

Исследование и оценка удобства, переносимости, безопасности и эффектов практикующими врачами применения гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа

А. В. Сарапулова, ORCID: 0000-0002-3616-2365, anastasya_pap@inbox.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;

620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»;

620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме. Один из основных методов терапии остеоартрита — использование внутрисуставного введения гиалуроната натрия, или гиалуроновой кислоты, как часто на практике называют гиалуронат врачи. В настоящей статье обобщен практический опыт очень широкого применения у 382 пациентов гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа (Флексотрон® Плюс). Цель работы состояла в оценке удобства введения, переносимости, безопасности, степени влияния на боль и подвижность суставов препарата гиалуроновой кислоты (Флексотрон® Плюс) в реальной клинической практике. Исследование имело наблюдательный характер. Практикующие врачи в ходе своей рутинной практики вводили зарегистрированный продукт гиалуроновой кислоты под названием Флексотрон® Плюс дважды с перерывом в одну неделю; через одну неделю после второй инъекции участники заполняли стандартизованную анкету, в которую были включены вопросы, касающиеся удобства, наличия нежелательных эффектов, осложнений и мнения врачей об эффективности и безопасности терапии, ее влиянии на степень боли и объем движений. По данным японских ученых S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe, препараты гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 2-2,5 мДа должны давать наилучший обезболивающий эффект за счет снижения уровня брадикинина: этот вывод мы также решили проверить. Средний возраст пациентов, которым вводилась гиалуроновая кислота, составил $55,05 \pm 11,8$ года, среди них было 159 мужчин (41,6%) и 223 женщины (58,4%). Подавляющее большинство (82,7% пациентов) имели остеоартрит коленного сустава. По оценке врачей, у 89,7% пациентов после окончания курса лечения произошло уменьшение симптомов, а число побочных реакций (невыраженная боль после введения продукта в сустав) не превышало 4% от общего числа респондентов и носило кратковременный характер. Терапия препаратами гиалуроновой кислоты является действенным и безопасным методом лечения остеоартроза. Препарат Флексотрон® Плюс продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошие результаты по оценке практикующих врачей на большой выборке пациентов (382 человека). Как показали данные анкет, большинство врачей отметили полное или частичное купирование боли, что подтвердило выводы S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуронат натрия, внутрисуставное введение, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Сарапулова А. В. Исследование и оценка удобства, переносимости, безопасности и эффектов практикующими врачами применения гиалуроната натрия с молекулярным весом 2-2,5 мДа // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 18-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.003

Research and evaluation of convenience, tolerability, safety and effects by practitioners of the use of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa

Anastasia V. Sarapulova, ORCID: 0000-0002-3616-2365, anastasya_pap@inbox.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia

Limited Liability Company "Medical Association "New Hospital"; 29 Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russia

Abstract. One of the main methods of treating osteoarthritis is the use of intra-articular injection of sodium hyaluronate, often called by doctors hyaluronic acid. The purpose of the work was to evaluate the convenience of administration and the effectiveness of the hyaluronic acid preparation (Flexotron® Plus) in real clinical practice. This article summarizes the practical experience of a very wide use by doctors in 382 patients of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa (Flexotron® Plus). The study was observational in nature. Practitioners, in the course of their routine practice, administered a registered hyaluronic acid product called Flexotron® Plus twice with a one-week break; one week after the second injection, participants completed a standardized questionnaire that included questions about convenience, adverse effects, complications, and physicians' opinions about the effectiveness of therapy, its effect on pain and range of motion, and its safety. Also, based on the data of Japanese scientists S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe, hyaluronic acid with a weight of 2-2.5 mDa should give the best analgesic effect due to a decrease in the level of bradykinin, we decided to check this conclusion. The average age of patients who received hyaluronic acid was 55.05 ± 11.8 years, of which 159 people (41.6%) were men, and 223 people (58.4%) were women. The vast majority – 82.7% of patients – had knee osteoarthritis. According to doctors, 89.7% of patients after the end of the course of treatment experienced a decrease in symptoms, the number of adverse reactions – namely, unexpressed pain after the introduction of the product into the joint did not exceed 4% and was of a short-term nature. Hyaluronic acid therapy is an effective and safe treatment for osteoarthritis. Flexotron® Plus has demonstrated a favorable safety profile and good results as assessed by practitioners on a large patient sample – 382 people. As the questionnaire data showed, most doctors noted complete or partial relief of pain, which confirmed the conclusions of S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe.

Keywords: osteoarthritis, sodium hyaluronate, intra-articular administration, efficacy, safety.

For citation: Sarapulova A. V. Research and evaluation of convenience, tolerability, safety and effects by practitioners of the use of sodium hyaluronate with a molecular weight of 2-2.5 mDa // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 18-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.003

Остеоартрит (ОА) – наиболее частое костно-мышечное заболевание как в РФ, так и за ее пределами. При этом последствия поражения крупных суставов (коленных и тазобедренных) имеют важное социальное значение, так как приводят к ограничению передвижения и потенциальной инвалидизации пациентов [2, 3]. Вместе с тем, несмотря на активную разработку новых методов терапии ОА, рекомендации по лечению заболевания практически не меняются в последние 10-15 лет. Основным лекарственным средствам традиционно относятся нестероидные противовоспалительные и медленно действующие симптоматические средства, а также локальная инъекционная терапия, представленная препаратами гиалуроновой кислоты (ГЛК) [4, 5]. Следует признать, что рекомендации разных ревматологических и травматологических сообществ значительно различаются между собой, однако большинство из них признает эффект ГЛК в снижении болевого синдрома у пациентов [6, 7]. Современные данные свидетельствуют о роли ГЛК в реализации противовоспалительного действия через связывание с сигнальными белками-рецепторами на поверхности клетки, результатом чего является ингибирование образования провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, металлопротеиназ и т. д. При этом выраженность данного эффекта выше у среднелекулярных препаратов. Таким образом, роль ГЛК сводится не только к облегчению скольжения суставных поверхностей, но и воздействию на более глубокие патогенетические механизмы прогрессирования ОА [8-10].

В настоящее время на рынке медицинских изделий РФ присутствует несколько десятков наименований препаратов ГЛК. Большинство исследований по оценке их эффективности построены с точки зрения пациента [11-13]. Между тем выбор конкретного препарата чаще всего проводится врачом и зависит от многих факторов – удобства и кратности введения, производителя, цены за курс терапии, доступности препарата в аптечной сети. В последнее время наблюдается отчетливая тенденция к снижению числа введений ГЛК при сохранении эффекта, что позволяет не только снизить риск развития инфекционных осложнений, но также уменьшить число необходимых визитов к врачу и стоимость терапии для пациента.

Исходя из вышеизложенного, важной представляется оценка терапии новыми препаратами ГЛК именно практикующими врачами.

Целью данного исследования было оценить удобство введения и эффективность препарата ГЛК (Флексотрон® Плюс) в реальной клинической практике.

Материалы и методы исследования

Исследование носило наблюдательный характер. Пациентам в рамках стандартного врачебного приема производились два введения препарата Флексотрон® Плюс, представляющего собой высокоочищенный искусственный гиалуронат натрия с содержанием 20 мг/мл (3 мл) и молекулярной массой 2-2,5 мДа, с перерывом в 1 неделю.

По данным японских ученых S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe [1], препараты ГЛК с молекулярной массой около 2-2,5 мДа должны давать наилучший обезболивающий эффект: этот вывод мы также решили проверить.

Препарат ГЛК применяли по стандартным показаниям в соответствии с утвержденной Минздравом России инструкцией (зарегистрирован как медицинское изделие). Через 1 неделю после второго введения врачи заполняли стандартизованную анкету с информацией о наличии нежелательных явлений (НЯ) и осложнений, профессиональным мнением об эффективности терапии и ее безопасности, сравнительной оценкой с другими препаратами ГЛК и оценкой эффективности по мнению пациента.

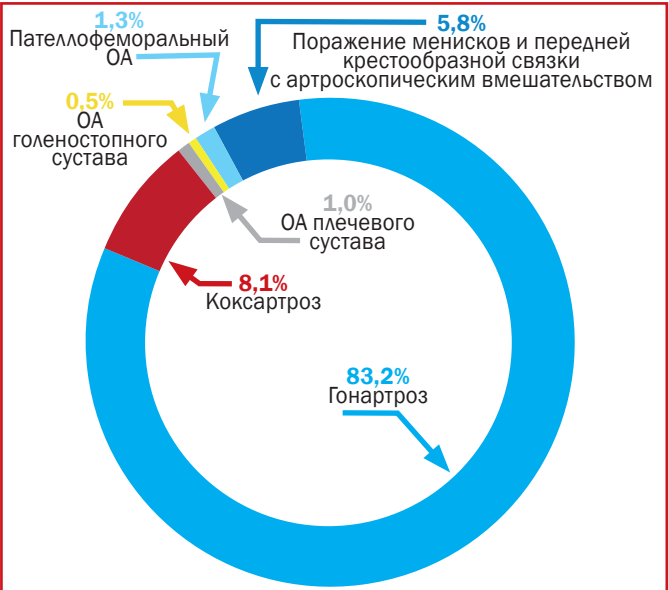


Рис. 1. Причины введения ГЛК [составлено автором] / Reasons for the introduction of HA [compiled by the author]

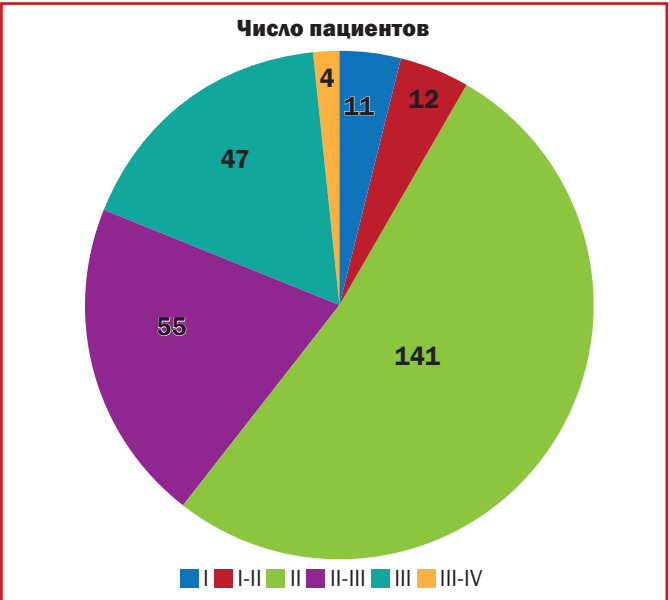


Рис. 2. Распределение пациентов по стадиям гонартроза [составлено автором] / Distribution of patients by stages of gonarthrosis [compiled by the author]

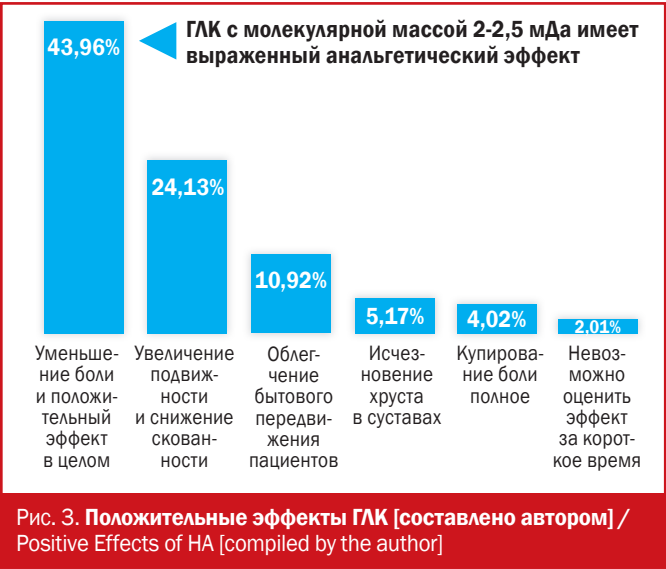


Рис. 3. Положительные эффекты ГЛК [составлено автором] / Positive Effects of HA [compiled by the author]

- Критерии включения в исследование:
- согласие врачей на заполнение анкеты в ходе использования продукта в своей рутинной практике;
 - специальность врача – хирург, травматолог-ортопед или ревматолог;
 - стаж работы – более 1 года;
 - опыт введения препаратов ГЛК.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 12.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, качественные параметры – как процентное отношение.

Результаты

Всего заполнено 382 анкеты. Средний возраст пациентов составил $55,05 \pm 11,8$ года, из них 159 мужчин (41,6%) и 223 женщины (58,4%).

Наиболее часто причиной введения ГЛК являлся ОА коленного сустава – 315 (82,7%) пациентов, реже – ОА тазобедренного сустава – 31 (8,1%), ОА плечевого сустава – 4 (1,0%), ОА голеностопного сустава – 2 (0,52%), пателлофemorальный ОА – 5 (1,3%) и иная патология коленного сустава (поражение менисков и передней крестообразной связки с артроскопическим вмешательством) – 22 (5,8%) пациента. В одном случае причина введения препарата не была указана (рис. 1).

При ОА коленного сустава чаще всего выявлялась II стадия – 141 пациент, реже – II-III стадия (55 пациентов) и изолированная III стадия (47 пациентов). Реже всего в диагнозе фигурировала I стадия (11 пациентов), I-II стадия (12 пациентов) и III-IV стадия (4 пациента). В 45 случаях стадия не была указана (рис. 2).

Таблица 1 Побочные реакции и осложнения [таблица составлена автором] / Adverse reactions and complications [table compiled by the author]	
Боль после процедуры в течение одного-двух дней	6,9%
Боль во время введения в сустав	0,3%
Синовит	0,81%

Таблица 2

Предложения по увеличению удобства использования препарата [таблица составлена автором / Suggestions to improve the usability of the drug [table compiled by the author]

Предложение	Число ответивших
Наличие иглы для введения в упаковке	34
Наличие цельного шприца без необходимости сборки со съемным упором	7
Наличие информации о производстве препарата	2
Шире контейнер для шприца	1
Более широкий шприц	1

При ответе на вопрос об оценке результата терапии получено 348 ответов. Наиболее распространенными вариантами стали «уменьшение болей» (78 ответов), «купирование болей» (14 ответов), «уменьшение болей и увеличение объема движений» (26 ответов), «положительный эффект» (21 ответ), «хороший» и «отличный» (по 14 ответов). Также опрашиваемые отмечали снижение хруста и скованности в суставах, облегчение передвижения, улучшение подвижности. 34 врача не ответили на данный вопрос, еще 7 отметили, что невозможно оценить эффект, один указал на усиление болевого синдрома. Таким образом, положительную оценку дали 89% опрошенных (рис. 3).

Как видим, наиболее выраженный результат — снижение боли, что коррелирует с гипотезой исследования и данными S. Gotoh, J. Onaya, M. Abe [1].

В качестве осложнений введения ГЛК в трех случаях было указано развитие синовита, в одном — болезненность при введении, других реакций не отмечено (всего получено 372 ответа).

На вопрос о побочных реакциях на введение ГЛК был дан 371 ответ: чаще всего отмечалась боль после процедуры, которая быстро проходила в течение одного-двух дней, — 26 случаев (6,9%), табл. 1.

Таким образом, количество побочных НЯ составило 7,2%, что в целом незначительно для процедуры внутрисуставного вмешательства. Эти НЯ прошли в течение 1-2 дней. Число осложнений (0,81%) минимально.

При ответе на вопрос, что не понравилось при использовании данной ГЛК, чаще всего указано отсутствие иглы для введения (6 ответов), необходимость сборки шприца

(4 ответа), тугой поршень (3 ответа), необходимость усилия при введении препарата (2 ответа), узкий контейнер для шприца (2 ответа). Доля замечаний составила 4,14% от общего числа ответов.

В разделе предложений по увеличению удобства использования препарата получено 68 ответов (17,5%); 293 врача отметили, что предложений нет, 21 — не ответили на данный вопрос. Чаще всего среди предложений фигурировала комплектация иглой для введения препарата (33 ответа), наличие цельного шприца без необходимости сборки (7 ответов) — табл. 2.

На последний вопрос — просьбу сравнить Ферматрон® Плюс с Флексотроном Плюс — откликнулись 368 респондентов (96,3%): из них ответили «лучше» 255 врачей, «такой же» — 89, «не хуже» — 5, «хуже» — 3 респондента, 16 указали, что необходимо наблюдение. Сравнение с Ферматроном® Плюс проводилось как с «золотым стандартом» на российском рынке — наиболее часто назначаемым препаратом, присутствующим в арсенале врачей уже два десятилетия. Врачи оценивали удобство применения и эффективность, а также готовность использовать Флексотрон® Плюс как продвинутую альтернативу указанному «золотому стандарту» (рис. 4).

В качестве преимущества Флексотрона® Плюс чаще всего было указано меньшее число инъекций (19 ответивших), больший объем препарата (16), более низкая цена за курс введения (6), более быстрое купирование боли (5), более высокая вязкость препарата (5).

Обсуждение

Проведенное исследование представляет несомненный интерес, так как оценивает удобство и эффективность препарата ГЛК с точки зрения практикующего врача, что, на наш взгляд, снижает риск развития каких-либо отрицательных эффектов, связанных с неоправдавшимися ожиданиями пациента. Вторым преимуществом работы, несомненно, является количество респондентов — 382 человека, при этом число не ответивших на любой из вопросов не превышало 10% от общего количества респондентов, что позволяет считать результат объективным.

Полученные данные свидетельствуют о высокой степени удобства и эффективности терапии: так, 89% ответивших указали на улучшение состояния после введения препарата, а число замечаний не превышало 4,14%. При этом 17,5% врачей высказали предложения по повышению комфортности и эффективности применения препарата, что может быть использовано производителем в будущем.

Важно отметить, что в процессе наблюдения не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, а небольшие побочные реакции в виде болей после введения носили кратковременный характер и не повлияли на оценку эффективности терапии.

Кроме того, мы показали, что у продуктов ГЛК с молекулярной массой 2-2,5 мДа действительно наиболее выраженным является анальгетический эффект.

Заключение

Локальная инъекционная терапия препаратами ГЛК является действенным методом лечения хронического болевого синдрома и активно используется практикующими врачами. Препарат Флексотрон® Плюс показал хороший

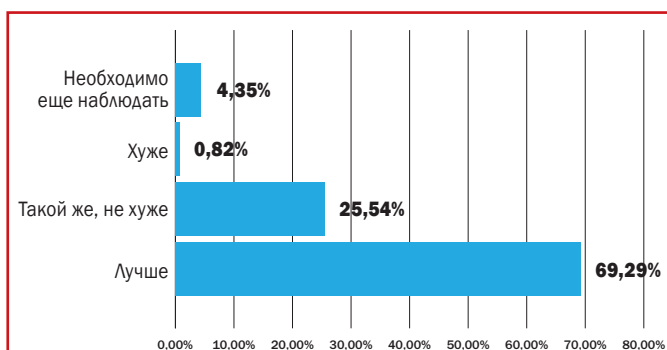


Рис. 4. Сравнение Флексотрона® Плюс с Ферматроном® Плюс [составлено автором] / Comparison of Flexotrone® Plus with Fermatron® Plus [compiled by the author]

результат в отношении удобства и эффективности терапии, а также благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его к использованию в реальной клинической практике. Также новинка Флексотрон® Плюс в целом воспринимается практикующими врачами лучше, чем много лет используемый Ферматрон® Плюс. Одной из особенностей препарата с такой молекулярной массой является хорошее купирование суставного болевого синдрома. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Gotoh S., Onaya J., Abe M., et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats // *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 817-822.
2. Насонов Е. Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 437 с.
[Nasonov E. L., editor. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 437 p.]
3. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В., Демина А. Б., Кричевская О. А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (1): 15–21. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>.
[Balabanova R. M., Dubinina T. V., Demina A. B., Krichevskaya O. A. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (1): 15–21. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>.]
4. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N. K., Branco J., Curtis E. M., Al-Daghri N. M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J. P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J. Y. 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; 49 (3): 337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31126594.
5. Клинические рекомендации «Гонартроз», утв. 2021, 78 с.
https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1.
[Clinical recommendations "Gonarthrosis", utv. 2021, 78 p.
https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1.]
6. Kolasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L., Copenhafer C., Dodge C., Felson D., Gellar K., Harvey W. F., Hawker G., Herzog E., Kwoh C. K., Nelson A. E., Samuels J., Scanzello C., White D., Wise B., Altman R. D., DiRenzo D., Fontanarosa J., Giradi G., Ishimori M., Misra D., Shah A. A., Shmagel A. K., Thoma L. M., Turgunbaev M., Turner A. S., Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (2): 149–162. DOI: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 May; 73 (5): 764. PMID: 31908149.
7. Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E., Arden N. K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S. M. A., Kraus V. B., Lohmander L. S., Abbott J. H., Bhandari M., Blanco F. J., Espinosa R., Haugen I. K., Lin J., Mandl L. A., Moilanen E., Nakamura N., Snyder-Mackler L., Trojjan T., Underwood M., McAlindon T. E. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278997.
8. Altman R., Manjoo A., Fierlinger A., et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review // *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
9. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect // *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 30 (2 Suppl 1): 19–25.
10. Balazs E. A., Denlinger J. L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // *J Rheumatol Suppl*. 1993; 39: 3–9.
11. Михайлова А. С., Теплякова О. В., Соколова Л. А. Влияние локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на динамику альгофункциональных индексов // *Фарматека*. 2011; (19): 74–78.
[Mikhailova A. S., Teplyakova O. V., Sokolova L. A. Effect of local therapy of gonarthrosis by hyaluronic acid preparations of various molecular weights on dynamics of algofunctional measures // *Farmateka*. 2011; (19): 74–78. (In Russ.)]
12. Васькова Н. В., Лесняк О. М. Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвик: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза // *Научно-практическая ревматология*. 2014. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otechestvennyy-preparat-gialuronovoy-kisloty-rusvisk-otsenka-rannej-effektivnosti-i-bezopasnosti-lokalnoy-terapii-gonartroza> (дата обращения: 01.12.2022).
[Vas'kova N. V., Lesnyak O. M. Domestic preparation of hyaluronic acid Rusvisk: assessment of early efficacy and safety of local therapy for gonarthrosis // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otechestvennyy-preparat-gialuronovoy-kisloty-rusvisk-otsenka-rannej-effektivnosti-i-bezopasnosti-lokalnoy-terapii-gonartroza> (Accessed: 01.12.2022).]
13. Нестеренко В. А., Бялик Е. И., Макаров М. А., Макаров С. А., Бялик В. Е., Роскидайло А. А., Амирджанова В. Н., Нурмухаметов М. Р., Лиля А. М. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике // *Современная ревматология*. 2021; 15 (5): 57–61. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-57-61>.
[Nesterenko V. A., Byalik Ye. I., Makarov M. A., Makarov S. A., Byalik V. Ye., Roskidaylo A. A., Amirdzhanova V. N., Nurmukhametov M. R., Lila A. M. Evaluation of the effectiveness of intra-articular injection of a highly purified hyaluronic acid preparation in osteoarthritis of the knee joint in real clinical practice // *Sovremennaya revmatologiya*. 2021; 15 (5): 57–61. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-57-61>.]

Сведения об авторе:

Сарапулова Анастасия Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; ревматолог Центра клинической ревматологии Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29; anastasya_pap@inbox.ru

Information about the author:

Anastasia V. Sarapulova, MD, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, ultrasound and Functional Diagnostics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia; rheumatologist of the Center of Clinical Rheumatology at the Limited Liability Company "Medical Association "New Hospital"; 29 Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russia; anastasya_pap@inbox.ru

Поступила/Received 09.01.2023

Принята в печать/Accepted 11.01.2023