

Оценка результатов ретроспективного анализа применения лефлуномида при хроническом саркоидозе

А.А. Визель¹ ✉, И.Ю. Визель¹, Г.Р. Шакирова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения лефлуномида (ЛФ) при хронически текущем и/или рефрактерном к начальной терапии саркоидозе.

Дизайн: ретроспективный наблюдательный неинтервенционный анализ.

Материалы и методы. Изучено применение ЛФ (20 мг/сут) у 15 из 1470 (1,0%) пациентов, включенных в республиканскую клиническую базу по саркоидозу. В группу входили 11 женщин и 4 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет. У 2 пациентов была первая рентгенологическая стадия заболевания, у 11 — вторая, у 1 — третья и у 1 пациента — четвертая стадия. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически.

Оценивали клиническое состояние больных, лабораторные и функциональные данные. Статистическую обработку проводили в программе SPSS-18.

Результаты. Стабильность и улучшение состояния по визуально-аналоговой шкале суммарно отметили 93,3% пациентов. По форсированной жизненной емкости легких положительный ответ составил 80,0% (улучшение у каждого четвертого), по лучевой картине — 93,4% (улучшение у 66,7% больных).

Хорошо перенесли прием ЛФ 6 пациентов, в 7 случаях имелись нежелательные реакции, не требовавшие отмены препарата, и у 2 больных препарат был отменен через 3 месяца ввиду развития рожистого воспаления, успешно купированного антибиотиками (n = 1), тошноты, рвоты и диареи (n = 1).

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать ЛФ как препарат второй или третьей линии при хроническом и/или рефрактерном варианте саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, лефлуномид.

Вклад авторов: Визель А.А. — предложение идеи работы, разработка дизайна, интерпретация результатов, написание текста; Визель И.Ю. — сбор клинического материала, статистическая обработка, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Шакирова Г.Р. — сбор клинического материала, составление базы данных, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка результатов ретроспективного анализа применения лефлуномида при хроническом саркоидозе. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-49-53

Assessment of Retrospective Analysis Results for the Use of Leflunomide in Chronic Sarcoidosis

A.A. Vigel¹ ✉, I.Yu. Vigel¹, G.R. Shakirova^{1, 2}

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² National Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburg trakt, Kazan, Russian Federation 420064

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy and safety of the use of leflunomide (LF) in chronic present and/or refractory sarcoidosis.

Study Design: Retrospective observational non-interventional analysis.

Materials and Methods. We studied the use of LF (20 mg daily) in 15 out of 1470 (1.0%) patients included into the State Sarcoidosis Clinical Database. The group included 11 female and 4 male patients aged 30 to 60 years old. 2 patients had X-ray stage I disease, 11 patients had stage II, 1 patient had stage III, and 1 patient had stage IV. All patients had histologically-proven diagnosis.

We assessed the clinical condition of the patients as well as laboratory and functional data. We used SPSS-18 for statistical processing.

Study Results. Stable and improved condition on a visual analogue scale was noted in 93.3% of patients. As for the forced vital respiratory capacity, a positive response was 80.0% (improvement in one out of four patient); on the ray pattern, the improvement was 93.4% (improvement in 66.7% of patients).

Good LF tolerability was recorded in 6 patients, 7 patients reported adverse reactions which did not result in treatment discontinuation; and 2 patients discontinued the therapy in 3 months due to sacred fire which was successfully treated with antibiotics (n = 1), nausea, vomiting, and diarrhoea (n = 1).

Conclusion. According to the results, LF can be used as a second or third line of therapy in chronic and/or refractory sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, therapy, leflunomide.

✉ Визель Александр Андреевич / Vigel A.A. — E-mail: lordara@inbox.ru



Contributions: Vizel, A.A. — proposed the concept of the analysis, study design, interpretation of the results, text of the article; Vizel, I.Yu. — clinical material collection, statistical processing, review of critically important material, scientific editing, approval of the manuscript for publication; Shakirova, G.R. — clinical material collection, database generation, review of critically important material.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Assessment of Retrospective Analysis Results for the Use of Leflunomide in Chronic Sarcoidosis. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 49–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-49-53

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз — системный эпителиоидно-клеточный гранулематоз неизвестной природы — относится к относительно доброкачественным процессам, однако хорошо известно, что к применяемым при саркоидозе препаратам первой линии — системным ГКС встречается рефрактерность, а их использование сопряжено с увеличением частоты рецидивов [1]. В настоящее время определены четыре фенотипа саркоидоза высокого риска, которые связаны с хроническим воспалением: трудно поддающееся лечению поражение легких, сердечный саркоидоз, нейросаркоидоз и полиорганный саркоидоз [2].

В связи с вышеизложенным актуально изучение и применение препаратов второй и третьей линии. В 2021 г. международные эксперты подготовили клиническое практическое руководство по лечению саркоидоза, в которое вошли иммуносупрессивные препараты, включая лефлуномид (ЛФ) [3]. ЛФ является иммуномодулирующим и противовоспалительным лекарственным средством, предшественником (пролекарством) терифлуномида. Терифлуномид подавляет синтез пиримидина и благодаря этому обладает также противораковым эффектом. Цитостатическое действие терифлуномида соотносится с уровнем кислорода: в условиях гипоксии оно становится более выраженным, поскольку существует строгая связь между синтезом пиримидина и дыхательной цепью митохондрий [4].

Хотя ЛФ входит в международные рекомендации по лечению саркоидоза [3], он остается препаратом off-label, поскольку саркоидоз пока не включен в инструкцию к препарату. Проведенный нами анализ литературы подтвердил перспективность назначения ЛФ при саркоидозе [5]. В связи с этим актуален ретроспективный анализ результатов применения ЛФ у больных саркоидозом.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения лефлуномида при хронически текущем и/или рефрактерном к начальной терапии саркоидозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось ретроспективным наблюдательным неинтервенционным и проводилось на клинических базах Казанского государственного медицинского университета — в Республиканской клинической больнице Минздрава РТ и Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере Минздрава РТ. Информированное согласие пациенты подписывали при обращении в лечебное учреждение или при записи на консультацию. Поскольку данные анализировались ретроспективно, согласование с этическим комитетом не требовалось.

Критериями включения были установленный клинически и верифицированный гистологически диагноз саркоидоза органов дыхания, возраст 18 лет и старше, наличие стартовой терапии без ожидаемого эффекта, отсутствие беременности и отказ от ее планирования. **Критерии исключения:** возраст моложе 18 лет, наличие беременности или ее планирование, отсутствие стартовой терапии до начала применения ЛФ,

хронические заболевания печени и/или повышение уровня аминотрансфераз в 2 раза и более относительно нормы.

Исследуемая группа. В анализ вошли 15 из 1470 (1,0%) пациентов, включенных в республиканскую клиническую базу по саркоидозу: 11 женщин и 4 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет (Me = 51; IQR: 41–58).

Семь из них имели среднее образование, 8 — высшее. У 6 пациентов было отмечено наличие профессиональных факторов, которые могли повлиять на состояние здоровья: работа в сфере здравоохранения (n = 3), воздействие пыли (n = 2) и стресса (n = 1).

У 6 (40,0%) пациентов была сопутствующая патология, в том числе у 5 (33,3%) — артериальная гипертензия. Трое больных страдали диабетом: сахарным 2 типа (n = 2) и несахарным (n = 1). В 2 случаях была установлена аллергия. На момент исследования один пациент курил более 5 лет и один курил в прошлом.

Давность саркоидоза варьировалась от 1 года до 20 лет (Me = 7; IQR: 2–10). Семейных случаев не было. У 9 человек (60,0%) заболевание было выявлено при лучевом обследовании, у 6 (40,0%) — при обращении с первичными жалобами. В постановке диагноза участвовали врачи 7 специальностей. В 14 случаях ЛФ назначал пульмонолог и в одном — ревматолог.

На момент назначения ЛФ у 2 пациентов была первая рентгенологическая стадия заболевания, у 11 — вторая, у 1 — третья и у 1 пациента — четвертая стадия. У одной женщины отмечалась хроническая узловатая эритема, начавшаяся с синдрома Лёфгрена. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически.

Причиной назначения ЛФ было прогрессирование заболевания, несмотря на проводившуюся терапию. Трое больных получали пентоксифиллин и витамин Е и отказались от назначенной гормональной терапии, 7 человек ранее получали системные ГКС и метотрексат, в 4 случаях пациенты прошли один курс гормональной терапии и в одном — несколько курсов.

ЛФ был назначен в виде таблеток: по 20 мг 1 раз в сутки ежедневно. Медиана длительности его приема составила 6 месяцев (IQR: 3–14). Один пациент принимал препарат 60 месяцев (5 лет) — это был больной с суставным синдромом, назначение делал врач-ревматолог.

Методы исследования. У всех больных собирали анамнез, проводили физикальное обследование, спирометрию, клинический анализ крови, исследование активности АлАТ и АсАТ, оценку уровней общего кальция в крови и кальция в суточной моче, а также выполняли рентгеновскую КТ высокого разрешения и УЗИ органов брюшной полости.

Ввиду того что исследование носило наблюдательный характер, конечной точкой являлся последний день приема ЛФ. Завершение приема было связано как с возникновением нежелательной реакции, так и с достижением положительного результата. При рефрактерном к лечению саркоидозе к критериям положительного ответа на препарат относят не только улучшение результатов лучевой и функциональной

диагностики, но и стабилизацию процесса, отсутствие прогрессирования заболевания.

Сбор и статистическая обработка результатов выполнены с помощью программы SPSS-18 в среде Windows 10. Параметрические данные в исследуемой ограниченной группе не имели нормального распределения и были обработаны с расчетом медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR), а также среднего арифметического (μ); для сравнения попарно связанных данных применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. При обработке непараметрических данных (частот явлений) рассчитывали критерий сопряженности — хи-квадрат Пирсона (χ^2) и указывали степень свободы (d. f.). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Шестеро больных хорошо перенесли прием ЛФ. В 2 случаях препарат был отменен через 3 месяца ввиду развития у одного пациента рожистого воспаления (которое было успешно купировано антибиотиками) и у другого — тошноты, рвоты и диареи. У 7 пациентов наблюдались нежелательные реакции, не повлекшие за собой отмены препара-

та: рост уровня АлАТ в пределах 2 норм ($n = 3$), обострение герпеса ($n = 1$), подъемы артериального давления ($n = 1$), кашель и усиление одышки ($n = 1$), ночные позывы к мочеиспусканию ($n = 1$). Препарат не повлиял на индекс массы тела: до и после лечения он был повышен у 6 (40,0%) участников исследования.

Количественные показатели спирометрии и артериального давления оставались стабильными (табл.), что свидетельствовало об отсутствии прогрессирования болезни на фоне приема ЛФ.

В ходе исследования сравнивалась эффективность лечения саркоидоза (проценты пациентов с улучшением, ухудшением и отсутствием динамики в состоянии) на этапах до назначения ЛФ и после его применения. Учитывались субъективная оценка пациентами своего состояния по визуально-аналоговой шкале, показатели спирометрии (ФЖЕЛ) и КТ — объем диссеминации и/или размер внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Во всех случаях была выявлена статистически значимая положительная динамика, которая подтверждалась значениями критерия χ^2 Пирсона (рис.).

Таблица / Table

Динамика состояния пациентов при дополнительном применении лефлуномида ($n = 15$)
Changes in the condition of patients with leflunomide addition ($n = 15$)

Параметры	До применения ЛФ	После применения ЛФ	χ^2 (d. f.)	P
Систолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	136 (118–140)	130 (116–140)	—	> 0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	80 (70–87)	80 (79–85)	—	> 0,1
ЧСС, уд/мин, Me (IQR)	83 (78–88)	79 (75–84)	—	> 0,1
ФЖЕЛ, л, Me (IQR), < μ >	3,44 (2,51–3,59), <3,32>	3,06 (2,51–4,05), <3,38>	—	> 0,1
ФЖЕЛ $\geq 80\%$, %	86,7	86,7	—	равная частота
ОФВ ₁ , л, Me (IQR), < μ >	2,69 (1,78–2,93), <2,54>	2,57 (1,85–3,07), <2,53>	—	> 0,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %, Me (IQR)	77,5 (70,0–79,1)	75,2 (67,9–78,9)	—	> 0,1
ПСВ, л/с, Me (IQR)	6,18 (5,39–7,87)	6,12 (4,92–7,97)	—	> 0,1
СОС _{25–75} , л/с, Me (IQR)	2,32 (1,14–2,67)	2,33 (1,41–2,92)	—	> 0,1
АлАТ, %:			1,154 (2)	> 0,1
– норма	93,3	80,0		
– выше нормы	6,7	20,0		
Лейкоциты, %:			—	равная частота
– норма	6,7	6,7		
– лейкоцитоз	93,3	93,3		
Лимфоциты, %:			1,333 (2)	> 0,1
– лимфопения	13,3	6,6		
– норма	86,7	86,7		
– лимфоцитоз	0,0	6,7		
Моноциты, %:			1,325 (2)	> 0,1
– моноцитопения	0,0	6,7		
– норма	80,0	66,7		
– моноцитоз	20,0	26,6		

Примечание. АД — артериальное давление; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ЛФ — лефлуномид; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ — пиковая скорость выдоха; СОС_{25–75} — средняя объемная скорость форсированного экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. BP: Blood pressure; ALT: alanine aminotransferase; LF: leflunomide; FEV₁: forced expiratory volume during first second; PER: peak expiratory flow rate; AFR_{25–75}: average rate of forced expiratory flow rate at 25–75% of FVRC; FVRC: forced vital respiratory capacity; HR: heart rate.

Рисунок наглядно показывает, что наиболее рефрактерным показателем была ФЖЕЛ, при этом именно ее снижение встречалось чаще всего. Но по всем трем критериям положительные ответы — улучшение либо сохранение состояния — после применения ЛФ были получены не менее чем у 80% больных.

Одновременно три критерия оценки улучшились у 2 женщин. Давность наблюдения у обеих составляла 8 лет, а длительность приема ЛФ — 11 и 12 месяцев. Одна пациентка получала ранее пентоксифиллин с витамином Е, вторая — несколько курсов системных ГКС. В обоих случаях функция дыхания была в норме, а прирост ФЖЕЛ составил 530 и 540 мл. Размер наибольшего ВГЛУ уменьшился с 16 до 9 мм и с 15 до 6 мм, у одной из женщин исчезла диссеминация. За исключением подъемов артериального давления у одной пациентки, нежелательных явлений не наблюдалось. Изменений активности печеночных ферментов, лейкопении, лимфоцитопении не было. Кальций крови общий находился в пределах нормы и не менялся. Кальций мочи суточной был измерен у одной из пациенток, и он снизился с 7,70 до 2,86 ммоль/сут.

Все три параметра остались без динамики у одной пациентки, страдавшей саркоидозом 13 лет и получавшей ранее преднизолон и метотрексат, на фоне которых общее состояние и легочная функция ухудшались, а картина КТ не менялась. Пациентов с ухудшением всех трех критериев не было.

В отношении внелегочных проявлений саркоидоза эффект ЛФ был ограниченным. Клинические проявления суставного синдрома исчезли у 3 из 6 пациентов, узловой эритемы — у 1 из 2. У 3 пациентов с саркоидозом кожи изменения остались, но уменьшилась площадь поражения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью продолжения лечения пациентов с хроническим и/или рефрактерным к стартовой терапии саркоидозом являются сохранение качества жизни и устранение угрозы

развития недостаточности органов и систем и летального исхода [6]. В случаях, когда системные стероиды и метотрексат не стабилизировали процесс, стабильность состояния пациента, отсутствие прогрессирования заболевания уже являются признаками благоприятного влияния лечения. В проведенном исследовании ЛФ, назначенный как препарат второй и третьей линии, позволил достичь стабилизации или улучшения состояния у большинства пациентов.

В литературе мы встретили два ретроспективных анализа, схожих по дизайну. В одном из них 32 пациента с хроническим саркоидозом получали ЛФ: 15 человек — вместе с метотрексатом; 17 — в качестве монотерапии. Изолированное применение ЛФ не отличалось по эффективности от комбинированной терапии, а его переносимость была лучше. Это позволило авторам рекомендовать ЛФ в качестве альтернативы метотрексату при его непереносимости больными хроническим саркоидозом [7].

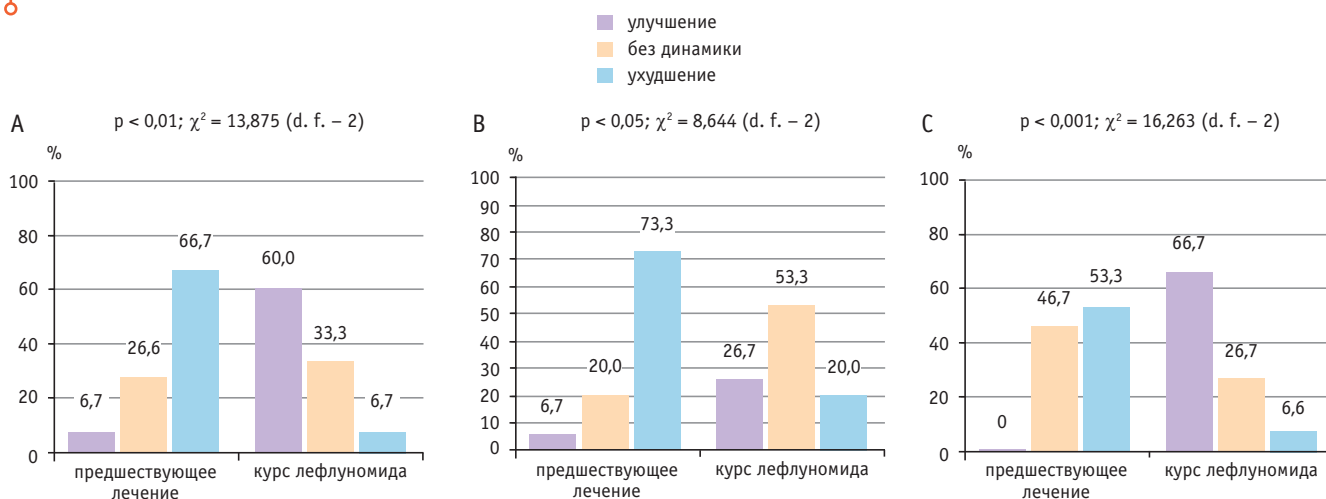
В другой ретроспективный анализ было включено 76 пациентов с прогрессированием заболевания или неэффективностью терапии другими иммуномодуляторами. Авторы отметили, что у больных с тенденцией к снижению ФЖЕЛ переход на ЛФ стабилизировал или улучшал этот показатель. У получавших системные ГКС назначение ЛФ позволяло снизить стероидную нагрузку или отменить гормональный препарат. Эффективность ЛФ в отношении внелегочного поражения в 51% случаев была высокой, а у 32% больных отмечался частичный ответ. Авторы сделали заключение о том, что ЛФ может рассматриваться как монотерапия или в качестве дополнительной терапии в случае прогрессирующего саркоидоза [8].

Поиск альтернативных и более совершенных подходов к лечению саркоидоза продолжается, потребность в новых вариантах его лечения высока. Наряду со стратегией ингибирования цитокинов, участвующих в созревании макрофагов, активации дендритных клеток, а также созревании

Рис. Ответ на лечение саркоидоза перед назначением лефлуномида и после его применения: А — субъективная оценка пациентами своего состояния по визуально-аналоговой шкале; В — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); С — объем диссеминации и/или размер внутригрудных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии, %.

Примечание. Динамику ФЖЕЛ считали статистически значимой при росте либо снижении показателя на 100 мл и более. Fig. Response to sarcoidosis therapy before and after leflunomide therapy: A: subjective judgement by patients of their condition on a visual analogue scale; B: forced vital respiratory capacity (FVRC); C: extent of dissemination and/or the size of intrathoracic nodes on CT scans, %.

Note. Changes in FVRC were statistically significant if the value increased or reduced by NLT 100 mL.



и активации Т-лимфоцитов, изучаются возможности для снижения частоты фибротических исходов [9].

Полученные нами результаты согласуются с международным практическим руководством по лечению саркоидоза, в которое включен ЛФ [3]. К моменту выхода данной статьи Российские клинические рекомендации по саркоидозу одобрены и размещены на сайте Министерства здравоохранения РФ, и они также предполагают применение этого препарата при саркоидозе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goldman C., Judson M.A. Corticosteroid refractory sarcoidosis. *Respir. Med.* 2020; 171: 106081. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106081
2. Perlman D.M., Sudheendra M.T., Furuya Y. et al. Clinical presentation and treatment of high-risk sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(12): 1935–47. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-212CME
3. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(6): 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020
4. Otto-Ślusarczyk D., Graboń W., Mielczarek-Putka M. et al. Teriflunomide — The common drug with underestimated oxygen — Dependent anticancer potential. *Biochem. Biophys. Rep.* 2021; 28: 101141. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101141
5. Визель А.А., Визель И.Ю. Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза. *Туберкулез и болезни легких.* 2019; 97(8): 52–8. [Vizel A.A., Vizel I.Yu. Leflunomide

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный ретроспективный анализ применения лефлуномида при хроническом и/или рефрактерном к начальной терапии саркоидозе показал перспективность его использования в качестве препарата второго или третьего ряда. Необходимо проведение контролируемых исследований, которые более точно определяют показания и противопоказания к его назначению при саркоидозе.

as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019; 97(8): 52–8. (in Russian)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-52-58

6. Baughman R.P., Barriuso R., Beyer K. et al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.* 2018; 4(4): 00141–2018. DOI: 10.1183/23120541.00141-2018
7. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21(1): 43–8. DOI: 10.1007/s11083-004-5178-y
8. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M. et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(5): 1145–50. DOI: 10.1183/09031936.00195010
9. Miedema J.R., Bonella F., Grunewald J. et al. Looking into the future of sarcoidosis: what is next for treatment? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(5): 598–607. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000709

Поступила / Received: 06.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.08.2022

Об авторах / About the authors

Визель Александр Андреевич / Vizel, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>. E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна / Vizel, I.Yu. — д. м. н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6000-3813. <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна / Shakirova, G.R. — ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, врач-пульмонолог ГАУЗ РКБ МЗ РТ. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. <https://orcid.org/0000-0003-3254-5219>. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru