

«Новая» роль амантадинов в течении COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона: результаты собственного сравнительного исследования

Залялова З.А.^{1,2,3,4}, Мунасипова С.Э.^{1,2,3}, Хасанова Д.М.^{2,3}, Ильина Г.Р.^{2,3}, Хаятова З.Г.⁴, Багданова Н.И.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Минздрава Республики Татарстан, Казань; ³ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Казань;

⁴ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420060, Казань, ул. Николая Ершова, 65; ^{3,4}Россия, 420039, Казань, ул. Исаева, 5

В качестве возможной конкурентной альтернативы средствам терапии COVID-19 для смягчения его последствий начали использовать амантадин. Имеются отдельные данные о том, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), получающих лечение амантадином и имеющих положительный результат теста на COVID-19, часто не развиваются клинические проявления COVID-19.

Цель исследования — сравнительный анализ клинического течения COVID-19 у пациентов с БП, которые принимали или не принимали амантадина сульфат.

Пациенты и методы. В проспективном сплошном исследовании участвовали 142 пациента с БП, которые обратились в Республиканский клиничко-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии в г. Казань в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Пациенты заполняли разработанную нами анкету-опросник.

Результаты и обсуждение. Из 142 лиц с БП COVID-19 переболели 77 (54,2%) пациентов, из которых у 52,0% наблюдалось легкое течение, у 39,0% — среднее, у 2,6% — тяжелое, у 6,5% не установлена тяжесть течения. Ухудшение состояния после перенесенной инфекции COVID-19 отмечали 36% пациентов: появление или усиление моторных флуктуаций (41%), усиление тремора, скованности или замедленности (31%), появление «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы (13%), появление или усиление дискинезий (21%), галлюцинаций (3,5%). Пациенты, принимающие амантадина сульфат, значительно дольше болели БП (11,5±5,62 года против 5,12±3,24 года) и имели более выраженную (III–IV) стадию заболевания. У этих пациентов чаще наблюдалось легкое течение COVID-19 (в 60,87% случаев), в отличие от пациентов, не получающих амантадина сульфат (только в 48,15% случаев). Не найдено зависимости тяжести течения COVID-19 от приема леводопы.

Заключение. Результаты исследования показали, что пациенты с БП, принимающие амантадина сульфат, чаще имеют легкое течение COVID-19.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; амантадина сульфат; леводопа; α-синуклеин; пневмония.

Контакты: Зулейха Абдуллаязовна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова ЗА, Мунасипова СЭ, Хасанова ДМ и др. «Новая» роль амантадинов в течении COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона: результаты собственного сравнительного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):40–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-40-48

A “new” role of amantadines in COVID-19 in patients with Parkinson’s disease: results of own comparative study
Zalyalova Z.A.^{1,2,3,4}, Munasipova S.E.^{1,2,3}, Khasanova D.M.^{2,3}, Ilyina G.R.^{2,3}, Khayatova Z.G.⁴, Bagdanova N.I.^{2,3}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Republican Clinical Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Therapy, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan;

³Hospital for War Veterans, Kazan; ⁴Clinical Hospital “Railway Medicine”, Kazan

¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²65, Nikolay Ershov St., Kazan 420060, Russia; ^{3,4}5, Isaev St., Kazan 420039, Russia

Amantadine has begun to be used as a possible alternative in COVID-19 therapy to mitigate its effects. There is anecdotal evidence that patients with Parkinson’s disease (PD) treated with amantadine and who test positive for COVID-19 often do not develop clinical manifestations of COVID-19.

Objective: to compare the clinical course of COVID-19 in patients with PD who took or did not take amantadine sulfate.

Patients and methods. A prospective continuous study included 142 patients with PD who were treated in Republican Clinical Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Therapy in Kazan from October 2021 to January 2022. Patients filled out a proprietary internally developed questionnaire.

Results and discussion. Out of 142 individuals with PD COVID-19 occurred in 77 (54.2%), of which 52.0% had a mild course, 39.0% had a moderate course, 2.6% had a severe course, and in 6.5% the severity of the disease has not been established. Deterioration after COVID-19 infection was noted by 36% of patients: the appearance or increase in motor fluctuations (41%), increased tremor, stiffness or slowness (31%), the appearance of "exhaustion" of the effect of a single dose of levodopa (13%), the appearance or increased dyskinesia (21%), hallucinations (3.5%). Patients taking amantadine sulfate had PD much longer (11.5±5.62 years versus 5.12±3.24 years) and had a more pronounced (III–IV) stage of the disease. These patients were more likely to experience mild COVID-19 (in 60.87% of cases), in contrast to patients not receiving amantadine sulfate (only in 48.15% of cases). There was no correlation between the severity of COVID-19 and levodopa intake.

Conclusion. The results of the study showed that patients with PD taking amantadine sulfate are more likely to have a mild course of COVID-19.

Keywords: Parkinson's disease; COVID-19; new coronavirus infection; amantadine sulfate; levodopa; α -synuclein; pneumonia.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova ZA, Munasipova SE, Khasanova DM, et al. A "new" role of amantadines in COVID-19 in patients with Parkinson's disease: results of own comparative study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):40–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-40-48

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила, что «новое общественное заболевание», вызванное коронавирусом и получившее название COVID-19, достигло «размеров» пандемии, смертность увеличивалась с каждым днем [1]. Для уменьшения клинических проявлений, вызванных вирусом, использовали несколько препаратов, таких как гидроксихлорохин [2], ивермектин [3], дексаметазон [4], ремдесивир [5]. Ремдесивир и дексаметазон были одобрены для лечения пациентов с тяжелыми симптомами, вызванными данным вирусом [6].

В качестве возможной конкурентной альтернативы этим препаратам для смягчения последствий COVID-19 начали использовать амантадин. Исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), получающих лечение амантадином и имеющих положительный результат теста на коронавирус, не было клинических проявлений болезни [7]. Механизм действия амантадина заключается в том, что, будучи липофильной молекулой, он может проникать через мембрану лизосомы, действуя как подщелачивающий агент [8], который предотвращает высвобождение вирусной РНК в клетку.

В 1976 г. амантадин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для симптоматического и/или профилактического лечения гриппа А у взрослых. Это был один из изученных *in vitro* препаратов, который показал свой терапевтический потенциал во время эпидемии SARS – тяжелого острого респираторного синдрома – в 2002 г. [9, 10].

В России амантадины представлены в виде амантадина сульфата (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорида (мидантан). ПК-Мерц – единственный противопаркинсонический препарат, представленный как в таблетированной (100 мг в 1 таблетке), так и в инфузионной форме (раствор, содержащий 200 мг действующего вещества) [11].

Амантадин можно считать препаратом, который может помочь уменьшить симптомы и смягчить последствия, вызванные коронавирусом, в частности, у пациентов с БП с высоким риском летальности. Есть мнение, что, проникая в центральную нервную систему, SARS-CoV-2 может не только вызывать неврологические симптомы, такие как гипотимия, апатия, гипосмия, дизгевзия и угнетение кардиореспираторного центра, но и усугубить течение уже существующего неврологического заболевания.

Ряд исследователей считают, что БП сама по себе может быть фактором риска развития COVID-19, в пользу этого свидетельствуют факты повышенных рисков развития дыхательной недостаточности и пневмонии у пациентов с БП без COVID-19 [12]. Некоторые исследователи обращают внимание на то, что повышенный уровень стресса может привести к манифестации скрытого акинетико-ригидного синдрома, происходящего, возможно, за счет истощения компенсаторных механизмов [13, 14]. Среди факторов риска развития COVID-19 во всех популяциях хорошо описаны ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Эти заболевания чаще встречаются у пациентов с БП и COVID-19, чем у относительно здоровых добровольцев с COVID-19 [15].

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого было сравнение клинического течения COVID-19 у пациентов с БП, принимающих и не принимающих амантадина сульфат, путем ретроспективного интервьюирования.

Пациенты и методы. В проспективном сплошном исследовании участвовали 142 человека (средний возраст – 67,1±8,21 года) с БП, которые обратились в Республиканский клиничко-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии в г. Казань (далее – Центр) в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Пациентам было предложено заполнить разработанную нами анкету-опросник (табл. 1).

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения MS Excel 2022. В качестве основных средств описательной статистики использовались среднее значение, стандартная ошибка среднего, процентное соотношение качественных данных; для сравнительного анализа для количественных величин с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента с оценкой статистической значимости, в остальных случаях – критерий хи-квадрат (χ^2) с составлением четырехпольных или многопольных таблиц; графический анализ также был произведен с помощью MS Excel 2022.

Результаты. Среди пациентов с БП было 85 женщин (59,9%; средний возраст – 65,8±9,6 года) и 57 мужчин (40,1%; средний возраст – 67,8±7,1 года). У 7 (4,9%) пациентов регистрировали I стадию, у 25 (17,6%) – II стадию, у 62 (43,7%) – III стадию, у 36 (25,4%) – IV стадию и у 12

Таблица 1. Анкета-опросник о COVID-19 у пациентов с БП
Table 1. Questionnaire on COVID-19 in patients with PD

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
Пол	• Ж • М	Подтверждение диагноза – ПЦР	• Да • Нет
Возраст, годы (укажите)	_____	Подтверждение диагноза – повышение титра антител (IgM)	• Да • Нет
Сколько лет Вы болеете болезнью Паркинсона (укажите)	_____	Были ли Вы госпитализированы?	• Да • Нет
Сопутствующие заболевания (отметьте нужное)	• Диабет • Ишемическая болезнь сердца • Гипертоническая болезнь • Хроническая обструктивная болезнь легких • Бронхиальная астма • Мерцательная аритмия • Ревматоидный артрит • Склеродермия • Системная красная волчанка • Аутоиммунный тиреоидит • Другое	Количество дней стационарного лечения (указать)	_____
Какие препараты принимаете, разовая доза, кратность приема в течение дня, длительность приема	• Амантадина сульфат • Мемантин • Препараты леводопы • Другие	Симптомы коронавирусной инфекции во время заболевания (выбрать)	• Повышение температуры тела • Повышение температуры тела >38 °С • Кашель • Одышка • Ощущение заложенности в грудной клетке • Снижение обоняния и вкуса • Мышечная слабость • Боль в мышцах • Утомляемость • Другое
Ставился ли Вам диагноз пневмонии?	• Да • Нет	Степень тяжести перенесенного COVID-19 (выбрать)	• Легкое течение • Среднетяжелое течение • Тяжелое течение • Крайне тяжелое течение
Примерный объем выявленных изменений легких (выбрать)	• КТ-1 – минимальный (<25%) • КТ-2 – средний (25–50%) • КТ-3 – значительный (50–75%) • КТ-4 – субтотальный	Проводимая терапия	• Глюкокортикоиды • ГИБП (Актемра, Артегия) • Антикоагулянты: – эноксапарин – апиксабан – ривароксабан – дабигатран этексилат
Проводилась ли ИВЛ?	• Да • Нет	Ухудшилось ли Ваше состояние по болезни Паркинсона по следующим критериям:	• Появились моторные флуктуации (периоды «выключения») • Усилились моторные флуктуации • Феномен «истощения» эффекта однократной дозы леводопы • Лекарственные дискинезии
Вы болели COVID-19?	• Да • Нет		
Время появления симптомов коронавирусной инфекции (дата)	_____		
Дата установления диагноза COVID-19	_____		

(8,5%) – V стадию БП. Медианной стадией данной когорты пациентов была III стадия. Средний стаж болезни составил $7,29 \pm 5,17$ года (разброс от 1 года до 25 лет); средняя доза леводопы, которую принимали 113 (79,6%) пациентов, составила $579,43 \pm 322,8$ мг (разброс от 200 до 3000 мг). Пациенты также принимали амантадина сульфат – 48 человек (33,8%), мемантин – 12 (8,5%), прамипексол – 45 (31,7%) и другие противопаркинсонические препараты (ропинирол, пирибедил) – 50 (35,2%).

Всего клинически манифестной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) переболели 77 (54,23%) пациентов, из которых у 47 (61,0%) была вирусная пневмония. В стационар были госпитализированы 25 человек (17,6% от числа всех пациентов, 32,5% из всех, кто болел клинически). Обобщенные данные о тяжести течения COVID-19

у этих пациентов представлены в табл. 2. Из этой когорты были привиты 47 (33,1%) пациентов, не привиты – 94 (66,2%).

Субъективное ухудшение симптомов БП после перенесенного COVID-19 отмечали 29 из 77 пациентов (36,4%). Пациенты отмечали появление или усиление моторных флуктуаций ($n=12$; 41,4%), усиление тремора, скованности или замедленности ($n=9$; 31,0%), появление «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы ($n=3$; 13,8%), появление или усиление дискинезий ($n=7$; 20,7%), галлюцинаций ($n=1$; 3,5%). У некоторых пациентов встречалось несколько симптомов ухудшения течения БП.

Гендерный анализ показал, что частота заболеваемости COVID-19 не различалась у мужчин и женщин и составила 54,1% ($n=46$) и 54,4% ($n=31$) соответственно.

Статистически значимое различие было обнаружено в частоте встречаемости различных симптомов ухудшения состояния: мужчины значительно чаще жаловались на появление или усиление скованности и/или тремора ($\chi^2=62,74$, критическое значение для $p=0,05 - 3,841$), а женщины – на появление или усиление моторных флуктуаций ($\chi^2=61,37$, критическое значение для $p=0,05 - 3,841$). В остальном данные группы были сопоставимы.

Все пациенты были разделены на две группы согласно приему амантадина сульфата: 1-я группа (n=48) – пациенты, принимающие препарат; 2-я группа (n=94) – пациенты, не принимающие амантадина сульфат. Клинические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 3.

Пациенты данных групп имеют статистически значимую разницу в стаже заболевания: пациенты 1-й группы (принимающие амантадина сульфат) значительно дольше болеют БП – $11,5 \pm 5,6$ года, в то время как пациенты 2-й группы (не принимающие амантадина сульфат) – $5,12 \pm 3,24$ года ($t=0,000$; $p=0,05$). Медианные стадии пациентов из 1-й и 2-й групп также различаются (III и IV стадия соответственно). Учитывая данное обстоятельство, можно ожидать более тяжелого течения COVID-19 у пациентов 1-й группы. Однако легкое течение COVID-19 чаще наблюдается у пациентов 1-й группы (в 60,87% случаев), в отличие от пациентов 2-й группы (только в 48,15% случаев; $\chi^2=187,27$; критическое значение для $p=0,05 - 3,841$). При этом статистически значимых различий в распределении степени поражений легких в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ) выявить у пациентов данных групп не удалось (рис. 1).

Количество пациентов, которые отмечали ухудшение состояния после перенесенного COVID-19, было сопоставимым в обеих группах, однако профиль данных ухудшений разительно отличался: пациенты 1-й группы чаще отмечали появление или усиление моторных флуктуаций (85,71%)

или лекарственных дискинезий (28,57%), а пациенты 2-й группы – усиление тремора и/или скованности (42,86%), «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы (19,05%; рис. 2).

Пациенты с БП, принимающие препараты леводопы (n=114), имели более длительный срок заболевания ($8,2 \pm 5,2$ года), чем пациенты с БП без приема препаратов леводопы (n=28; $3,6 \pm 3,0$ года; $p<0,05$). Амантадины использовали 38,6% пациентов с БП, принимающих леводопу, и лишь 14,3% пациентов с БП без приема леводопы. Анализ зависимости тяжести течения COVID-19 от приема леводопы показал, что такой зависимости нет ($\chi^2=1,509$; критическое значение для $p=0,05 - 5,911$).

Анализ тяжести течения COVID-19 в зависимости от тяжести БП представлен в табл. 4.

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп пациентов, принимающих (1-я группа) и не принимающих (2-я группа) амантадина сульфат

Table 3. Comparative characteristics of two groups of patients, taking (group 1) and not taking (group 2) amantadine sulfate

Характеристика	1-я группа (n=48)	2-я группа (n=94)
Средний возраст, годы, M±σ	67,39±8,96	67,54±9,71
Стаж болезни, годы, M±σ	11,5±5,62	5,12±3,24*
Прием препаратов:		
леводопы, n (%)	44 (91,67)	69 (73,4)
доза, мг, M±σ	721,59±432,46	488,77±178,72*
амантадина сульфат, n (%)	48 (100)	0
доза, мг, M±σ	325±52,59	—
другие препараты, n (%)	37 (77,1)	93 (98,93)
Болели COVID-19, n (%)	23 (47,92)	54 (57,45)
Пневмония, n (% от числа заболевших)	15 (65,22)	32 (59,26)
Госпитализации, n (% от числа заболевших)	7 (14,58)	18 (33,33)**
Степень тяжести COVID-19, n (%):		
легкая	14 (60,87)	26 (48,15)**
средняя	6 (26,09)	24 (44,44)
тяжелая	1 (4,35)	1 (1,85)
Ухудшение состояния, n (% от числа заболевших)	7 (30,43)	21 (38,89)
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от числа тех, кто отметил ухудшение состояния):		
моторные флуктуации	6 (85,71)	6 (28,57)**
тремор или скованность	1 (14,29)	9 (42,86)**
дискинезии	2 (28,57)	4 (19,05)
галлюцинации	0	1 (4,76)
«истощение» эффекта однократной дозы леводопы	0	4 (19,05)**

Примечание. M – среднее значение показателя; σ – стандартное отклонение; n – число пациентов; * – различие значимо (согласно критерию Стьюдента); ** – различие статистически значимо (согласно критерию χ^2).

Таблица 2. Обобщенные данные о тяжести течения COVID-19 у всех пациентов с БП, наблюдавшихся в Центре в период с октября 2021 г. по январь 2022 г.

Table 2. Summarized data on the severity of the COVID-19 course in all patients with PD observed at the Center from October 2021 to January 2022

Показатель	Значение
Всего обследовано, n (%)	142 (100)
Болели COVID-19, n (%)*	77 (54,23)
Течение заболевания, n (%)**:	
легкое	40 (51,95)
среднетяжелое	30 (38,96)
тяжелое	2 (2,60)
не установлено	5 (6,49)

Примечание. * – процент от числа всех обследованных; ** – процент от числа болевших COVID-19.

Из представленных выше результатов видно, что почти половина пациентов с тяжелыми стадиями БП принимают амантадины, в отличие от пациентов с легкой тяжестью БП. Статистически значимых различий в частоте заболевания COVID-19, а также в частоте развития пневмоний среди пациентов двух групп обнаружено не было. При этом частота госпитализаций у пациентов с тяжелыми стадиями БП была в 2 раза ниже, чем у пациентов с легкими стадиями.

Сравнение клинических характеристик пациентов с БП с зависимости от заболеваемости COVID-19 не показало существенных различий (табл. 5).

Обсуждение. В настоящее время появляется все больше свидетельств ассоциации COVID-19 у пожилых, ослабленных пациентов с несколькими коморбидными заболеваниями [15, 16]. В связи с этим пациенты с БП могут относиться к группе повышенного риска, с более тяжелым течением COVID-19 и возникающими осложнениями в виде

пневмонии и дыхательной недостаточности [17]. Кроме того, антиковидные меры, такие как самоизоляция и карантин, усиливают депрессию и тревогу, ограничивают пациентов в занятиях лечебной физкультурой [18].

Существует и противоположное мнение: БП может являться фактором снижения риска развития COVID-19, что связано как с особенностями патогенеза заболевания, так и с используемыми противопаркинсоническими препаратами [19]. Основной морфологический субстрат нейродегенерации при БП – α -синуклеин – может иметь защитные свойства, предотвращая инвазию вируса SARS-CoV-2, он также способен ограничивать репликацию вируса в головном мозге [20]. Участие данного белка в рекрутировании иммунных клеток и защите от провоспалительных реакций показано в ряде исследований роли физиологического α -синуклеина при вирусных инфекциях желудочно-кишечного тракта [21]. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что мыши с выключенным геном α -синуклеина имеют дефицит иммунных В- и Т-клеток [22]. Учитывая это, было выдвинуто предположение, что избыточная экспрессия α -синуклеина при БП может предотвращать инвазию вируса SARS-CoV-2 в ЦНС [23]. Однако предположение о том, что роль физиологического α -синуклеина будет усилена у пациентов с БП, имеющих избыток агрегированного синуклеина, требует изучения [24]. Некоторые исследования показали, что в патогенез COVID-19 вовлечен дофамин. В зависимости от активации или ослабления того или иного подтипа дофаминовых рецепторов (D-рецепторов) этот нейромедиатор может способствовать или препятствовать нейроинвазии. N.V. Vone и соавт. [25] показали, что применение фенолдопама (агониста D-рецепторов подтипа 1) *in vivo* снижало тяжесть лекарственно-индуцированного острого повреждения легких, включая развитие отека легких и выработку воспалительных цитокинов. Эти результаты свидетельствуют о том, что дофамин связан с активацией протеинкиназы, обеспечивающей существенное противовоспалительное действие и снижающей тяжесть острого респираторного синдрома.

Субъективное ухудшение состояния после перенесенного COVID-19 отметили 36% пациентов с БП в виде появления или усиления моторных флуктуаций (41%), усиления тремора, скованности или замедленности (31%), появления «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы (13%), появления или усиления дискинезий (21%), галлюцинаций (3,5%). Как известно, инфекции являются частой причиной обострения симптомов паркинсонизма [26]. Механизм этого триггера остается неясным, хотя нарушенный метаболизм церебрального дофамина, фармакодинамические изменения и прямое участие эндотоксинов обычно вовлекаются в этот процесс [27]. Ухудшение моторики обычно обратимо, но может сохраняться некоторое время после периода системного воспаления [28].

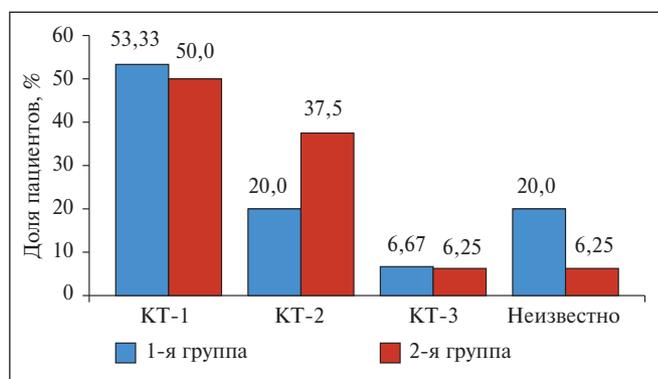


Рис. 1. Распределение КТ-признаков пневмонии у пациентов, принимающих (1-я группа; n=15)

и не принимающих (2-я группа; n=32) амантадина сульфат

Fig. 1. Distribution of CT signs of pneumonia in patients taking (Group 1; n=15) and not taking (Group 2; n=32) amantadine sulfate

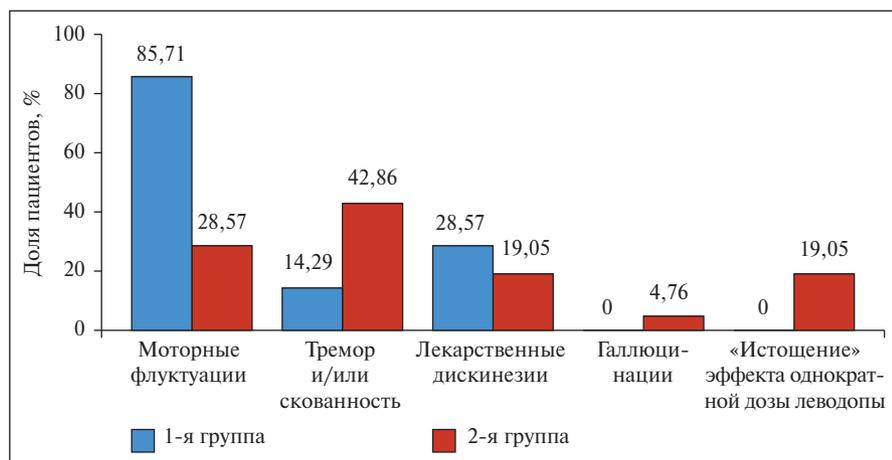


Рис. 2. Профиль отмечаемых симптомов ухудшения БП у пациентов, принимающих (1-я группа; n=7) и не принимающих (2-я группа; n=21) амантадина сульфат

Fig. 2. Profile of observed symptoms of PD worsening in patients taking (Group 1; n=7) and not taking (Group 2; n=21) amantadine sulfate

Тяжелая инфекция, такая как COVID-19, оказывает прямое пагубное влияние на моторные симптомы БП. Одно из исследований показало, что симптомы БП ухудшились у всех восьми пациентов с инфекцией COVID-19 либо остро, либо в ранний период после инфицирования [29]. Кроме того, косвенные причины, такие как последствия стресса, тревоги и социальной изоляции, также могут оказывать негативное влияние на симптомы паркинсонизма, приводя к вторичному ухудшению двигательных симптомов, таких как тремор, застывание походки или дискинезии, и даже к снижению эффективности дофаминергических препаратов [30–32].

Исследование случай-контроль, включавшее 12 пациентов с БП с COVID-19, а также COVID-отрицательный контроль (36 пациентов с БП, сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности заболевания), обнаружило ухудшение двигательной активности, реагирующей на леводопу, увеличение периода «выключения» в течение дня в группе пациентов с COVID-19. У половины COVID-по-

зитивных пациентов наблюдались диарея, ухудшение моторики и увеличение времени периодов «выключения» в течение дня. Активность пациентов в повседневной жизни была прежней. Таким образом, изменение фармакодинамики дофаминергических препаратов на фоне диспепсических расстройств у пациентов может объяснить увеличение моторных флуктуаций [33]. В трети случаев при ухудшении симптомов БП при COVID-19 требуется коррекция медикаментозного лечения. О потребности в медикаментозной коррекции в 1/3–1/2 случаев сообщалось и в других исследованиях и источниках, публикуемых Международным обществом двигательных расстройств и болезни Паркинсона (International Parkinson and Movement Disorder Society) [33].

Телефонный опрос 568 испанских пациентов с БП обнаружил, что 65,7% пациентов сообщили об ухудшении у них симптомов во время пандемии [34]. Однако статус

Таблица 4. Сравнительная характеристика течения COVID-19 при легкой (I–II) и тяжелой (III–V) стадиях БП

Table 4. Comparative characteristics of the COVID-19 course in patients with mild (I–II) and severe (III–V) stages of PD

Группа	I–II стадия БП (n=32)	III–V стадия БП (n=110)
Средний возраст, годы, M±σ	70,44±17,26	67,87±9,61
Стаж болезни, годы, M±σ	2,89±1,75	8,53±5,14*
Прием препаратов:		
амантадина сульфат, n (%), доза, мг, M±σ	2 (6,25) 300	47 (42,73) 325,53±53,03
леводопа, n (%), доза, мг, M±σ	13 (40,63) 394,23±81,75	99 (90,00) 603,5±334,64
другие препараты, n (%)	16 (50,00)	60 (54,55)
Болели COVID-19, n (%)	19 (59,38)	58 (52,73)
Пневмония, n (% от числа заболевших)	12 (63,16)	35 (60,34)
Госпитализации, n (% от числа заболевших)	10 (52,63)	15 (25,86)**
Степень тяжести COVID-19, n (%):		
легкая	7 (21,88)	33 (56,90)
средняя	12 (37,5)	18 (31,03)
тяжелая	0	2 (3,45)
Ухудшение состояния, n (% от числа заболевших)	8 (42,11)	21 (36,21)
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от числа тех, кто отметил ухудшение состояния):		
моторные флуктуации	3 (37,5)	8 (38,10)
тремор или скованность	4 (50,00)	6 (28,57)
дискинезии	0	7 (33,33)
галлюцинации	0	1 (4,76)
«истощение» эффекта однократной дозы леводопы	1 (12,5)	3 (14,29)

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов, переболевших (1-я группа) и не болевших (2-я группа) COVID-19

Table 5. Comparative characteristics of patients who recovered from COVID-19 (Group 1) and those who did not get sick (Group 2)

Группа	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=65)
Средний возраст, годы, M±σ	67,94±13,96	69,64±9,91
Стаж болезни, годы, M±σ	6,37±4,45	8,4±5,76
Прием препаратов:		
амантадина сульфат, n (%), доза, мг, M±σ	23 (29,87) 313±54,13	25 (38,46) 336,00±48,99
леводопа, n (%), доза, мг, M±σ	57 (74,03) 549,12±201,72	57 (86,69) 610,09±407,21
другие препараты, n (%)	42 (54,54)	34 (52,3)
Болели COVID-19, n (%)	77 (100,00)	0
Пневмония, n (% от числа заболевших)	47 (61,03)	0
Госпитализации, n (% от числа заболевших)	25 (32,47)	0
Степень тяжести COVID-19, n (%):		
легкая	40 (51,95)	НП
средняя	30 (38,96)	НП
тяжелая	2 (2,60)	НП
Ухудшение состояния, n (% от числа заболевших)	29 (37,66)	0
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от числа тех, кто отметил ухудшение состояния):		
моторные флуктуации	11 (34,38)	НП
тремор или скованность	11 (34,38)	НП
дискинезии	6 (18,75)	НП
галлюцинации	1 (3,13)	НП
«истощение» эффекта однократной дозы леводопы	3 (9,38)	НП

Примечание. НП – не применимо.

COVID-19 был подтвержден только по отчетам пациентов, и лишь 15 пациентов сообщили положительных результатах исследования на COVID-19. Пациенты в группе с отрицательным результатом исследования на COVID-19 чаще испытывали двигательные флуктуации (61% против 35,7%; $p=0,052$) и галлюцинации (23,4% против 0%; $p=0,025$) с тенденцией к преобладанию деменции и поведенческих расстройств.

В другом исследовании изучались запросы и корреспонденция от пациентов с БП в Риме во время пандемии [35]. Большинство запросов (46%) касались запланированной деятельности (посещение клиники, выписка рецептов и т. д.). Исследователи также обнаружили, что 28% пациентов сообщили об остром клиническом ухудшении. Хотя ни один из опрошенных не пострадал от COVID-19, 50% из них сообщили об ухудшении двигательных симптомов (требующих усиления дофаминергической терапии в $1/3$ случаев), но 25% сообщили о повышенной тревожности, что прослеживалось и в других публикациях (в Иране, Египте, Индии) [36–39]. Это сочетание тревоги, стресса, изоляции и малоподвижного образа жизни является особенно вредным для пациентов с БП [12, 40]. Точный механизм связанного с SARS-CoV-2 ухудшения симптомов паркинсонизма пока остается неясным, и предложенные варианты нейродегенерации остаются гипотетическими.

В настоящее время встречаются попытки исследования течения и изучения прогнозов COVID-19 у пациентов в зависимости от пола, возраста. По данным многих исследований, пожилой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний ассоциировались с более выраженной тяжестью и высокой смертностью у пациентов как с COVID-19, так и с атипичной пневмонией. По данным одного проведенного ретроспективного исследования госпитализаций пациентов с COVID-19 было выявлено, что возраст заболевших мужчин и женщин был сопоставим, среди них отмечалась одинаковая распространенность SARS-CoV-2, но мужчины с COVID-19 больше подвержены риску тяжелых исходов и смерти (в 2,4 раза чаще) независимо от возраста [41].

Гендерный анализ нашего исследования также показал, что частота заболеваемости и возраст, в котором пациенты перенесли COVID-19, не различались у мужчин и женщин. Статистически значимое различие было обнаружено в частоте встречаемости различных симптомов ухудшения состояния: мужчины значительно чаще жаловались на появление и/или усиление скованности, а женщины – на появление и/или усиление моторных флуктуаций. Летальные исходы среди наших респондентов зарегистрированы не были ввиду опроса лишь обратившихся пациентов в период набора в исследование.

Сравнение наблюдаемых нами пациентов в зависимости от приема амантадина сульфата показало, что принимающие препарат пациенты дольше болели БП и у них можно было ожидать более тяжелого течения COVID-19, однако, напротив, у них отмечена более высокая частота легкого течения заболевания, что указывает на протективный характер амантадина сульфата в отношении течения COVID-19 у пациентов с БП. Прием леводопы, в отличие от приема амантадина сульфата, не оказывал протективного действия. Частота госпитализаций у пациентов с тяжелыми стадиями БП (III–V), принимающих амантадина сульфат, была

в 2 раза ниже, чем у пациентов с начальными стадиями БП (I–II), не принимающих амантадина сульфат.

В наше исследование включено 142 пациента с БА, что отличает его от ранее опубликованных единичных наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина в отношении COVID-19 [42]. В исследование, проведенное К. Rejdaк и Р. Grieb [7], включены 22 пациента (10 – с рассеянным склерозом, 5 – с БП, 7 – с когнитивными нарушениями), которые получали препараты в стабильной дозе не менее 3 мес. У всех был выявлен положительный тест на COVID-19 после контакта с заболевшими, но клиническая картина заболевания не развилась ни у одного пациента. А. Cortes Bogra [43] представил описание наблюдения 75-летней женщины, страдающей БП на протяжении 16 лет, получавшей препараты леводопы, прамипексол, а также амантадин. В анамнезе у нее был рак желудка, по поводу чего она была прооперирована и получала курсы химиотерапии. Муж пациентки, у которого был диагностирован COVID-19, скончался на фоне двусторонней пневмонии. Несмотря на непосредственный контакт с заболевшим мужем в течение 2 нед, у пациентки тест на COVID-19 был отрицательным в течение 45 дней наблюдения и симптомы заболевания не развились. G. Aganda-Abreu и соавт. [44] опубликовали клинический случай терапевтического применения амантадина сульфата у 57-летнего пациента с сахарным диабетом и клинически манифестным COVID-19 и профилактического применения амантадина сульфата у серопозитивных в отношении вируса SARS-CoV-2 его членов семьи (жена и дочь). Препарат применялся у всех описываемых пациентов в дозе 100 мг 2 раза в день. У членов семьи, бывших в контакте, не развились симптомы COVID-19, а пациент к 6-му дню терапии отказался от маски с кислородом и был выписан на 14-й день. Подобные наблюдения позволили ряду авторов рекомендовать для профилактики COVID-19 амантадина в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней после контакта с заболевшим или получения положительного анализа на COVID-19 [44]. Безусловно, для подтверждения защитного эффекта амантадинов требуются дальнейшие клинические исследования.

Заключение. Неопределенность, вызванная пандемией COVID-19, затронула все области медицины. Пациенты с БП представляют особо уязвимую группу как прямого, так и косвенного воздействия SARS-CoV-2. Скорость, с которой COVID-19 распространился по земному шару, затруднила организацию больших хорошо спроектированных исследований. В результате те или иные доказательства и предположения разбросаны диффузно среди относительно небольшого числа проведенных исследований, и многие вопросы остаются без ответа. Таким образом, нет четких данных, указывающих на высокий риск заражения и большую тяжесть течения COVID-19 при БП. Напротив, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о возможной модифицирующей роли α -синуклеина и противопаркинсонических средств, в частности амантадина сульфата, который, по данным ряда опубликованных исследований, как оказывает превентивное действие в отношении контактных лиц, так и снижает риск тяжелого течения COVID-19 у заболевших. Безусловно, для подтверждения данных фактов и поиска ответов на многие из вышеперечисленных вопросов требуются дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-60. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8.
3. Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 May 30;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w
4. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020 Jun;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5
5. Choi SW, Shin JS, Park SJ, et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020 Dec;184:104955. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104955. Epub 2020 Oct 19.
6. Kim A, Gandhi R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adults. UpToDate. 2020.
7. Rejda K, Griep P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102163. doi: 10.1016/j.msard.2020.102163. Epub 2020 Apr 30.
8. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jun;55(6):106004. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004. Epub 2020 Apr 30.
9. Abreu GEA, Aguilar MEH, Covarrubias DH, et al. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Jul;140:109755. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109755. Epub 2020 Apr 25.
10. McKimm-Breschkin JL, Fry AM. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res.* 2016 May;129:21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.01.012. Epub 2016 Feb 9.
11. Катунина ЕА. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 [Katunina EA. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the context of COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 (In Russ.)].
12. Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):351-4. doi: 10.3233/JPD-202038
13. Djamshidian A, Lees AJ. Can stress trigger Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):878-81. doi: 10.1136/jnnp-2013-305911. Epub 2013 Nov 20.
14. Snyder AM, Stricker EM, Zigmond MJ. Stress-induced neurological impairments in an animal model of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985 Nov;18(5):544-51. doi: 10.1002/ana.410180506
15. Залылова ЗА, Хасанова ДМ. Риск развития и течение COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(9):152-6. doi: 10.17116/jnevro2021121091152 [Zalyalova ZA, Khasanova DM. Risk and course of COVID-19 in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(9):152-6. doi: 10.17116/jnevro2021121091152 (In Russ.)].
16. Meng L, Qiu H, Wan L, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1317-32. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296
17. Bhidayasiri R, Virameteekul S, Kim JM, et al. COVID-19: An Early Review of Its Global Impact and Considerations for Parkinson's Disease Patient Care. *J Mov Disord.* 2020 May;13(2):105-14. doi: 10.14802/jmd.20042. Epub 2020 Apr 30.
18. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord.* 2020 Jun;35(6):905-8. doi: 10.1002/mds.28104. Epub 2020 May 28.
19. Ямщикова НГ, Ставровская АВ, Иллариошкин СН. Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний. *Асимметрия.* 2018;12(4):631-8. [Yamshchikova NG, Stavrovskaya AV, Illarionovskiy SN. Some aspects of neurodegenerative diseases. *Asimetriya.* 2018;12(4):631-8 (In Russ.)].
20. Massey AR, Beckham JD. Alpha-synuclein, a novel viral restriction factor hiding in plain sight. *DNA Cell Biol.* 2016;35(11):643-5. doi: 10.1089/dna.2016.3488
21. Labrie V, Brundin P. Alpha-synuclein to the rescue: Immune cell recruitment by alpha-synuclein during gastrointestinal infection. *J Innate Immun.* 2017;9(5):437-40. doi: 10.1159/000479653. Epub 2017 Sep 2.
22. Xiao W, Shameli A, Harding CV, et al. Late stages of hematopoiesis and B cell lymphopoiesis are regulated by α -synuclein, a key player in Parkinson's disease. *Immunobiology.* 2014;219:836-44. doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.014
23. AitWahmane S, Achbani A, Ouhaz Z, et al. The Possible Protective Role of α -Synuclein against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections in Patients With Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020 Aug;35(8):1293-4. doi: 10.1002/mds.28185. Epub 2020 Jul 16.
24. Fearon C, Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):431-44. doi: 10.3233/JPD-202320
25. Bone NB, Liu Z, Pittet J-F, et al. Frontline Science: D1 dopaminergic receptor signaling activates the AMPK-bioenergetic pathway in macrophages and alveolar epithelial cells and reduces endotoxin-induced ALI. *J Leukoc Biol.* 2017 Feb;101(2):357-65. doi: 10.1189/jlb.3HI0216-068RR. Epub 2016 Oct 12.
26. Zheng KS, Dorfman BJ, Christos PJ, et al. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist.* 2012 May;18(3):120-4. doi: 10.1097/NRL.0b013e318251e6f2
27. Brugger F, Erro R, Balint B, et al. Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections – a hypothetical view. *NPJ Parkinsons Dis.* 2015 Aug 27;1:15014. doi: 10.1038/npjparkd.2015.14
28. Umemura A, Oeda T, Tomita S, et al. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: a nested case-control study. *PLoS One.* 2014 Jun 2;9(6):e94944. doi: 10.1371/journal.pone.0094944
29. Artusi CA, Romagnolo A, Imbalzano G, et al. COVID-19 in Parkinson's disease: Report on prevalence and outcome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Nov;80:7-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.008. Epub 2020 Sep 6.
30. Zach H, Dirks MF, Pasma JW, et al. Cognitive Stress Reduces the Effect of Levodopa on Parkinson's Resting Tremor. *CNS Neurosci Ther.* 2017 Mar;23(3):209-15. doi: 10.1111/cns.12670. Epub 2017 Jan 10.
31. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients. *Mov Disord.* 2007;22:953-6. doi: 10.1002/mds.21458
32. Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain.* 2018;141(4):1145-60. doi: 10.1093/brain/awy019
33. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord.* 2020 Aug;35(8):1287-92. doi: 10.1002/mds.28170. Epub 2020 Jun 11.

34. Santos-Garcia D, Oreiro M, Perez P, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568 Spanish Patients. *Mov Disord.* 2020 Oct;35(10):1712-6. doi: 10.1002/mds.28261. Epub 2020 Sep 22.
35. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1373-5. doi: 10.1007/s10072-020-04442-1. Epub 2020 May 3.
36. Salari M, Zali A, Ashrafi F, et al. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Mov Disord.* 2020 Jul;35(7):1095-6. doi: 10.1002/mds.28116. Epub 2020 May 21.
37. Prasad S, Holla VV, Neeraja K, et al. Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers. *Mov Disord.* 2020 Jun;35(6):912-4. doi: 10.1002/mds.28088. Epub 2020 May 8.
38. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
39. Shalash A, Roushdy T, Essam M, et al. Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic. *Mov Disord.* 2020 Jul;35(7):1097-9. doi: 10.1002/mds.28134. Epub 2020 Jun 7.
40. Kintz N, Petzinger GM, Jakowec MW. Treadmill exercise modifies dopamine receptor expression in the prefrontal cortex of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2017 Oct 18;28(15):987-95. doi: 10.1097/WNR.0000000000000865
41. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020 Apr 29;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152
42. Залялова ЗА, Мунасипова СЭ, Хасанова ДМ и др. Болезнь Паркинсона и COVID-19: новая роль амантадинов. Результаты собственного сравнительного исследования. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022;(2):66-71. [Zalyalova ZA, Munasipova SE, Khasanova DM, et al. Parkinson's disease and COVID-19: a new role for amantadines. Results of own comparative research. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy.* 2022;(2):66-71 (In Russ.)].
43. Cortes Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(3):284-5. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0041. Epub 2020 Jun 4.
44. Aranda-Abreu GE, Aranda-Martinez JD, Araujo R. Use of amantadine in a patient with SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;93(1):110-1. doi: 10.1002/jmv.26179

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.09.2022/22.11.2022/25.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Merz Pharma. 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.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Мунасипова С.Э. <https://orcid.org/0000-0003-4891-5851>

Хасанова Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1831-330X>

Ильина Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0292-8182>

Хаятова З.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0315-5254>

Багданова Н.И. <https://orcid.org/0000-0001-6517-6443>