BY 4.0

Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата

Лила А.М.[1,2], Парфенов В.А.[3], Каратеев А.Е.[1], Адашева Т.В.[4], Алексеева Л.И.[1,2], Афанасьев В.В.[4], Баранцевич Е.Р.[5], Воробьева О.В.[3], Давыдов О.С.[6], Екушева Е.В.[7], Загребнева А.И.[8], Искра Д.А.[9], Кукушкин М.Л.[6], Рачин А.П.[10], Филатова Е.С.[1], Чурюканов М.В.[3], Широков В.А.[11]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [4]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; [5]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [6]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; [7]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва; [8]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; [9]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; [10]Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва; [11]ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», Мытищи

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [3]Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [4]Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская 4; [5]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; [6]Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; [7]Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28; [8]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [9]Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; [10]Россия, 119361, Москва, ул. Большая Очаковская, 12; [11]Россия, 141014, Московская область, Мытищи, ул. Семашко, 2

18 декабря 2024 г. состоялось заседание Совета экспертов, посвященное подходам к терапии неспецифической боли в спине и болевых синдромов при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. Было отмечено, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются основным средством лечения боли, обусловленной воспалением, и оптимальная терапия должна обеспечить баланс между высокой эффективностью и хорошей переносимостью у конкретного пациента. В Российской Федерации зарегистрирован новый НПВП пелубипрофен (Пелубио®), который, согласно данным исследований, демонстрирует сопоставимую с неселективными и селективными НПВП эффективность при сохранении высокого профиля безопасности. В резолюции Совета экспертов указано, что в условиях российской клинической практики с учетом зарегистрированных показаний пелубипрофена и принятых в России клинических рекомендаций этот препарат может назначаться для терапии острой и хронической неспецифической боли в спине, радикулопатии, остеоартрита (включая гонартроз и коксартроз) и ревматоидного артрита.

Ключевые слова: *боль в спине; воспаление; ревматоидный артрит; остеоартрит; нестероидные противовоспалительные препараты; пелубипрофен; эффективность; безопасность.*

Контакты: *Александр Михайлович Лила;* ***amlila@mail.ru***

Для ссылки: *Лила АМ, Парфенов ВА, Каратеев АЕ, Адашева ТВ, Алексеева ЛИ, Афанасьев ВВ, Баранцевич ЕР, Воробьева ОВ, Давыдов ОС, Екушева ЕВ, Загребнева АИ, Искра ДА, Кукушкин МЛ, Рачин АП, Филатова ЕС, Чурюканов МВ, Широков ВА. Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. Современная ревматология. 2025;19(1):116–123.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2025-1-116-123*

Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders

Lila A.M.[1,2], Parfenov V.A.[3], Karateev A.E.[1], Adasheva T.V.[4], Alekseeva L.I.[1,2], Afanasyev V.V.[4], Barantsevich E.R.[5], Vorobyeva O.V.[3], Davydov O.S.[6], Ekusheva E.V.[7], Zagrebneva A.I.[8], Iskra D.A.[9], Kukushkin M.L.[6], Rachin A.P.[10], Filatova E.S.[1], Churyukanov M.V.[3], Shirokov V.A.[11]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia , Moscow; [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; [4]Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; [5]Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [6]The Institute of general pathology and pathophysiology, Moscow; [7]Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA, Moscow; [8]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; [9]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [10]National Association of Comorbid Neurology Experts, Moscow; [11]F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [3]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; [4]4, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia; [5]6-8, L'va Tolstogo Street, Saint Petersburg 197022, Russia; [6]8, Baltiyskaya Street, Moscow 125315, Russia; [7]28, Orehoviy Avenue, Moscow 115682, Russia; [8]1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; [9]2, Litovskaya Street, Saint-Petersburg 194100, Russia; [10]12, Bolshaya Ochakovskaya Street, Moscow 119361, Russia; [11]2, Semashko Street, Mytishchi 141014, Russia

On December 18, 2024, a meeting of the Expert Council was held to discuss approaches to the treatment of non-specific back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders. It was noted that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the mainstay of therapy for inflammation-related pain and that optimal therapy should provide a balance between high efficacy and good tolerability in each patient. A new NSAID, pelubiprofen (Pelubio®), has been registered in the Russian Federation. According to research data, its efficacy is comparable to that of non-selective and selective NSAIDs and at the same time the drug has a high safety profile. The resolution of the Expert Council states that this medicine can be prescribed within the framework of Russian clinical practice, considering the registered indications for pelubiprofen and the clinical guidelines adopted in Russia for the treatment of acute and chronic non-specific back pain, radiculopathy, osteoarthritis (including gonarthrosis and coxarthrosis) and rheumatoid arthritis.

Keywords: *back pain; inflammation; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pelubiprofen; efficacy; safety.*
Contact: *Alexander Mikhailovich Lila;* ***amlila@mail.ru***
For reference: *Lila AM, Parfenov VA, Karateev AE, Adasheva TV, Alekseeva LI, Afanasyev VV, Barantsevich ER, Vorobyeva OV, Davydov OS, Ekusheva EV, Zagrebneva AI, Iskra DA, Kukushkin ML, Rachin AP, Filatova ES, Churyukanov MV, Shirokov VA. Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders. Sovremennaya Revmatologiya. 2025;19(1):116–123.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2025-1-116-123*

Боль является ведущим субъективным симптомом ряда заболеваний скелетно-мышечной системы: остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА), неспецифической боли в спине (НБС) и шее (НБШ) [1–3]. Высокие показатели распространенности и заболеваемости определяют значимость этих патологий как для системы здравоохранения, так и для общества и экономики в целом. По последним данным ВОЗ, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая боль в пояснице, боль в шее, переломы, другие травмы, ОА и РА, страдают примерно 1,71 млрд пациентов в мире, при этом боль в пояснице отмечалась в 570 млн случаев, ОА – в 528 млн, боль в шее – в 222 млн, а РА – в 18 млн [4]. В исследовании глобального бремени болезней ОА, РА, НБС и НБШ, а также подагра объединены в единую группу – «Скелетно-мышечные заболевания» (СМЗ) и установлено, что в 2019 г. зарегистрировано 322,75 млн новых случаев СМЗ, 117,54 тыс. смертей и 150,08 млн потерянных лет здоровой жизни, связанных с этими заболеваниями [5].

В России, по состоянию на 2023 г., болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс МКБ-10) диагностированы у 12 858 млн человек, причем у 2864 млн они выявлены впервые [6].

Патогенез боли при СМЗ имеет многофакторный характер, однако ключевую роль в нем играет каскад взаимосвязанных реакций: повреждение тканей, воспалительный ответ и неполная репарация тканей. Кроме того, свой вклад вносят такие феномены, как защитный мышечный гипертонус и спазм, невропластические изменения, генетически

обусловленные особенности ноцицептивной системы, нейроэндокринный фон, сопутствующие заболевания, характерологические особенности пациента [7, 8].

Процесс воспаления запускается при повреждении тканей на фоне воздействия механических (при ОА, НБС или НБШ) или аутоиммунных (при РА) факторов. Повреждение активирует ряд важных внутриклеточных сигнальных путей (Fas-FasL, TRAIL-DR, ФНОα-ФНОR1, IKKα/IKKβ, МАПК, NF-κB), которые вызывают каскадный синтез каспаз, обеспечивающих апоптоз и некроптоз поврежденных клеток и матриксных металлопротеиназ, которые разрушают межклеточный матрикс. Продукты распада клеток и межклеточного матрикса способствуют активации резидентных макрофагов, разрушающих поврежденные клетки и синтезирующих различные цитокины и хемокины: интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерферон (ИНФ) γ, CXCL8, CCL2-5, CXCL10. Эти провоспалительные цитокины вызывают хемотаксис и активацию новых участников воспаления – моноцитов, нейтрофилов, естественных киллеров, Т-лимфоцитов. Как первичный механический фактор, так и синтез или миграция из плазмы провоспалительных медиаторов – простагландина (ПГ) Е2, лейкотриена В4, фактора роста нервов, субстанции Р, гистамина и брадикинина – приводят к активации ноцицепторов синовиальной оболочки суставов, субхондральной кости, надкостницы, мышц и энтезисов. Продукты разрушения клеток и межклеточного матрикса: фрагменты ДНК и РНК, коллагена и липопротеинов, белки теплового шока (Hsp60, Hsp70 и Hsp90), мочевая кислота, свободные жирные кислоты, ионы K^+ и H^+, молекулярный паттерн повреждения (DAMP) способствуют дополнительной сенситизации ноцицепторов [8–13].

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Патогенез боли при СМЗ определяет центральную роль противовоспалительных препаратов в терапии таких пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются большой группой лекарственных средств, характеризующихся единым механизмом действия: блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов и, как следствие, уменьшением продукции в очаге воспаления ПГЕ2, в результате чего развивается обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. НПВП – основной инструмент лечения боли, сопровождающей широкий круг заболеваний и патологических состояний [14].

По данным систематических обзоров и метаанализов, НПВП наряду с миорелаксантами наиболее эффективно уменьшают боль и длительность нетрудоспособности у пациентов в краткосрочной перспективе. НПВП обеспечивают наилучший баланс между вредом и пользой по сравнению с препаратами иных групп у пациентов с НБС [15].

Как показано в метаанализе, посвященном применению НПВП в лечении острой боли в нижней части спины (БНЧС), эти препараты были несколько более эффективными, чем плацебо, в отношении кратковременного уменьшения боли, снижения частоты инвалидизации и общего улучшения. При сравнении селективных ингибиторов ЦОГ2 и неселективных НПВП не выявлено четкой разницы в кратковременном уменьшении боли. На основании анализа полученных данных авторы делают вывод, что пока недостаточно информации об опыте применения НПВП в долгосрочной перспективе, так как в большинстве работ уделяется внимание их краткосрочному использованию [16].

Проблема длительного назначения НПВП у взрослых пациентов с БНЧС освещается в Кокрейновском обзоре 2023 г. Установлено, что у части пациентов боль сохраняется >6 нед, НПВП могут оказывать обезболивающий эффект в среднесрочной перспективе (от 3 мес до 12 мес после лечения) без нежелательных явлений (НЯ), характерных для миорелаксантов и опиоидов [17].

Систематический обзор и метаанализ 2020 г., включавший 72 рандомизированных контролируемых исследования – РКИ (n=26 424), еще раз подтвердил значимое обезболивающее действие НПВП, достигающее максимума к 10–14-му дню лечения. Вместе с тем было отмечено, что эффективность НПВП снижается при длительном приеме (в течение 3–6 мес). Похожая закономерность наблюдалась и при оценке функции суставов: максимальное ее улучшение выявлялось через 2 нед после начала лечения со значительным снижением эффекта к 26-й неделе Авторы метаанализа продемонстрировали, что применение НПВП ассоциируется с увеличением частоты НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (относительный риск, ОР 1,36; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25–1,49) и сердечно-сосудистой системы – ССС (ОР 1,37; 95% ДИ 1,05–1,77). Большинство НЯ были преходящими и легкой степени тяжести; наиболее часто развивались диспепсия, диарея, периферические отеки, повышение артериального давления [18].

Профиль безопасности НПВП во многом определяется профилем их селективности в отношении двух типов ЦОГ: 1-го типа (конститутивный фермент, участвующий в синтезе ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов, почечный кровоток) и 2-го типа (экспрессируется в норме эндотелиальными сосудистыми клетками, которые синтезируют простациклин; экспрессия в других органах и тканях происходит в ответ на действие провоспалительных медиаторов и митогенных стимуляторов: цитокинов, эндотоксинов, факторов роста, опухолевых промоторов и некоторых онкогенов, таких как v-src, v-Ha-ras, HER2/neu, Wnt) [19].

Осложнения со стороны ЖКТ – наиболее частая и хорошо изученная патология, ассоциированная с приемом НПВП. Главными элементами патогенеза этих осложнений считаются блокада ЦОГ1, что характерно для неселективных НПВП, и уменьшение синтеза «цитопротекторных» ПГ. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под действием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий в тонкой и толстой кишке) [20–22].

Тромбоэмболические осложнения НПВП определяются способностью этих препаратов подавлять ЦОГ2-зависимый синтез простациклина клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез тромбоксана А2 (ТхА2) тромбоцитами, контролируемый ЦОГ1. Возникающее нарушение баланса простациклина/ТхА2 при неблагоприятных обстоятельствах может вызывать усиленную активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и увеличение риска тромбообразования. Кроме того, прогипертензивное действие НПВП дополнительно повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [23–25].

При выборе НПВП необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска НЯ, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами. НПВП не комбинируют друг с другом, не применяют длительно (желательно ограничиться 10–14 днями лечения), что существенно снижает риск возникновения НЯ со стороны ЖКТ, ССС и других систем [1, 26].

Подходы к применению НПВП в клинической практике закреплены в ряде документов. НПВП показаны в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний [14]. В соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями для лечения НБС применяются нелекарственные методы (информирование пациента о заболевании, сохранение физической активности, занятия лечебной физкультурой и психологические методы терапии) и фармакотерапия. НПВП должны использоваться в качестве первой линии фармакотерапии у пациентов с острой, подострой или обострением хронической БНЧС, так как они облегчают боль и повышают функциональную активность пациента. Следует назначать НПВП в эффективных дозах на минимально необходимый срок, чтобы снизить риск возникновения НЯ. Предпочтительнее использовать пероральные формы НПВП, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в эффективности, но существенно уступает в безопасности [1].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, лечение РА должно обеспечивать ремиссию или низкую активность (альтернативная цель) заболевания. Для этого предлагается активное назначение противовоспалительной терапии и регулярный контроль за состоянием пациента с момента установления диагноза. Для уменьшения боли в суставах следует применять НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект. НПВП не влияют на прогрессирование морфологических изменений [26].

Клинические рекомендации «Гонартроз» и «Коксартроз» предписывают проводить лечение на протяжении всей жизни пациента, а основу его составляет сочетание нефармакологических, фармакологических и хирургических методов. Цель лечения – уменьшение боли, предотвращение нарастания функциональной недостаточности в пораженном суставе, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, предупреждение и сокращение числа НЯ, связанных с фармакотерапией. Выбор методов лечения зависит от жалоб и ожиданий пациента, выраженности клинических проявлений, степени функциональных ограничений и стадии заболевания. Взрослым пациентам при умеренной и выраженной боли в пораженных суставах для быстрого и эффективного ее уменьшения НПВП назначают с учетом коморбидности. Отдельно подчеркивается, что взрослым пациентам при наличии боли показан непрерывный курс НПВП, который обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию» [27, 28].

Пелубипрофен

В нашей стране зарегистрирован препарат Пелубио® (МНН – пелубипрофен), который является новым представителем класса НПВП в России [29]. Пелубипрофен – производное арилпропионовой кислоты. Механизм его действия обусловлен ингибированием ЦОГ1 и ЦОГ2, приводящим к торможению синтеза ПГ – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции [30]. Пелубипрофен ингибирует преимущественно ЦОГ2: индекс селективности ЦОГ1/ЦОГ2 (IC_{50}) составляет 3,7, что позволяет отнести его к частично селективным ингибиторам ЦОГ. Данный профиль селективности обеспечивает баланс безопасности НПВП с учетом риска развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС [31].

Индекс селективности различных НПВП [31–34]
Selectivity index of various NSAIDs [31–34]

НПВП	IC_{50} ЦОГ1/ЦОГ2
Кетопрофен	0,12
Ибупрофен	0,5
Напроксен	0,7
Диклофенак	2,9
Пелубипрофен	**3,7**
Ацеклофенак	3,8
Нимесулид	7,3
Мелоксикам	18
Целекоксиб	30

В доклинических исследованиях продемонстрировано, что пелубипрофен не только ингибирует активность ЦОГ, что проявлялось в выраженном подавлении продукции ПГЕ2, но и способен блокировать внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB, а также подавлять продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ФНОα [31].

Противовоспалительное и обезболивающее действие пелубипрофена по сравнению с индометацином, кетопрофеном, напроксеном, локсопрофеном натрия изучалось на моделях соответствующих состояний на животных. На животных моделях острого и хронического воспаления было показано, что пелубипрофен имеет значительно более высокую активность, чем референтные НПВП. Обезболивающий эффект пелубипрофена в моделях по методу Рэндалла–Селитто, послеожоговой болевой реакции и адъювантного артрита также превышал таковой индометацина, кетопрофена и напроксена [29].

Пелубипрофен быстро абсорбируется после приема внутрь: максимальная концентрация достигается в течение 2 ч. Прием пищи практически не влияет на фармакокинетику препарата: pKa составляет 4,27, а C_{max} – 1,3 ч. Пелубипрофен является пролекарством, так как бо́льшая часть действующего вещества метаболизируется с образованием соединений, которые имеют более высокую противовоспалительную активность, чем исходное вещество. Препарат выводится почками и через кишечник: >60% – почками, 40% – через кишечник в течение 24 ч. Препарат проникает в грудное молоко, но там его концентрация ниже, чем в плазме крови [29, 30].

Клиническая эффективность пелубипрофена у пациентов с различными СМЗ изучалась в ряде хорошо спланированных

РКИ с активным контролем, в качестве которого использовались ацеклофенак, диклофенак и целекоксиб.

Эффективности и безопасности пелубипрофена по сравнению с ацеклофенаком у пациентов с БНЧС было посвящено двойное слепое многоцентровое РКИ фазы III [35]. Эффективность препаратов определялась по среднему изменению оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм; первичная конечная точка), индексу инвалидности Освестри (ИИО), общей оценке врача (5-балльная шкала), общей частоте использования и дозе препаратов для облегчения симптомов (вторичные конечные точки) в 1-й, на 7-й, 14-й и 28-й дни. В исследование для анализа безопасности было включено 263 пациента, из них 133 (50,56%) – в основную группу (пелубипрофен 90 мг/сут) и 130 (49,45%) – в контрольную (ацеклофенак 200 мг/сут).

Среднее изменение оценки боли по ВАШ между исходным уровнем (1-й день) и после курса лечения (28-й день) в основной группе составляло 30,00±19,85 мм, а в контрольной группе – 28,88±17,86 мм.

Изменение ИИО было оценено в конце клинического исследования. При этом параметр «Интенсивность боли» в основной и контрольной группах снизился в среднем на 1,27±0,99 и 1,10±0,97 ($p<0,0001$), «Положение стоя» – на 0,70±0,97 и 0,45±0,63 ($p=0,0340$), «Поездки» – на 0,90±0,88 и 0,55±0,84 ($p=0,0039$) соответственно. Однако в отношении других показателей статистически значимых различий между двумя группами не обнаружено.

НЯ были выявлены у 38 (28,57%) пациентов. Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в основной группе: изжога – у 8 (6%) пациентов, нарушение работы пищеварительной системы – у 5 (4%), отек лица – у 4 (3 %), повышение уровня азота мочевины в крови – у 4 (3%), абдоминальный дискомфорт – у 4 (3%). Разница в частоте НЯ между основной и контрольной группой была статистически незначимой ($p=0,9843$). В основной группе у 26 (19,55%) пациентов наблюдалось 35 НЯ, вероятно связанных с приемом исследуемого препарата, тогда как в контрольной группе у 23 (17,69%) пациентов выявлено 40 подобных НЯ. Различие в частоте развития НЯ между двумя группами было статистически незначимым ($p=0,6990$) [35].

Сравнение эффективности и безопасности пелубипрофена и ацеклофенака в лечении симптоматического ОА коленного сустава проводилось в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы IV с участием 187 пациентов в возрасте 35–80 лет, которые получали пелубипрофен по 90 мг/сут (основная группа, n=94) или ацеклофенак по 200 мг/сут (контрольная группа, n=93) в течение 4 нед. Оценка статуса больных выполнялась исходно, а также на 2-й и 4-й неделях лечения. Первичная конечная точка – изменение оценки боли по ВАШ на 4-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем; вторичные конечные точки – изменение интенсивности боли по ВАШ на 2-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем; изменение суммы баллов по K-WOMAC (Korean Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index) между исходным уровнем и 2-й или 4-й неделей терапии; общая оценка пациента на 2-й и 4-й неделях по 5-балльной шкале Лайкерта (где 5 – отлично, 1 – очень плохо); частота и объем использования резервных препаратов для снятия симптомов на 0-й, 2-й и 4-й неделях. В этой работе эффективность пелубипрофена оказалась сопоставима с таковой ацеклофенака. Оценка боли по ВАШ в группе пелубипрофена составила в среднем 57,9 мм на 0-й неделе и 35,9 мм на 4-й неделе, в группе ацеклофенака – 56,3 и 34,4 мм, среднее изменение оценки боли по ВАШ – -22,0 и -21,9 мм соответственно. Разница в изменении боли по ВАШ между этими группами равнялась -0,05, односторонний 97,5% ДИ (-4,56; 6,25) соответствовал критериям неменьшей эффективности.

В основной группе у 10 (10,6%) пациентов наблюдалось 11 НЯ, а в контрольной группе у 25 пациентов – 38 НЯ. Расценены как связанные с приемом препарата 26 НЯ, среди них наиболее частыми были НЯ со стороны ЖКТ (всего 14 случаев, 7 случаев диспепсии). В группе пелубипрофена наблюдалось значительно меньшее число НЯ, связанных с приемом препарата (n=5, 5%), чем в группе ацеклофенака (n=16, 17%), $p=0,011$. Среди НЯ, связанных с приемом препарата, в группе пелубипрофена оказалось значительно меньше НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с группой ацеклофенака (3% против 11%; $p=0,048$) [36].

В России проведено регистрационное открытое сравнительное многоцентровое РКИ эффективности и безопасности препарата PhaI-PP (МНН – пелубипрофен), таблетки 30 мг (ООО «ФармАртис Интернешнл», Россия) и препарата сравнения Вольтарен® (МНН – диклофенак), таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг («Новартис Фарма» АГ, Швейцария) в качестве симптоматической терапии ОА коленных суставов. Курс терапии составлял 42 дня. В исследование было рандомизировано 138 пациентов (по 69 пациентов в каждую группу). Полностью завершили исследование в соответствии с протоколом 134 пациента, в том числе 66 – в основной группе (пелубипрофен по 90 мг/сут) и 68 – в группе сравнения (диклофенак по 100 мг/сут). Основной популяцией для оценки эффективности были 134 пациента, завершивших исследование согласно протоколу (популяция Per Protocol, PP): 66 – в группе пелубипрофена и 68 – в группе диклофенака.

Показатели главного параметра эффективности в этом исследовании – «Разность средних значений выраженности боли в целевом коленном суставе по ВАШ после прохождения 15 м по ровной поверхности, измеренная в обеих группах, между двумя временны*ы*ми точками: на момент визита 6 (через 42 дня после начала приема препарата) по сравнению с исходным значением на момент визита 2 (перед началом приема препарата)» – были сопоставимы в двух группах. Среднее значение разности выраженности боли по ВАШ 100 мм между 2-м и 6-м визитом в группе диклофенака составило 49,75 мм, в группе пелубипрофена – 50,08 мм.

Отсутствовали различия между группами терапии при сравнительной оценке выраженности клинических симптомов ОА, боли, скованности по всем субшкалам WOMAC между визитами 2 и 4; 2 и 5; 2 и 6, а также частоты достижения ответа на терапию по критерию OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials–Osteoarthritis Research Society International; оценка эффективности лечения ОА: изменение выраженности боли и функции суставов после терапии) на 2-й, 4-й и 6-й неделях лечения.

В группе пелубипрофена было выявлено 24 НЯ у 16 пациентов, в группе диклофенака – 29 НЯ у 22 пациентов. Не обнаружено межгрупповых различий в числе НЯ ни по одному системно-органному классу, а также ни по одному показателю, характеризующему НЯ.

Полученные результаты свидетельствуют о неменьшей терапевтической эффективности и сопоставимом профиле безопасности препарата пелубипрофен, таблетки 30 мг, по сравнению с препаратом диклофенак у пациентов с болью при ОА коленного сустава [37].

В двойном слепом маскированном многоцентровом РКИ неменьшей эффективности фазы III в параллельных группах сравнивались эффективность и безопасность пелубипрофена и целекоксиба у пациентов с РА. Первичной конечной точкой являлось среднее изменение оценки боли по ВАШ на 42-й день относительно исходного значения. Вторичными конечными точками были: частота ответа по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology); частота ответа по ACR20 (улучшение на 20% по сравнению с исходным уровнем числа болезненных суставов, числа припухших суставов, общей оценки активности по мнению врача/пациента, оценки пациентом интенсивности боли в суставах по ВАШ, острофазовых показателей – СОЭ или СРБ); снижение индекса KHAQ (Korean Health Assessment Questionnaire); уменьшение продолжительности утренней скованности; частота использования резервных препаратов для снятия боли и сравнение безопасности по частоте НЯ.

Пациенты в группе пелубипрофена получали пелубипрофен 30 мг 3 раза в день и капсулу плацебо целекоксиба 2 раза в день; пациенты в группе целекоксиба – капсулу 200 мг препарата с торговым названием Целебрекс® 2 раза в день и таблетку плацебо пелубипрофена 3 раза в день. Период приема препаратов составил 6 нед. Среднее уменьшение боли по ВАШ достигло 26,2±19,5 мм (0,0–80,0 мм) в группе пелубипрофена и 21,2±20,8 мм (-20,0–90,0 мм) в группе целекоксиба. Разница между двумя группами равнялась 5,0±20,1 мм, а нижняя граница 97,5% ДИ – -2,3 мм, что выше предела неменьшей эффективности -10,0 мм. Таким образом, анализ первичной конечной точки показал, что пелубипрофен не уступает целекоксибу. Результаты анализа ITT (Intention-to-Treat – все пациенты, изначально рандомизированные в исследование) для первичной конечной точки соответствовали результатам анализа PP (все пациенты, завершившие исследование согласно протоколу); разница – 4,7±20,8; 97,5% ДИ – от -2,2 до ∞.

При оценке вторичных конечных точек установлено, что среднее снижение KHAQ составило 0,2±0,5 в группе пелубипрофена и 0,2±0,5 в группе целекоксиба (разница 0,0±0,5; 97,5% ДИ от -0,2 до ∞). Среднее снижение частоты приема резервных препаратов для снятия симптомов достигало -1,39±3,68 в группе пелубипрофена и -0,72±3,39 в группе целекоксиба (разница 0,7±3,5; 97,5% ДИ от -0,6 до ∞), а среднее снижение общего использования резервных препаратов – 1,38±3,58 в группе пелубипрофена и 0,71±3,53 в группе целекоксиба (разница 0,7±3,6; 97,5% ДИ от -0,6 до ∞).

НЯ отмечены у 50,6% пациентов в группе пелубипрофена и у 36,8% в группе целекоксиба (p=0,09). У 24 (31,2%) пациентов в группе пелубипрофена и 14 (20,6%) в группе целекоксиба зарегистрирована 51 неблагоприятная лекарственная реакция (34 против 17 событий соответственно; p=0,15). В группе пелубипрофена они были представлены болью в желудке в 9 (11,7%) случаях, нарушением работы пищеварительной системы в 2 (2,6%), потерей аппетита в 2 (2,6 %) и запором в 2 (2,6 %).

Пелубипрофен оказался столь же эффективным, как и целекоксиб, для уменьшения боли и снятия скованности при умеренном и тяжелом РА. Кроме того, оба вида лечения в целом хорошо переносились, хотя у пелубипрофена отмечен несколько менее благоприятный профиль безопасности со стороны ЖКТ. Результаты этого 6-недельного исследования указывают на то, что оба препарата эффективны и достаточно безопасны при лечении пациентов с умеренным и тяжелым РА [38].

Таким образом, пелубипрофен является новым представителем большого класса НПВП, зарегистрированных в Российской Федерации. Действие пелубипрофена реализуется посредством блокады ферментов ЦОГ1 и ЦОГ2 с бо́льшим сродством к ЦОГ2, блокады внутриклеточного сигнального пути NF-κB и подавления синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα. Сбалансированный характер блокады обоих типов ЦОГ и благоприятная фармакокинетика (pK, C_{max}, Ae24) обеспечивают достаточный уровень безопасности с точки зрения развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС, в том числе у пациентов с коморбидными заболеваниями. Эффективность и безопасность пелубипрофена для лечения НБС, ОА и РА продемонстрированы в ряде РКИ, проведенных в популяции Южной Кореи. Эффективность пелубипрофена сопоставима с таковой неселективных НПВП ацеклофенака и диклофенака и селективного ЦОГ2-ингибитора целекоксиба. Очевидно, требуются дополнительные клинические исследования в российской популяции для подтверждения эффективности и безопасности пелубипрофена в клинической практике.

В условиях отечественной клинической практики с учетом зарегистрированных показаний препарата и принятых в России клинических рекомендаций пелубипрофен (Пелубио®) может назначаться для терапии острой и хронической НБС, радикулопатии, ОА (включая гонартроз и коксартроз) и РА.

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

1. НПВП остаются основным средством терапии боли, обусловленной воспалением, при РА, ОА и НБС, а также при других неврологических и костно-мышечных заболеваниях.
2. Профиль безопасности НПВП во многом определяется их селективностью по отношению к ЦОГ: неселективные НПВП подавляют активность как ЦОГ1, так и ЦОГ2 и связаны с высоким риском развития НЯ со стороны ЖКТ; селективные НПВП преимущественно подавляют активность ЦОГ2, что может вызывать дисбаланс в продукции тромбоксанов и простациклинов и опосредованно увеличить риск сердечно-сосудистых катастроф.
3. Пелубипрофен является неселективным НПВП, обладающим в 4 раза бо́льшим сродством к ЦОГ2, что позволяет рассматривать его как относительно селективный ЦОГ2-ингибитор. Бо́льшая часть действующего вещества препарата с высокой скоростью метаболизируется до активных метаболитов, что определяет его фармакодинамику.
4. В РКИ было показано, что пелубипрофен обеспечивает сопоставимое с неселективными и селективными НПВП уменьшение боли при сохранении высокого профиля безопасности. В ряде исследований при его

использовании зафиксированы меньшая частота развития НЯ (в первую очередь со стороны ЖКТ) по сравнению с неселективными НПВП (диклофенак, ацеклофенак) и сопоставимая частота развития НЯ по сравнению с селективными НПВП (целекоксиб). Дополнительно продемонстрирована возможность применения препарата длительным курсом. Требуются дальнейшие исследования в российской популяции для подтверждения данных об эффективности и безопасности пелубипрофена в клинической практике.

5. В условиях российской клинической практики с учетом зарегистрированных показаний препарата и принятых клинических рекомендаций пелубипрофен (Пелубио®) может назначаться для терапии острой, подострой или хронической НБС, дискогенной радикулопатии, ОА (включая гонартроз и коксартроз) и РА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации Межрегиональной общественной организации «Общество по изучению боли» – Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины Утверждены Минздравом РФ, М54.5 Год утверждения (частота пересмотра): 2023. Взрослые.
[Clinical recommendations of the Interregional Public Organization "Society for the Study of Pain" – Musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, M54.5 Year of approval (frequency of revision): 2023. Adults].
2. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного остеоартрита, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России, 2022.
[Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis, Russian Scientific Medical Society of Internists, Association of Rheumatologists of Russia, 2022].
3. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331.
[Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Rheumatology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
4. World Health Organization. Musculoskeletal health. 14 July 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions
5. Liu S, Wang B, Fan S, et al. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study. *BMJ Open*. 2022 Jun 29;12(6): e062183. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062183.
6. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf
7. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265.
[Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of musculoskeletal pain treatment: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.)].
8. Каратеев АЕ. Хроническая скелетно-мышечная боль: патогенез, особенности клиники, возможности терапии. Клиническая медицина. 2022;(11-12):527-534.
[Karateev AE. Chronic musculoskeletal pain: pathogenesis, clinical features, treatment options. *Klinicheskaya meditsina*. 2022; (11-12):527-534. (In Russ.)].
9. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):693-704.
[Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):693-704. (In Russ.)].
10. Salucci S, Falcieri E, Battistelli M. Chondrocyte death involvement in osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 2022 Aug;389(2):159-170. doi: 10.1007/s00441-022-03639-4. Epub 2022 May 26.
11. Yang J, Hu S, Bian Y, et al. Targeting Cell Death: Pyroptosis, Ferroptosis, Apoptosis and Necroptosis in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 18:9:789948. doi: 10.3389/fcell.2021.789948. eCollection 2021.
12. Khir NAM, Noh ASM, Long I, et al. Inflammatory-associated apoptotic markers: are they the culprit to rheumatoid arthritis pain? *Mol Biol Rep.* 2022 Oct;49(10):10077-10090. doi: 10.1007/s11033-022-07591-y. Epub 2022 Jun 14.
13. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. Eur. J. Pain. 2018;22(2):216–41. doi: 10.1002/ejp.1140
14. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29.
[Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56:1-29. (In Russ.)].
15. Gianola S, Bargeri S, Del Castillo G. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2022 Jan;56(1):41-50. doi: 10.1136/bjsports-2020-103596. Epub 2021 Apr 13
16. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 16;4(4): CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581.
17. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
18. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5): 641-651. doi: 10.1002/acr.23884. Epub 2020 Apr 14.
19. Северин ЕС, редактор. Биохимия: учебник для вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
[Severin ES, editor. Biochemistry: textbook for high schools. Moscow: GEOTAR-Media; 2003].
20. Sostres C, Gargallo C, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3(Suppl 3) :S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
21. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004:4 Suppl 4:S33-41.
22. Fries J, Kristen N, Bennet M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433-40. doi: 10.1002/art.20440.
23. Cheng Y, Austin S, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*. 2002 Apr 19; 296(5567):539-41. doi: 10.1126/science.1068711.
24. Grosser T, Fries S, FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenes an opportunity. *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1): 4-15. doi: 10.1172/JCI27291.
25. Schaeverbeke T, Heloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and

renal risk? *Presse Med*. 2006 Sep;35 Suppl 1: 41-6. doi: 10.1016/S0755-4982(06)74939-9.
26. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда» – Ревматоидный артрит: 2021. Взрослые.
[Clinical recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia, NGO "Russian Rheumatological Association "Nadezhda" – Rheumatoid arthritis: 2021. Adults].
27. Клинические рекомендации Коксартроз Утверждены Минздравом РФ, М16 Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Взрослые.
[Clinical recommendations for Coxarthrosis Have been Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, M16 Year of approval (frequency of revision): 2024. Adults].
28. Клинические рекомендации Гонартроз Утверждены Минздравом РФ, М17 Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Взрослые.
[Gonartrosis Clinical Recommendations Are Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, M17 Year of approval (frequency of revision): 2024. Adults].
29. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Пелубио ЛП-№(005121)-(РГ-RU)
[Registration certificate of the medicinal product Pelubio LP-№ (005121)-(RG-RU)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c78c87d9-238b-45d8-b564-52ab47b02c6e
30. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пелубио®, ЛП-№(005121)-(РГ-RU)-090424.
[Instructions for medical use of the medicinal product Pelubio®, LP-№ (005121)-(RG-RU)-090424].
31. Shin JS, Baek SR, Sohn SI, et al. Anti-inflammatory effect of pelubiprofen, 2-[4-(oxocyclohexylidenemethyl)-phenyl] propionic acid, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF-κB inactivation. *J Cell Biochem*. 2011 Dec;112(12):3594-603. doi: 10.1002/jcb.23290.
32.Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. (Comparative Effectiveness Reviews, № 38.) Appendix B, Cyclooxygenase Selectivity of NSAIDs. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65642/
33.Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care*. 2015 Apr;21(7 Suppl): S139-47. PMID: 26168321.
34.Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol*. 2001 Dec;53(12):1679-85. doi: 10.1211/0022357011778070
35. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, Shim DM. Comparison The Safety and The Efficacy between the Group of using Pelubiprofen Tab. and the Group of using Aceclofenac Tab. on Back Pain Patients – Multi Institution, Double Blind, Random Sample. *J Korean Soc Spine Surg*. 2012 Jun;19(2):38-46. doi: 10.4184/jkss.2012.19.2.38
36. Shin JY, Chang MJ, Kim MK, et al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubiprofen CR and aceclofenac in patients with symptomatic knee osteoarthritis: A double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallel-group, phase IV, non-inferiority clinical trial. *PLoS One*. 2020 Sep 29;15(9): e0238024. doi: 10.1371/journal.pone.0238024.
37. Разрешение МЗ РФ на проведение КИ №353 от 22.07.2020
[Permission of the Ministry of Health of the Russian Federation to conduct CI № 353 dated 07/22/2020] https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=c9d529a1-63e9-4a10-9b3b-70cd4b29ed81&CIPermGUID=0cddf502-4b64-4bda-8acc-f060ea2fa083
38. Choi IA, Baek HJ, Cho CS, et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubiprofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Nov 18:15:375. doi: 10.1186/1471-2474-15-375.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.12.2024/24.01.2025/28.01.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется АО «Акрихин». 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 Akrikhin. 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.

Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Парфенов В.А. https://orcid.org/0000-0002-1992-7960
Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711
Адашева Т.В. https://orcid.org/0000-0002-3763-8894
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Афанасьев В.В. https://orcid.org/0000-0001-6504-8169
Баранцевич Е.Р. https://orcid.org/0000-0003-3804-3877
Воробьева О.В. https://orcid.org/0000-0001-5070-926X
Давыдов О.С. https://orcid.org/0000-0003-3252-4311
Екушева Е.В. https://orcid.org/0000-0002-3638-6094
Загребнева А.И. https://orcid.org/0000-0002-3235-1425
Искра Д.А. https://orcid.org/0000-0003-4947-4779
Кукушкин М.Л. https://orcid.org/0000-0002-9406-5846
Рачин А.П. https://orcid.org/0000-0003-4266-0050
Филатова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-2475-8620
Чурюканов М.В. https://orcid.org/0000-0001-6542-1963
Широков В.А. http://orcid.org/0000-0003-1461-1761