

# Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей

Феклистов А.Ю.<sup>1</sup>, Воробьева Л.Д.<sup>1</sup>, Алексеева О.Г.<sup>1</sup>, Сухинина А.В.<sup>1</sup>,  
Андрианова И.А.<sup>1</sup>, Меньшикова И.В.<sup>2</sup>, Сорочкая В.Н.<sup>3</sup>, Зоткин Е.Г.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>Россия, 300012, Тула, просп. Ленина, 92

**Цель исследования** – оценить эффективность терапии препаратом АМБЕНЕ® Био (АБ) в сопоставлении с препаратом сравнения (биоактивный концентрат из мелких морских рыб, БКММР) у пациентов с остеоартритом (ОА) крупных и мелких суставов в рутинной клинической практике.

**Пациенты и методы.** В многоцентровое наблюдательное нерандомизированное сравнительное исследование КОЛИБРИ включено 233 пациента с ОА мелких суставов кистей (СК) или коленных суставов (КС) из трех российских центров (два – в Москве и один – в Туле). Из анализа были исключены пациенты с генерализованной формой ОА. Остальные больные были разделены на две группы в зависимости от локализации ОА. В первую группу вошли 174 пациента с ОА КС, 105 из которых получали АБ, а 69 – препарат сравнения (БКММР) по той же схеме. Вторая группа состояла из 21 женщины с ОА СК: 13 пациенткам был назначен АБ, а 8 – препарат сравнения.

Длительность исследования составила в среднем  $330 \pm 14$  дней, общее число визитов – 4. Основным показателем эффективности была динамика боли при движении по ВАШ (0–100 мм) через  $30 \pm 7$  дней после начала лечения по сравнению с исходным значением. Всем пациентам выполнялись рентгенография СК и КС, а также УЗИ пораженных суставов.

**Результаты и обсуждение.** Оба препарата у пациентов с ОА обеспечивали существенное клиническое улучшение, что согласуется с данными других работ со схожим дизайном и длительным сроком наблюдения. Эти данные подтверждают симптом-модифицирующие свойства представленной группы комбинированных препаратов для лечения ОА. Отечественный инъекционный препарат АБ при ОА не уступал по эффективности зарубежному БКММР. Согласно критериям OMERACT-OARSI ответили на лечение АБ и препаратом сравнения 85,2 и 88,9% пациентов соответственно. В обеих группах у половины больных удалось отказаться от дальнейшего использования на постоянной основе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

**Заключение.** Применение АБ сопровождалось не только уменьшением выраженности клинической симптоматики ОА, но и снижением суточной потребности в НПВП примерно в 2 раза.

**Ключевые слова:** остеоартрит; коморбидность; симптоматические препараты замедленного действия; АМБЕНЕ® Био.

**Контакты:** Евгений Германович Зоткин; ezotkin@mail.ru

**Для ссылки:** Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ и др. Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей. Современная ревматология. 2022;16(6):64–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-64-72

## Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis

Feklistov A. Yu.<sup>1</sup>, Vorobieva L. D.<sup>1</sup>, Alekseeva O. G.<sup>1</sup>, Sukhinina A. V.<sup>1</sup>, Andrianova I. A.<sup>1</sup>,  
Menshikova I. V.<sup>2</sup>, Sorotskaya V. N.<sup>3</sup>, Zotkin E. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Tula State University, Tula

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>92, Lenina Prospect, Tula 300012, Russia

**Objective:** to evaluate the effectiveness of therapy with AMBENE®Bio (AB) in comparison with the comparator drug (bioactive concentrate of small marine fish, BCSMF) in patients with osteoarthritis (OA) of large and small joints in routine clinical practice.

**Patients and methods.** KOLIBRI multicenter, observational, non-randomized, comparative study included 233 patients with OA of the small hand joints (HJ) or knee joints (KJ) from three Russian centers (two in Moscow and one in Tula). Patients with a generalized form of OA were excluded from the analysis. The remaining patients were divided into two groups depending on the localization of OA. The first group included 174 patients with knee OA, 105 of them received AB, and 69 received the reference drug (BCSMF) according to the same regimen. The second group consisted of 21 women with HJ OA: 13 patients were prescribed AB, and 8 – the reference drug.

The duration of the study averaged  $330 \pm 14$  days, the total number of visits was 4. The main indicator of effectiveness was the dynamics of pain during movement according to VAS (0–100 mm)  $30 \pm 7$  days after the start of treatment compared with the baseline value. All patients underwent radiography of the HJ and KJ, as well as ultrasound of the involved joints.

**Results and discussion.** Both drugs provided significant clinical improvement in patients with OA, which is consistent with other studies with similar design and long follow-up. These data confirm the symptom-modifying properties of the presented group of combined drugs in the OA treatment. The Russian injectable drug AB in OA was not inferior in effectiveness to the foreign BCSMF. According to the OMERACT-OARSI criteria, 85.2% and 88.9% of patients, respectively, responded to treatment with AB and the reference drug. In both groups, half of the patients managed to stop further use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on a regular basis.

**Conclusion.** The use of AB was accompanied not only by a decrease in the severity of clinical symptoms of OA, but also by a decrease in the daily requirement for NSAIDs almost by 2 times.

**Keywords:** osteoarthritis; comorbidity; symptomatic slow-acting drugs; AMBENE®Bio.

**Contact:** Evgeny Germanovich Zotkin; ezotkin@mail.ru

**For reference:** Feklistov AYu, Vorobieva LD, Alekseeva OG, et al. Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):64–72.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-64-72

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов. Число больных ОА во всем мире превышает 500 млн, что составляет около 7% населения земного шара. Особенно высока его встречаемость у людей старше 65 лет [1], однако эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте заболеваемости ОА среди лиц моложе 65 лет, прежде всего вследствие увеличения числа случаев ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа, травматизации, а также в связи с улучшением диагностики на ранней стадии болезни [2]. ОА представляет собой сложное с точки зрения механизмов развития и многофакторное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями во всех тканях сустава, включая хрящ, субхондральную кость, связки, суставную капсулу и синовиальную оболочку [3]. Считается, что поражение любой из этих структур может способствовать высвобождению медиаторов, активирующих различные внутриклеточные воспалительные пути, что ведет к повреждению суставного хряща [4]. Важную роль в этом процессе играет воспаление синовиальной оболочки, которое обуславливает формирование клинической симптоматики ОА и способствует прогрессированию структурных изменений пораженных суставов.

Известно, что синовит, подтвержденный с помощью магнитно-резонансной томографии или УЗИ, ассоциируется с прогрессированием характерных для ОА рентгенологических изменений пораженных суставов [5–9]. Как правило, стойкий синовит сочетается с наличием более интенсивной боли. При этом увеличение его продолжительности сопровождается усугублением повреждения хряща [10], которое, в свою очередь, может стать причиной увеличения интенсивности артралгий. В исследовании L. MacFarlane и соавт. [8] было показано, что потеря хряща на 0,1 мм в течение 24 мес ассоциировалась с нарастанием боли по индексу WOMAC на 0,32 балла (95% доверительный интервал, ДИ 0,21–0,44).

В лечении ОА широко используются противовоспалительные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [11, 12]. В ряде случаев они дают возможность существенно уменьшить выраженность артралгий. Однако у многих больных эти препараты обеспечивают лишь временное улучшение и нередко вызывают неблагоприятные реакции, которые существенно ограничивают их применение.

В настоящее время важную роль в фармакотерапии ОА играют симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые не только обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование структурных изменений, что также может содействовать уменьшению боли, сохранению функции пораженных суставов и улучшению качества жизни [13]. Комплексное влияние на механизмы патогенеза ОА позволяет считать SYSADOA базисными средствами для лечения данного заболевания. Поэтому в современных клинических рекомендациях по ведению больных ОА, подготовленных экспертами 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, ESCO), глюкозамин и хондроитин сульфат (ХС) предлагается использовать при ОА в качестве препаратов первой линии [14]. При этом эксперты особо подчеркивают необходимость применения продуктов высокого качества.

Совершенствование методов получения таких препаратов может способствовать повышению их качества и благоприятно влиять на результат лечения ОА. ХС является одним из компонентов российского препарата АМБЕНЕ®Био (АБ)<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ООО «Компания «ДЕКО» (Россия).

который также содержит комплекс низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (ХС), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка. Это инновационный препарат, в производстве которого используются процессы экстракции, нано- и ультрафильтрации для получения биоактивного концентрированного экстракта необходимого состава с высокой степенью чистоты и однородности. На доклиническом этапе были проведены исследования фармакологической активности и местно-раздражающего действия АБ и препарата сравнения – биоактивного концентрата из мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп), который использовался в качестве препарата сравнения, на модели экспериментального артрита у крыс и мышей и получены сходные результаты [15].

В 2018 г. было инициировано клиническое пострегистрационное «Сравнительное исследование эффективности и безопасности АБ при ОА различной локализации» (КОЛИБРИ).

**Цель** исследования – оценка эффективности и безопасности терапии препаратом АБ в сравнении с терапией БКММР у пациентов с ОА крупных и мелких суставов в рутинной клинической практике.

**Пациенты и методы.** Исследование КОЛИБРИ проводилось как многоцентровое наблюдательное нерандомизированное сравнительное. В нем была дана детальная оценка динамики суставного синдрома в течение длительного наблюдения при использовании отечественного препарата АБ.

Препарат вводился внутримышечно (в/м) по 1 мл в день 5 дней в неделю, всего 20 инъекций на курс. Проводилось два курса лечения с интервалом в 6 мес согласно инструкции по применению.

В исследование включены 233 пациента с достоверным диагнозом ОА из трех российских центров (два – в Москве и один – в Туле). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста больных составила 61,9 [55; 69] года.

**Критерии включения** в исследование: ОА коленных суставов (КС) или суставов кистей (СК) I–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence; интенсивность боли в целевом суставе при движении  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); потребность в обезболивающей терапии, подтвержденная приемом стабильной дозы НПВП  $\geq 4$  нед до начала исследования.

**Критерии невключения:** возраст младше 18 лет; IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence; клинически значимое поражение печени и почек; хондрокальциноз; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; уровень Hb  $< 100$  г/л; количество лейкоцитов  $< 3,0 \cdot 10^9$ /л; количество тромбоцитов  $< 100 \cdot 10^9$ /л; повышенная кровоточивость (коагулопатии и заболевания крови); декомпенсация СД; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; хронический алкоголизм/наркомания; психические заболевания; диагностированное онкологическое заболевание; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования; гиперчувствительность к любому из компонентов применяемой терапии; участие в других клинических исследованиях в настоящее время или в течение последнего месяца; беременность и лактация.

При проведении статистического анализа клинического материала больные были разделены на две группы в зависимости от локализации ОА. В первую группу вошли 174 пациента с ОА КС, 105 из которых получали АБ, а 69 – препарат сравнения (БКММР) по той же схеме. Вторая группа состояла из 21 женщины с ОА СК: 13 пациенткам был назначен АБ, а 8 – препарат сравнения.

Из статистического анализа были исключены пациенты с генерализованной формой ОА, у которых не представлялось возможным выделить целевой сустав.

Длительность исследования составила в среднем  $330 \pm 14$  дней, общее число визитов – 4, включая скрининговый визит (В1), во время которого назначалась терапия, второй визит (В2), который проводился через  $30 \pm 7$  дней после первого введения исследуемого препарата, третий визит (В3) через  $210 \pm 7$  дней и заключительный визит (В4) через  $330 \pm 14$  дней после начала терапии.

Основным показателем эффективности была динамика боли при движении по ВАШ (0–100 мм) через  $30 \pm 7$  дней после начала лечения (после первого курса терапии) по сравнению с исходным значением.

Дополнительными показателями эффективности служили:

- Динамика индекса WOMAC для КС (от 0 до 10 баллов) и индекса AUSCAN (от 0 до 100 мм) для СК исходно, через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения по сравнению с исходными значениями по шкалам «Боль», «Скованность», «Функциональное состояние», «Суммарная оценка».

- Динамика боли в покое (по ВАШ) через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения по сравнению с исходными значениями.

- Динамика боли при движении (по ВАШ) через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения по сравнению с исходными значениями.

- Общая оценка эффективности терапии врачом через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения.

- Общая оценка эффективности терапии пациентом через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения.

- Ответ на терапию по критериям Международного общества по изучению остеоартрита (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International, OMERACT-OARSI). Ответ расценивался как хороший при уменьшении боли либо улучшении функции на  $\geq 50\%$  или  $\geq 20$  мм по ВАШ, как удовлетворительный – при улучшении на 20% или на 10 мм по ВАШ двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния здоровья пациентом через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения [12].

- Снижение потребности в сопутствующей терапии НПВП через  $30 \pm 7$ ;  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения.

В целом медико-демографическая характеристика пациентов с ОА КС (табл. 1) и ОА СК (табл.2) была типична для данного заболевания.

Подгруппы больных ОА КС, получавшие АБ и препарат сравнения, были сопоставимы по полу и возрасту.

В группе с ОА СК больные, получавшие АБ, были старше, но длительность заболевания у них была меньше по сравнению с пациентами, использовавшими БКММР.

На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, в которой регистрировались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела, ИМТ), данные анамнеза,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОА КС (n=174)  
Table 1. Characteristics of patients with knee OA (n=174)

Показатель	АБ (n=105)	Препарат сравнения (n=69)	p
Мужчины, n (%)	10 (9,5)	4 (5,7)	0,32
Женщины, n (%)	95 (90,5)	65 (94,3)	0,35
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61 [55; 67]	65 [56; 70]	0,5
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,5 [14; 48]	48 [36; 60]	0,0001
Боль при движении по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]	65 [50; 73]	0,02
Рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren–Lawrence, n (%):			
I	11 (10,5)	13 (18,8)	0,8
II	40 (38,1)	23 (33,4)	0,5
III	54 (51,4)	33 (47,8)	0,6

Таблица 2. Характеристика пациенток с ОА СК (n=21)  
Table 2. Characteristics of patients with OA of the HJ (n=21)

Показатель	АБ (n=105)	Препарат сравнения (n=69)	p
Женщины, n (%)	13 (100)	8 (100)	1,0
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65,5 [57,5; 70]	59,5 [48; 69]	0,04
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [19; 58]	36 [12; 48]	0,01
Боль при движении по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [50; 60]	70 [52,2; 80]	0,05
Рентгенологическая стадия ОА СК по Kellgren–Lawrence, n (%):			
I	1 (7,1)	—	—
II	9 (64,3)	5 (62,5)	0,92
III	4 (28,6)	3 (37,5)	0,66

включая лечение НПВП, результаты физикального исследования.

Всем пациентам в зависимости от локализации ОА выполнялись рентгенография СК и КС на момент включения в исследование для определения рентгенологической стадии, а также УЗИ пораженных суставов для оценки толщины синовиальной оболочки, наличия жидкости в полости сустава и толщины хряща исходно, через  $210 \pm 7$  и  $330 \pm 14$  дней после начала лечения.

**Статистический анализ.** Описательная статистика представлена для всех демографических и других исходных характеристик, показателей эффективности и безопасности, а также их изменений в ходе исследования по временным точкам оценки и по терапевтическим подгруппам. Описательная статистика для количественных переменных включала среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Качественные данные представлены в виде частот и долей в процентах.

Анализ эффективности и безопасности проводился в двух группах пациентов: с ОА СК и ОА КС. Результаты представлены по подгруппам, получавшим АБ и препарат сравнения.

Первичная переменная «Изменение боли при движении по ВАШ» (0–100 мм) через 30 дней после начала лечения (после первого курса терапии) по сравнению с исходным значением анализировалась с восстановлением пропущенных значений. В отношении данного показателя тестировалась статистическая гипотеза, что терапия исследуемым препаратом

«не хуже» терапии сравнения с установленной границей «не хуже» 10 мм:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 \geq 10; \quad H_1: \mu_1 - \mu_2 < 10,$$

где  $\mu_1$  и  $\mu_2$  – средние изменения после начала терапии и исходные значения боли при движении по ВАШ для терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения соответственно.

Сравнение средних значений боли при движении по ВАШ через 30 дней после начала лечения (после первого курса терапии) с исходным значением проводилось на основе ковариационного анализа ANCOVA. Различия средних значений между терапевтическими подгруппами оценивалось вместе с соответствующим двусторонним доверительным интервалом (ДИ) также с помощью ANCOVA. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), протокол №22 от 13.09 2018 г.

**Результаты.** Основным показателем оценки эффективности обоих препаратов служила характеристика интенсивности боли при движении по ВАШ. Также эффективность лечения оценивали по регрессии традиционных признаков заболевания, таких как боль, скованность и нарушение функции, для целевых суставов (КС и СК) по индексам WOMAC и AUSCAN соответственно.

Пациенты с ОА КС, получавшие АБ и препарат сравнения, были сопоставимы по исходной интенсивности боли при движении по ВАШ ( $p=0,51$ ). Изучив динамику боли при движении в этих подгруппах после полного курса лечения препаратом АБ и препаратом сравнения путем ковариационного анализа ANCOVA, мы подтвердили гипотезу о том, что препарат АБ не уступал по эффективности препарату сравнения ( $p<0,001$ ). Динамика медианы интенсивности боли при движении на фоне лечения представлена на рис. 1.

Спустя  $30\pm 7$  дней после начала терапии (В2), в обеих подгруппах пациентов, которым назначали АБ или препарат сравнения, было отмечено значимое снижение интенсивности боли при движении по ВАШ.

У больных ОА КС наблюдалось статистически значимое уменьшение боли и скованности по индексу WOMAC к 30-му и 330-му дню наблюдения, при этом на момент В2 и В4 в подгруппе АБ улучшение функционального статуса было более значимым, чем в подгруппе препарата сравнения (табл. 3).

В течение 5 мес до начала повторного курса инъекционной терапии (к  $210\pm 7$  дню) медиана боли, скованности, функциональной способности в обеих подгруппах не менялась. После повторного курса терапии к концу исследования (В4) в обеих подгруппах наблюдался дополнительный положительный эффект по динамике боли и суммарного счета WOMAC.

Согласно протоколу клинического исследования КОЛИБРИ, всем пациентам с ОА КС было выполнено УЗИ пораженного КС с целью выявления выпота как одного из признаков синовита (рис. 2).

Если исходно в подгруппе АБ выпот выявлялся в 64,7% случаев, то в конце наблюдения он сохранялся только в 21,9% случаев ( $p<0,0001$ ). Аналогичные результаты были получены в подгруппе препарата сравнения ( $p=0,002$ ).

Косвенными показателями эффективности препаратов, обладающих симптом-модифицирующим действием, являются сведения о потребности в продолжении обезболивающей терапии, главным образом НПВП (табл. 4).

При анализе потребности в НПВП на фоне проводимой терапии было выявлено статистически значимое ее снижение к окончанию исследования. Так, доля больных, не нуждавшихся в дополнительном назначении НПВП, в подгруппе АБ возросла с 26,6 до 54,2% (относительный риск, ОР 1,72; 95% ДИ 1,24–2,4;  $p<0,001$ ), а в подгруппе препарата сравнения – с 18,8 до 47,8% (ОР 1,39; 95% ДИ 0,81–2,39;  $p<0,001$ ).

По критериям OMERACT-OARSI пациенты с ОА КС, получавшие АБ и БКММР, ответили на терапию в 84,7 и 80,9% случаев соответственно (рис. 3 и 4).

Хороший и удовлетворительный клинический ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI был продемонстрирован в обеих подгруппах, результаты оценки оказались сопоставимы ( $p=0,505$ ).

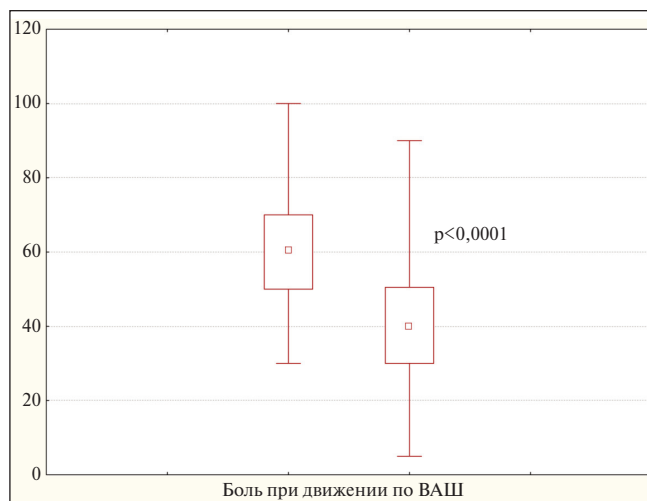


Рис. 1. Динамика боли по ВАШ у пациентов с ОА КС, получивших первый курс терапии АБ

Fig. 1. Dynamics of pain according to VAS in patients with knee OA who received the first course of therapy with AB

Важной клинической проблемой является консервативная терапия ОА СК, поскольку вопрос о тактике ведения таких пациентов до сих пор остается открытым, хотя за последние годы были опубликованы клинические рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [16] и ACR (American College of Rheumatology) [17]. Из фармакологических препаратов строго рекомендовано только пероральное применение НПВП; условно рекомендованы ХС, НПВП для местного использования, внутрисуставные инъекции ГК, ацетаминофен, дулоксетин, трамадол (при наличии противопоказаний к применению НПВП, а также

Таблица 3. Показатели эффективности терапии по индексу WOMAC у пациентов с ОА КС, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=174)

Table 3. Indicators of the effectiveness of therapy according to the WOMAC index in patients with knee OA, Me [25th; 75th percentile] (n=174)

Показатель	АБ (n=105)	Препарат сравнения (n=69)	p
<b>WOMAC боль:</b>			
В1	27,4 [22; 32]	25,9 [21; 30]	0,51
В2	19,2 [12; 22]*	19,5 [15; 23]*	0,7
В3	23,1 [13; 27]	20 [17; 24]	0,36
В4	17,4 [9; 21]*	17,7 [9; 21]*	0,89
<b>WOMAC скованность:</b>			
В1	12 [8; 14]	9,9 [6; 13]	0,12
В2	6,7 [3; 9]*	7,6 [5; 10]*	0,44
В3	9,7 [4; 16]	7,1 [4; 9]	0,1
В4	8,5 [2; 14]	6,3 [3; 8]	0,24
<b>WOMAC функция:</b>			
В1	88,7 [71; 106]	90,6 [72; 109]	0,63
В2	59,6 [39; 74]*	72,1 [59; 87]*	0,03
В3	66 [43; 81]	69,4 [56; 82]	0,59
В4	50,5 [35; 63,5]*	67 [56; 80]	0,001
<b>WOMAC суммарный счет:</b>			
В1	128,9 [103; 149]	126,8 [100; 151]	0,69
В2	86 [54; 105]*	99,8 [82; 118]*	0,02
В3	92,3 [57; 118]	89,7 [74; 113]	0,79
В4	70,7 [42; 90]*	85,1 [69; 109]*	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 5: \* –  $p<0,05$  при внутригрупповом сравнении между В1 и В2, а также между В2 и В4.

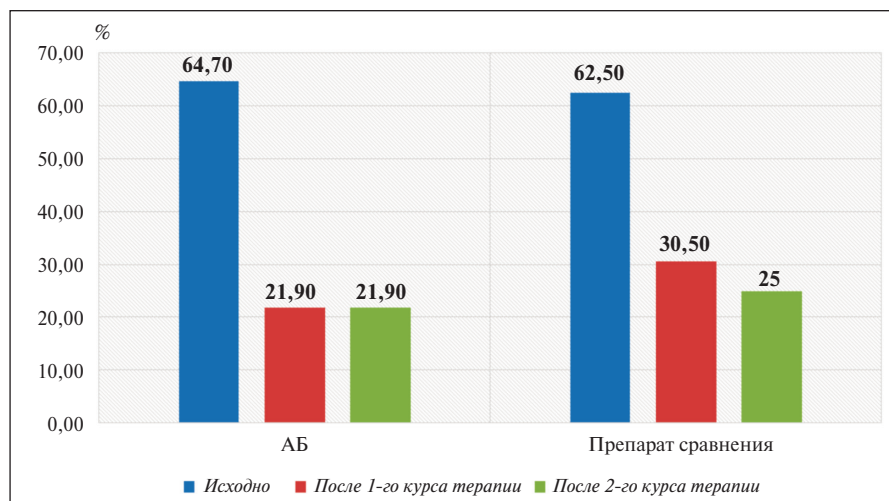


Рис. 2. Наличие выпота в полости КС  
Fig. 2. Presence of effusion in the KJ cavity

АБ к 30-му дню наблюдения. Аналогичные результаты были получены в подгруппе препарата сравнения. Межгрупповых различий не выявлено, что было подтверждено с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Исходные показатели, включенные в шкалу оценки суставного синдрома AUSCAN, в подгруппах АБ или БКММР не различались (табл. 5).

Анализ эффективности терапии на основании динамики показателей AUSCAN свидетельствует о значимом снижении уровня боли и скованности, а также улучшении функции СК как после первого (В2), так и после второго (В4) курса инъекций обоих препаратов.

**Обсуждение.** Эффект ХС при ОА связан с его взаимодействием с различными рецепторами, включая CD44

Таблица 4. Потребность в НПВП у пациентов с ОА КС на фоне терапии АБ и препаратом сравнения, n (%)  
Table 4. Need for NSAIDs in patients with knee OA during therapy with AB and the reference drug, n (%)

Препарат	В1		В2		В3		В4	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет	есть	нет
АБ	77 (73,4)	28 (26,6)	52 (49,6)	53 (50,4)	52 (49,6)	53 (50,4)	48 (45,8)*	57 (54,2)
Препарат сравнения	56 (81,2)	13 (18,8)	50 (72,5)	19 (27,5)	49 (71,1)	20 (28,9)	36 (52,5)*	33 (47,8)

\*p<0,05 по сравнению с В1.

при неэффективности других методов лечения и отсутствии доступных хирургических пособий).

Хотя подгруппа пациенток с ОА СК оказалась малочисленной, удалось провести статистический анализ, позволяющий выявить некоторые изменения изученных показателей при использовании препарата АБ (рис. 5).

Отмечено статистически значимое уменьшение боли в СК у пациенток после первого курса терапии препаратом

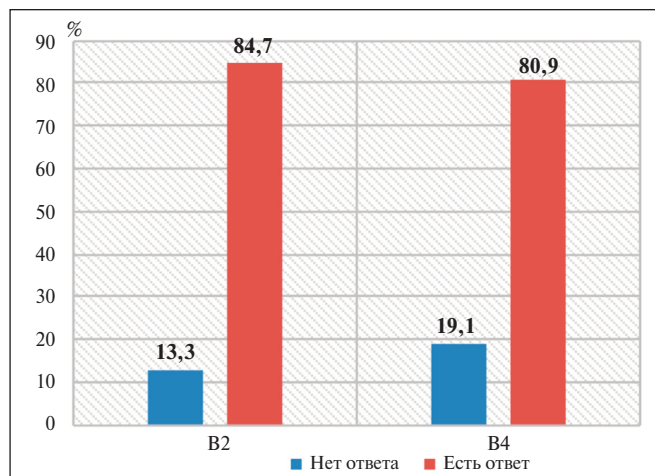


Рис. 3. Ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI у пациентов с ОА КС, получавших АБ (n=105)

Fig. 3. Response to therapy according to the OMERACT-OARSI criteria in patients with knee OA treated with AB (n=105)

и молекулу межклеточной адгезии 1. ХС способствует повышению концентрации ингибитора рецептора интерлейкина 1, что ведет к уменьшению активности воспалительного процесса. ХС также повышает экспрессию тканевого фактора роста β1, увеличивая тем самым синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и коллагена II типа [18]. В суставном хряще ХС стимулирует синтез протеогликанов, снижает активность эластазы и катепсина G, а также продукцию ряда протеолитических ферментов, способствуя замедлению процессов дегенерации хрящевой ткани [19]. Под влиянием ХС происходит уменьшение воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки и пролиферации ее покровного слоя

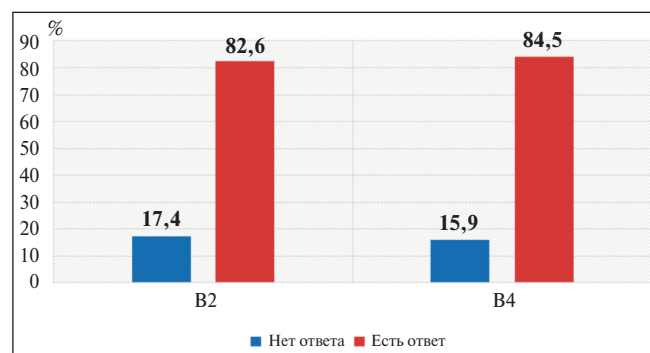


Рис. 4. Ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI у пациентов с ОА КС, получавших препарат сравнения (n=69)

Fig. 4. Response to therapy according to the OMERACT-OARSI criteria in patients with knee OA who received the reference drug (n=69)

[20]. В клинической практике при назначении препаратов ХС больным ОА были зафиксированы значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и замедление процессов деструкции суставного хряща [21, 22].

Благоприятные результаты, которые наблюдались под влиянием терапии ХС у больных ОА, определяют высокий спрос на препарат, который в настоящее время покрывается в основном за счет получения ХС из хрящевой ткани коров, свиней и акул. Однако указанные источники не позволяют полностью удовлетворить существующие потребности в качественных исходных материалах из-за риска, связанного с присутствием вирусов и прионов [23]. Поэтому получение препаратов ХС с использованием в качестве сырья мелкой морской рыбы может представлять особый интерес.

В клинической практике на протяжении последних двух десятилетий широко используется БКММР Алфлутоп, который оказывает комплексное действие, что дает возможность применять его не только при ОА любой локализации, но и при дорсопатиях, обусловленных дегенеративными изменениями в позвоночнике [24]. С момента регистрации этого препарата в конце прошлого столетия до настоящего времени в России было проведено не менее 37 клинических исследований, свидетельствующих о его эффективности при ОА и других скелетно-мышечных заболеваниях [25]. Согласно инструкции по применению, препарат используется системно, в/м курсами по 1 мл в день (20 инъекций в течение 20 дней) или по 2 мл через день (10 инъекций в течение 20 дней).

В 2014 г. было завершено первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с включением пациентов с ОА КС, которым назначался БКММР или плацебо в виде изотонического раствора. Наблюдение продолжалось 2 года, пациенты получили 4 курса инъекций. Авторам удалось показать симптом-модифицирующий эффект препарата, выразившийся в уменьшении боли, скованности, улучшении качества жизни больных, а также структурно-модифицирующее действие, которое обеспечивало замедление сужения медиального отдела суставной щели КС и роста остеофитов [26, 27].

В 2018 г. было начато клиническое пострегистрационное неинтервенционное сравнительное исследование КОЛИБРИ, которое проводилось в трех центрах. В этой работе оценивались эффективность и переносимость инъекционного препарата Амбене®Био, относящегося к группе SYSADOA и содержащего схожие с препаратом сравнения (БКММР) активные компоненты. И в то же время отличительной чертой АБ является современная технология биоэкстракции, позволяющая получить более высокую концентрацию действующих веществ в 1 мл раствора, а также оставить в составе препарата только низкомолекулярные пептиды, которые обладают биорегуляторной активностью. Основной

Таблица 5. Показатели эффективности терапии по индексу AUSCAN у пациенток с ОА СК, получавших АБ и препарат сравнения, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=21)  
Table 5. Indicators of the effectiveness of therapy according to the AUSCAN index in patients with HJ OA who received AB and the reference drug, mm, Me [25th; 75th percentile] (n=21)

Показатель	АБ (n=13)	Препарат сравнения (n=8)	p
<b>AUSCAN боль:</b>			
B1	213,5 [161; 315]	242,6 [136; 282]	0,49
B2	144,7 [70; 205]*	153,6 [77; 231]*	0,49
B3	155 [88; 260]	146,1 [73; 219]	0,14
B4	130,4 [80; 185]*	132,2 [91; 185]*	0,98
<b>AUSCAN скованность:</b>			
B1	52,7 [34; 90]	59,2 [30; 80]	0,46
B2	28,5 [10; 50]*	34,1 [23,5; 68]*	0,23
B3	32 [15; 60]	37,1 [19; 56]	0,07
B4	27,2 [10,5; 60]*	33,5 [17; 48]*	0,23
<b>AUSCAN функция:</b>			
B1	412,1 [360; 560]	477,4 [330; 570]	0,53
B2	313,2 [190; 420]*	346,3 [173; 550]*	0,61
B3	314,1 [208; 424]	312,2 [156; 468]	0,3
B4	272 [115; 455,5]*	292,5 [133; 425,7]*	0,47
<b>AUSCAN суммарный счет:</b>			
B1	618 [458; 946]	779,4 [403; 890]	0,51
B2	483,1 [320; 734]*	535,1 [267,5; 802,5]*	0,61
B3	501,2 [283; 725]	495,5 [247; 742]	0,6
B4	429 [266; 654,5]*	453,5 [214; 654]*	0,9

задачей исследования КОЛИБРИ было доказательство сопоставимости результатов применения отечественного препарата АБ и зарубежного БКММР с помощью традиционных методов оценки, характеризующих суставной синдром при ОА КС и ОА СК.

Дизайн клинического исследования предполагал проведение двух последовательных курсов терапии в двух подгруппах пациентов, получавших либо АБ, либо БКММР каждые 6 мес в виде в/м введений по 1 мл в день 5 дней в неделю, всего 20 инъекций на курс. Длительность наблюдения составила 330±14 дней. Было проведено 4 визита, включая скрининговый, в ходе которых выполнялась тщательная оценка суставного

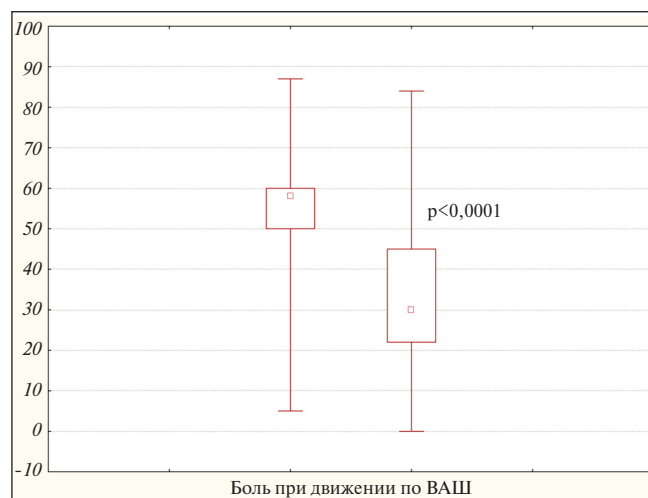


Рис. 5. Динамика боли при движении по ВАШ у пациенток с ОА СК, получивших первый курс терапии АБ  
Fig. 5. Dynamics of pain during movement according to VAS in patients with OA of the HJ who received the first course of AB therapy

синдрома врачом, ответа на терапию по критериям OMER-ACT-OARSI, а также потребности в приеме НПВП.

В данной работе было продемонстрировано, что динамика боли при движении, которая служила основным показателем эффективности терапии, при использовании АБ и препарата сравнения была сопоставима. Оба препарата в равной степени обеспечивали существенное уменьшение количества выпота в КС, которое оценивалось по данным УЗИ. В обеих подгруппах были получены сходные результаты при оценке эффективности терапии по критериям OMER-ACT-OARSI. Динамика боли и скованности в суставах, которая оценивалась по опроснику WOMAC, на фоне лечения АБ и БКММР также существенно не различалась. При этом АБ превосходил препарат сравнения по влиянию на функциональный статус на момент В2 и В4. Стоит отметить, что выраженная эффективность наблюдалась уже после первого курса терапии АБ. Эффект сохранялся в течение 6 мес и становился еще более выраженным после повторного курса терапии.

Как в подгруппе АБ, так и в подгруппе препарата сравнения потребность в использовании НПВП за время наблюдения уменьшилась примерно вдвое.

Полученные в клиническом исследовании КОЛИБРИ результаты согласуются с данными других работ со схожим

дизайном и длительным сроком наблюдения и подтверждают симптом-модифицирующие свойства представленной группы комбинированных препаратов для лечения ОА [25–27]. Как показал анализ данных, АБ обладает симптом-модифицирующим эффектом как при ОА КС, так и при ОА СК. Для дальнейшего изучения препарата целесообразно проведение расширенного исследования с большей статистической мощностью в различных фенотипических группах.

Отечественный инъекционный препарат АБ при ОА КС оказался не менее эффективным, чем препарат сравнения.

**Заключение.** В сравнительном проспективном наблюдательном многоцентровом клиническом исследовании КОЛИБРИ было продемонстрировано, что по симптом-модифицирующим свойствам препарат АБ, созданный на основе оригинальной запатентованной технологии, оказался не менее эффективным, чем препарат сравнения, а динамика некоторых параметров в группе АБ имела более позитивный тренд. Применение АБ при ОА КС сопровождалось не только клиническим улучшением, но и снижением суточной потребности в НПВП примерно в 2 раза. Переносимость АБ оказалась удовлетворительной, данные о безопасности препарата опубликованы нами ранее [28].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter D, March L, Chew M. Lancet Commission on Osteoarthritis. Osteoarthritis in 2020 and beyond — Authors' reply. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1060. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00205-1.
- Deshpande B, Katz J, Solomon D, et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1743-50. doi: 10.1002/acr.22897. Epub 2016 Nov 3.
- Loeser R, Collins J, Diekmann B. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65. Epub 2016 May 19.
- Kramer W, Hendricks K, Wang J. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(4):285-98. Epub 2011 Oct 21.
- Felson D, Niu J, Neogi T, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Mar;24(3):458-64. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.013. Epub 2015 Sep 30.
- Wang Y, Teichtahl A, Pelletier JP, et al. Knee effusion volume assessed by magnetic resonance imaging and progression of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):246-53. doi: 10.1093/rheumatology/key274.
- Atukorala I, Kwok C, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
- MacFarlane L, Yang H, Collins J, et al. Association of changes in effusion-synovitis with progression of cartilage damage over eighteen months in patients with osteoarthritis and meniscal tear. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):73–81. doi: 10.1002/art.40660.
- Roemer F, Guermazi A, Felson D et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1804-9. doi: 10.1136/ard.2011.150243. Epub 2011 Jul 25.
- Perry T, Parkes M, Hodgson R, et al. Association between bone marrow lesions & synovitis and symptoms in symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Mar;28(3):316-23. doi: 10.1016/j.joca.2019.12.002. Epub 2019 Dec 23.
- Олюнин ЮА. Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология? Современная ревматология. 2022;16(3):96-102. [Olyunin YuA. Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):96-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102
- Олюнин ЮА, Шендригин ИН. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита. Современная ревматология. 2022;16(1):97-102. [Olyunin YuA, Schendrigin IN. Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):97-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-97-102
- Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121-8. [Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121–8. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2017-3-121-128
- Bruyere O, Honvo G, Veronesi 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.
- Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местно-раздражающего действия препарата АМБЕНЕ® Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп. ФГБУН ИТ ФМБА России: Санкт-Петербург; 2016. [Ochet po sravnitel'nomu issledovaniyu farmakologicheskoi aktivnosti i mestno-razdrzhashchego deystviya preparata AMBENE® Bio i zaregistrirovannogo v RF referentnogo preparata Alflutop [A report on a comparative study of the pharmacological activity and local irritant effect of AMBENE® Bio and the reference drug Alflutop registered in the Russian Federation]. FGBUN IT FMBA Rossii: Saint-Petersburg; 2016].
- Kloppenbun M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommen-



- dations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131.
18. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002.
19. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
20. Monfort J, Nacher M, Montell E, et al. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005; 31(2):71-6.
21. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28; 1(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
22. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
23. Urbi Z, Azmi NS, Ming LC, Hossain MS. A Concise Review of Extraction and Characterization of Chondroitin Sulphate from Fish and Fish Wastes for Pharmacological Application. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Aug 28;44(9):3905-22. doi: 10.3390/cimb44090268.
24. Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022;16(4):88-97. [Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(4):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97
25. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14(4):111-24. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4):111-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
26. Алексеева ЛИ, Шарарова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутон у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
27. Алексеева ЛИ, Шарарова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутон у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].
28. Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. Русский медицинский журнал. 2022;6(3):126-32. [Feklistov AYU, Vorobieva LD, Aleksееva OG, et al. Results of a non-interventional study "Colibri" to evaluate the efficacy and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;6(3):126-32. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
20.09.2022/28.11.2022/01.12.2022

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

Статья спонсируется компанией «Промомед». 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.

The article is sponsored by Promo-med. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>.  
Воробьева Л.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8626-8419>.  
Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3067-9175>.  
Сухинина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>.  
Андрианова И.А. <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>.  
Меньшикова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>.  
Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>.  
Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>.