в меньшей степени оказывает негативное воздействие на ЖКТ, чем традиционные НПВП [4]. Тем не менее имеются неоднозначные свидетельства относительно риска ССС-осложнений, связанного с применением целекоксиба. В одних исследованиях выявлен повышенный риск таких осложнений, тогда как в других не отмечено повышенного риска ССС-осложнений на фоне терапии целекоксибом по сравнению с другими НПВП [41–44]. В целом с точки зрения обеспечения контроля

боли и с учетом профиля безопасности можно считать рГКАС и целекоксиб предпочтительным выбором для лечения ОА КС, обеспечивающим оптимальный контроль симптомов. Согласно предложенной ESCEO системе рекомендаций GRADE, пожилым пациентам, пациентам с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском системных НЯ предпочтительнее назначать не пероральные, а топические НПВП [4].

Фармакоэкономические аспекты применения рГКАС

Длительный прием рГКАС может способствовать уменьшению стоимости лечения за счет снижения потребности в анальгетиках и НПВП [45, 46]. Фармакоэкономический анализ, проведенный О. Вруере и соавт. [47], показал, что у пациентов, длительно принимавших рГКАС, снижалась потребность в симптоматических лекарственных средствах и использовании ресурсов системы здравоохранения (например, посещение врачей и обследования). Сравнение суммарных финансовых затрат, обусловленных ОА, у пациентов, длительно принимавших рГКАС, и у тех, кто получал плацебо, выявило, что лечение рГКАС было связано со статистически значимым ($p=0,024$) снижением затрат более чем на 50%. Анализ эффективности затрат с использованием инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) в ходе 6-месячного исследования установил существенное преимущество рГКАС по соотношению «затраты-эффективность» в сравнении с парацетамолом и плацебо при лечении пациентов с ОА КС [48]. Согласно данным Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), экономически эффективными считаются вмешательства с коэффициентом

ICER менее 23 000 евро на год добавленной качественной жизни (Quality-Adjusted Life Year, QALY) [48, 49]. В недавнем исследовании экономической эффективности, в котором сравнивали применение различных препаратов ГКА (рГКАС, ГС и ГГ) для лечения ОА, также было показано, что рГКАС имел высокую экономическую эффективность во всех временных точках, вплоть до истечения 3 лет после начала лечения при сравнении с плацебо (медиана коэффициента ICER: 5347,2 евро/QALY через 3 мес, 4807,2 евро/QALY через 6 мес и 11 535,5 евро/QALY через 3 года). Другие лекарственные формы ГКА были неэффективны с экономической точки зрения [50]. Таким образом, эти результаты также подчеркивают превосходство рГКАС над другими лекарственными средствами на основе ГКА с точки зрения экономической эффективности [50].

Заключение

Клинические данные свидетельствуют о том, что рГКАС оказывает болезнь-модифицирующее действие с доказанной эффективностью и безопасностью при краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном лечении ОА КС. Действующие рекомендации ESCEO настоятельно предписывают использовать рГКАС при ОА КС и не применять другие лекарственные средства на основе ГКА. Кроме того, фармакоэкономические исследования демонстрируют долгосрочное снижение потребности в сопутствующих анальгетиках и НПВП при длительной терапии с применением рГКАС. Экспертная группа рекомендует рГКАС (1500 мг 1 раз в сутки) в качестве обоснованного средства выбора для достижения максимальной клинической пользы у пациентов с ОА КС, так как этот препарат характеризуется длительным влиянием на прогрессирование заболевания.

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

- Centers for Disease Control and Prevention. What is osteoarthritis (OA)? <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>.
- Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5-6):333-9. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.004. Epub 2016 Aug 18.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb; 30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
- Saengnipanthkul S, Waikakul S, Rojanasthien S, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis*. 2019 Mar; 22(3):376-85. doi: 10.1111/1756-185X.13068. Epub 2017 Mar 23.
- Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):997-1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521. Epub 2016 Feb 26.
- Bruyere O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011. Epub 2015 Dec 2.
- Reginster JY, Cooper C, Hochberg M, et al. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2015 May;31(5):1041-5. doi: 10.1185/03007995.2015.1027183. Epub 2015 Mar 24.
- Herrero-Beaumont G, Rovati L. Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future Rheumatology*. 2006;(1):397-414.
- Цветкова ЕС, Иониченок НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis.

- Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(1):63-8. (In Russ.).
12. Lila AM, Denisov LN, Zotkin EG, et al. Pharmacological Management of Osteoarthritis with a Focus on Symptomatic Slow-Acting Drugs: Recommendations from Leading Russian Experts. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1; 27(8):e533-e539. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507.
13. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1844-55. doi: 10.1002/acr.22376.
14. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
15. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1947-59. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8.
16. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
17. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
18. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. Jan-Mar 2017;15(1):943. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2017.01.943. Epub 2017 Mar 15.
19. Gnylorybov AM, Ter-Vartanian SK, Golovach IY, et al. Expert Opinion on the Extensive Use of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate in the Multimodal Treatment of Osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020 Aug 4;13:1179544120946743. doi: 10.1177/1179544120946743. eCollection 2020.
20. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
21. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017 Apr 12;6(1):79. doi: 10.1186/s13643-017-0473-z.
22. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. (Supplementary content). *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
23. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013. Epub 2009 Nov 10.
24. Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, et al. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jun;32(6):1161-72. doi: 10.1007/s40520-019-01305-4. Epub 2019 Aug 19.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
26. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
27. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
28. Gang D, Xiaguang C, Kanghua Y, et al. Combined effect of celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory factors and oxidative stress indicators in patients with knee osteoarthritis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18(2):397-402.
29. Chelieschi S, Tenti S, Giannotti S, et al. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8980. doi: 10.3390/ijms22168980.
30. Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2020 Apr 16;15(1):150. doi: 10.1186/s13018-020-01648-z.
31. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
32. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67. doi: 10.1002/art.22371.
33. Makhous R. Effectiveness and Safety of Glucosamine in the Treatment of Osteoarthritis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018;11:489.
34. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
35. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
36. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Jan;27(1):14-27. doi: 10.1002/dmrr.1150. Epub 2010 Dec 7.
37. Saghafi M, Karimi M, Bonakdaran S, Massoudnia N. Oral Glucosamine Effect on Blood Glucose and Insulin Levels in Patients With Non-Diabetic Osteoarthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arch Rheumatol*. 2016 Oct 1;31(4):340-5. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5632. eCollection 2016 Dec.
38. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):9-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005. Epub 2019 Jan 11.
39. Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1998 May; 48(5):469-74.
40. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
41. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
42. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.
43. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis.

- J R Soc Med.* 2006 Mar;99(3):132-40. doi: 10.1258/jrsm.99.3.132.
44. Al-Rashed F, Calay D, Lang M, et al. Celecoxib exerts protective effects in the vascular endothelium via COX-2-independent activation of AMPK-CREB-Nrf2 signalling. *Sci Rep.* 2018 Apr 19;8(1):6271. doi: 10.1038/s41598-018-24548-z.
45. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
46. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of Go-nArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S34-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009. Epub 2015 Oct 29.
47. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Feb;16(2):254-60. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.011. Epub 2007 Jul 27.
48. Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(6):756-62. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02362.x.
49. Developing NICE guidelines: the manual. Process and methods. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869>
50. Bruyere O, Reginster JY, Honvo G, Detilleux J. Cost-effectiveness evaluation of glucosamine for osteoarthritis based on simulation of individual patient data obtained from aggregated data in published studies. *Ageing Clin Exp Res.* 2019 Jun;31(6):881-7. doi: 10.1007/s40520-019-01138-1. Epub 2019 Feb 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2022/15.07.2022/18.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Виатрис». Конфликт интересов не повлиял на результаты работы. 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 Viatris. 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.

Денисов Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
 Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
 Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Родионова С.С. <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 Кочиш А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2466-7120>
 Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
 Якупов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>
 Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>
 Елисева Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5275-3266>