

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf562757>

Способы контроля эффективности применения антикоагулянтов прямого действия при диабетической ретинопатии

И.В. Воробьева^{1, 2}, В.В. Бирюков¹, М.А. Фролов¹, А.М. Фролов¹, У.С. Пляскина¹, С. Шаллах¹, З.М. Нуридинова¹

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация;

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Применение антикоагулянтов является основой лечения многих заболеваний, вызывающих развитие артериальных и венозных тромбозов. Одно из таких заболеваний — диабетическая ретинопатия. До сих пор нет единого мнения, какой способ контроля эффективности данных препаратов наилучший. Именно поэтому ведётся активный поиск специфических биомаркёров, отражающих качество проводимого лечения. С этой целью нами проанализированы научные работы, в которых исследовалось применение антикоагулянтов при лечении диабетической ретинопатии с помощью различных видов лабораторной диагностики.

Анализ научных публикаций выполнен в информационных базах PubMed и eLIBRARY.RU. В обзор включены опубликованные за последние 30 лет работы, содержащие описание основных групп антикоагулянтов и способы лабораторного контроля их применения. Проанализированы обзорные статьи, результаты экспериментальных исследований, монографии, учебные пособия и диссертационные работы.

Общезвестно, что антикоагулянты разделяются на две основные группы — прямые и непрямые. В современной клинической практике применяют главным образом прямые. Для контроля их эффективности в основном используют традиционные методы определения коагулограммы, но всё чаще авторы прибегают к более детальному изучению реологических свойств крови (определение анти-X-активности, агрегационной способности тромбоцитов с использованием индукторов, активности факторов свёртываемости). В то же время перспективным остаётся изучение влияния антикоагулянтов на концентрацию провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови и слёзной жидкости при диабетической ретинопатии.

Единое мнение о том, какие методы исследования наиболее точно отображают влияние антикоагулянтов на систему гемостаза и показатели воспалительной активности при различных заболеваниях, в частности при диабетической ретинопатии, пока не сформировано. Необходимо более детально изучить, какие лабораторные показатели способны изменяться под действием данных препаратов.

Ключевые слова: антикоагулянты; биомаркёры; гемостаз; диабетическая ретинопатия.

Как цитировать

Воробьева И.В., Бирюков В.В., Фролов М.А., Фролов А.М., Пляскина У.С., Шаллах С., Нуридинова З.М. Способы контроля эффективности применения антикоагулянтов прямого действия при диабетической ретинопатии // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 5. С. 399–408. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf562757>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf562757>

Methods for monitoring the effectiveness of direct-acting anticoagulants in diabetic retinopathy

Irina V. Vorobyeva^{1,2}, Vladimir V. Biryukov¹, Mikhail A. Frolov¹, Alexander M. Frolov¹, Ulyana S. Plyaskina¹, Sami Shallah¹, Zarrina M. Nuridinova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Anticoagulants are the basis for the treatment of various diseases that induces the development of arterial and venous thrombosis. One such disease is diabetic retinopathy. However, no consensus has been reached regarding the best way to control the effectiveness of these drugs. Thus, active search is ongoing for specific biomarkers that reflect treatment quality. To this end, this study analyzed scientific papers that presented the results of various laboratory diagnostics aimed at examining the use of anticoagulants in the treatment of diabetic retinopathy.

PubMed and eLIBRARY.RU were searched for legible studies. The review analyzed studies that describe the main groups of anticoagulants and methods of laboratory control of their use and published in the past 30 years. Review articles, results of experimental studies, monographs, study guides, and dissertations were analyzed.

Anticoagulants are divided into direct and indirect. In modern clinical practice, direct ones are mainly used. To control their effectiveness, traditional methods for determining the coagulogram are mainly used; however, increasingly more often, the authors resort to a more detailed study of the rheological properties of the blood, such as determination of anti-X activity, platelet aggregation using inductors, and activity of clotting factors. In addition, determining their effect on the concentration of pro-inflammatory cytokines and growth factors in the blood serum and lacrimal fluid in diabetic retinopathy remains promising. However, no consensus has been established on which research methods most accurately reflect the effect of anticoagulants on the hemostatic system and indicators of inflammatory activity in various diseases, particularly in diabetic retinopathy. Therefore, a detailed analysis of what laboratory parameters can change under the influence of these drugs is necessary.

Keywords: anticoagulants; biomarkers; hemostasis; diabetic retinopathy.

To cite this article

Vorobyeva IV, Biryukov VV, Frolov MA, Frolov AM, Plyaskina US, Shallah S, Nuridinova ZM. Methods for monitoring the effectiveness of direct-acting anticoagulants in diabetic retinopathy. *Russian Medicine*. 2023;29(5):399–408. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf562757>

Received: 20.07.2023

Accepted: 25.08.2023

Published: 22.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты — группа лекарственных средств, обладающих способностью влиять на процессы гемостаза. Данные препараты применяются при угрозе развития артериальных и венозных тромбозов. Поскольку повышенное тромбообразование встречается при многих заболеваниях, антикоагулянты используют в различных областях медицины [1]. Уже длительное время учёные ведут активный поиск наиболее действенных и безопасных антикоагулянтов с удобным режимом дозирования. Главным требованием является возможность эффективного контроля терапии путём определения особых биомаркёров, отражающих качество проводимого лечения [2].

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К)

Выделяют две основные группы антикоагулянтов — прямые и непрямые. К непрямым можно отнести антагонист витамина К варфарин. Данный препарат уже довольно давно является основным лекарственным средством для лечения и профилактики венозных тромбозов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [3]. Однако применение варфарина сопряжено с необходимостью регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО). Помимо этого, диапазон МНО для варфарина крайне мал (2,0–3,0), а на его эффективность могут влиять многие факторы — от диеты до генетических особенностей организма [3]. По данным некоторых исследований, варфарин также способен оказывать влияние на концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке. Так, Н. Shafiq с соавт. [4] установили, что при назначении низких доз варфарина происходит значимое снижение концентрации интерлейкина 6 (IL-6) и циклооксигеназы 2 в крови.

ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Прямые антикоагулянты — гораздо более обширная группа по сравнению с непрямыми. Основным её представителем является Гепарин (и его производные). Главные трудности применения Гепарина — это парентеральный путь введения и необходимость контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [5]. Низкомолекулярные гепарины способны блокировать действие фактора Ха, что может служить биомаркёром их эффективности [1]. Гепариноид сулодексид — относительно новый препарат, способный ощутимо увеличивать АЧТВ и ТВ и снижать уровень фибриногена сыворотки. Не отмечено его влияния на биохимические показатели крови [6]. Кроме того, Гепарин и сулодексид обладают противовоспалительными, антиоксидантными и гиполипидемическими свойствами [7, 8].

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) или новые оральные антикоагулянты (НОАК) — наиболее современные противосвёртывающие препараты. Главным их преимуществом называют отсутствие необходимости в контроле показателей гемостаза. Однако имеются данные, что в результате их применения возрастает риск развития малых кровотечений. Следовательно, назначение ПОАК должно проводиться под динамическим наблюдением [9]. Стандартные тесты контроля коагуляционной активности не могут точно охарактеризовать эффективность ПОАК, но изменяются под их действием [2]. Основные ПОАК: дабигатрана этексилат и мелагатран (ингибиторы тромбина); апиксабан и ривароксабан (ингибиторы фактора Ха) [10–13]. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрированы и рекомендованы для применения в медицинской практике следующие НОАК: дабигатрана этексилат, апиксабан и ривароксабан [14].

Дабигатрана этексилат и мелагатран способны оказывать положительное влияние на течение атеросклероза, что было показано в некоторых экспериментальных исследованиях. Применение ингибиторов тромбина снижало содержание липидов в толще бляшки, а также уменьшало концентрацию воспалительных цитокинов и макрофагов [11, 15]. Тем не менее в настоящее время мелагатран не используется в клинической практике ввиду его высокого отрицательного влияния на печень при длительном применении [16].

В исследовании J.P. Antovic и соавт. [17] установлено, что АЧТВ, МНО и ТВ не могут являться биомаркёрами при приёме дабигатрана этексилата. Авторы определяли концентрацию лекарственного средства в плазме с помощью жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии (LS–MS/MS), благодаря чему выяснили, что даже при высоких дозах препарата показатели коагулограммы не изменялись.

Ривароксабан и апиксабан также снижают концентрацию маркёров воспаления и показателей системы гемостаза, что было показано в исследовании Н. KatoH и соавт. [18]. Спустя 6 мес после курса лечения активность провоспалительных цитокинов снижалась, а показатели коагулограммы значительно возросли по сравнению с началом терапии. Авторы делают вывод, что ингибиторы фактора Ха обладают не только антикоагулянтным, но и противовоспалительным действием.

В другом исследовании изучали роль ривароксабана в процессах ангиогенеза при сахарном диабете. В эксперименте установлено, что ривароксабан стимулировал выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), благодаря чему запускались процессы неоваскуляризации [19].

Ингибиторы фактора Ха также снижают развитие атеросклероза путём уменьшения концентрации липидов

в бляшках и продукции воспалительных молекул (ММР-9, IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [20, 21].

Е. Al-Aieshy с соавт. [22] сравнивали концентрации апискабана и ривароксабана, определённые с помощью LS-MS/MS, с показателями системы гемостаза (антифактор Ха, протромбиновое время (ПВ)-МНО и АЧТВ). Установлено, что анти-Ха-анализ наиболее чувствителен к применению данных препаратов, тогда как ПВ-МНО и АЧТВ изменялись только при их высоких концентрациях [22, 23].

Поскольку стандартные коагуляционные тесты не позволяют качественно и количественно оценить показатели гемостаза при приёме ПОАК, были предприняты попытки использовать принципиально новый метод — тест «Тромбодинамика». В исследовании [24] изучаются такие параметры, как время роста сгустка (V), время задержки роста сгустка (Tlag), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vst), размер сгустка (CS), плотность сгустка (D). Данный тест может являться крайне перспективным способом контроля эффективности применения ПОАК.

ГИРУДИНЫ

Использование гирудинов в современной практике не получило столь широкого распространения по сравнению с остальными антикоагулянтами. Рекомбинатный бивалирудин — зарубежный препарат, применяемый парентерально при острых сердечно-сосудистых событиях [25]. Он является единственным антикоагулянтом, который можно использовать при гепарининдуцированной тромбоцитопении [26]. Лабораторный контроль применения бивалирудина заключается в определении активированного времени свёртывания, которое должно составлять 365 ± 100 с через 5 мин после струйного введения препарата [27].

Существует также препарат из группы гирудинов для приёма внутрь — пиявит (не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств). Возможности применения пиявита распространяются на многие области медицины, однако специфических биомаркёров его эффективности нет.

Некоторыми авторами изучалось влияние пиявита на различные показатели системы гемостаза при беременности. Так, Ю.С. Казеннова в работе [28] исследовала концентрацию фибриногена, АЧТВ, агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом, протромбиновый индекс и тромбозластографию при синдроме задержки развития плода. Пиявит оказывал значимое положительное влияние на все эти показатели. Ю.А. Пискунова [29] выявила существенное снижение гиперагрегации, индуцированной адреналином, аденозиндифосфатом и коллагеном, а также уменьшение концентрации продуктов деградации фибриногена и фибрина под действием пиявита.

В исследовании Е.В. Михайловой и соавт. [30] установлено, что пиявит положительно влияет на показатели липидного обмена, снижает гиперкоагуляцию крови и улучшает её фибринолитическую активность. Тромбопластино- и тромбинообразование, время коагуляции, общее время свёртывания, АЧТВ, протромбиновое время и время лизиса сгустка значимо увеличивались под влиянием пиявита, а концентрация фибриногена уменьшалась. Таким образом, авторы делают вывод, что пиявит можно рекомендовать для назначения в составе комплексной терапии при лечении сахарного диабета.

А.Р. Гилязова и А.Н. Самойлов [31] определили, что при диабетической ретинопатии (ДР) на фоне применения пиявита улучшались показатели гликозилированного гемоглобина, протромбинового индекса и снижалось время свёртывания. Уменьшалась также концентрация атерогенных липопротеинов низкой плотности и повышалась — липопротеинов высокой плотности.

БИОМАРКЁРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Общеизвестно, что сахарный диабет характеризуется развитием метаболических нарушений, гиперхолестеринемией и дисбалансом системы гемостаза [32, 33]. Вследствие этого страдают сосуды микроциркуляторного русла, в том числе сетчатки, что приводит к развитию грозного осложнения — ДР [34]. На фоне данного заболевания резко повышаются одни показатели коагулограммы (протромбиновый индекс, концентрация фибриногена) и понижаются другие (МНО, ТВ, АЧТВ). Кроме того, существуют достоверные данные о существенном увеличении активности фактора фон Виллебранда, антитромбина III, фактора VIII и протеина С. При проведении теста индуцированной агрегации тромбоцитов также выявляется высокая предрасположенность к тромбообразованию [35]. Нарушение кровотока в ретинальных сосудах приводит к появлению сосудистых аномалий в виде микроаневризм; шунтов, идущих в обход ишемизированных зон; неоваскуляризации. Кроме того, нарушение целостности сосудистых стенок обуславливает появление диабетического макулярного отёка [36, 37]. При офтальмоскопии зона отёка определяется наличием кольца «твёрдых» экссудатов, представляющих собой отложения белков и липидов, вышедших из капилляров сетчатки [38, 39]. Для более точной оценки этих изменений используют специальные методы исследования: флуоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию, в том числе в режиме ангиографии. Немаловажен и тот факт, что при ДР в тканях сетчатки наблюдаются признаки хронического воспаления с высвобождением специфических провоспалительных медиаторов [40–46].

Исходя из вышесказанного, следует отметить, что в лечении ДР важную роль играют препараты, назначаемые

для коррекции липидного статуса, в частности фенофибрат [44]. Кроме него, поскольку наблюдаются нарушения в свёртывающей системе крови, назначаются антикоагулянты, так как они способны нормализовывать гемостазиограмму и содержание специфических маркёров гиперкоагуляции, что в свою очередь приводит к уменьшению количества описанных изменений и, как следствие, снижению риска стойкой утраты зрительных функций [47]. Так, в национальном руководстве «Офтальмология» для терапии ДР рекомендуют зарубежный препарат сулодексид (Вессел Дуэ Ф), который можно принимать внутрь или в виде внутримышечных инъекций [48]. В приказе Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отёке» в качестве антикоагулянтной терапии также рекомендуют применение сулодексид¹.

Ввиду развития хронического воспалительного процесса в микроциркуляторном русле и ишемии в тканях сетчатки важными маркёрами поражения ретинальных сосудов при диабете служат провоспалительные цитокины (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17) и VEGF во внутренних средах глаза (стекловидное тело, внутриглазная жидкость) с помощью иммуноферментного анализа. Для снижения инвазивности исследования было предложено использовать более доступные среды — слёзную жидкость и сыворотку крови [49]. Однако необходимо учитывать, что довольно трудно выявить роль отдельных молекул в развитии ДР, так как они обладают большим количеством патогенетических эффектов, способных перекрывать друг друга [50].

Поскольку в лечении ДР применяют антикоагулянты, возникает ещё большая необходимость в контроле реологических свойств крови при данном заболевании. С этой целью можно использовать различные показатели в зависимости от типа принимаемых препаратов. Так, для варфарина основным является контроль МНО [3], для гепарина и его производных — АЧТВ [5, 6]. ПОАК главным образом воздействуют на активность фактора Ха и на основные показатели нового теста «Тромбодинамика», но в то же время могут изменять и показатели стандартных методов определения коагуляционной активности [10, 11, 22–24]. Гирудины оказывают влияние на коагулограмму в целом, на анти-Ха-активность и агрегацию тромбоцитов [27–31]. Кроме того, многие антикоагулянты имеют свойство снижать концентрацию провоспалительных цитокинов, факторов роста и конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, что может быть перспективным направлением для определения данных маркёров и в слёзной жидкости [4, 18–21].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что пациентам с ДР в зависимости от принимаемых препаратов необходимы контроль коагулограммы, активности фактора Ха и агрегации тромбоцитов как основных биомаркёров нарушения баланса гемостаза. Кроме того, определение в слезе интерлейкинов (IL-6, IL-8), VEGF и метаболитов NO (eNOS) может дать более широкое представление о патогенезе этого грозного осложнения диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ответить на вопрос, какие показатели (биомаркёры) являются важными в оценке контроля эффективности применения антикоагулянтов для лечения диабетической ретинопатии, сложно. В зависимости от используемого лекарственного средства применяют различные тесты. При стационарной терапии используют гепарины, для которых важен контроль активированного частичного тромбопластинового времени. В домашних условиях наиболее популярным препаратом является варфарин, соответственно необходим контроль международного нормализованного отношения, в том числе с использованием специальных переносных тест-систем. При приёме прямых оральных антикоагулянтов можно использовать анализы на активность фактора Ха и стандартную коагулограмму. Гирудины же, по результатам многих исследований, оказывают положительное влияние на индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Помимо изучения реологических свойств крови при применении антикоагулянтов для лечения диабетической ретинопатии перспективно определение в слёзной жидкости конечных стабильных метаболитов оксида азота (eNOS), факторов роста новообразованных сосудов (VEGF) и индукторов воспалительной активности (IL-6, IL-8). Перечисленные методы исследования помогут выявить биомаркёры, необходимые для более тонкой диагностики поражений микроциркуляторного русла при сахарном диабете, в том числе и в сосудах сетчатки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И.В. Воробьева — концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; В.В. Бирюков — сбор и обработка материала, обзор литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи; М.А. Фролов — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи; А.М. Фролов — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отёке». Режим доступа: <https://base.garant.ru/70344052/>

частей статьи; У.С. Пляскина — сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи; С. Шаллах — сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи; З.М. Нуридинова — сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нетесин Е.С., Кузнецов С.М., Голуб И.Е. Клинико-лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007. Т. 70, № 3. С. 109–113.
2. Миронова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., и др. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов // Атеротромбоз. 2022. Т. 12, № 1. С. 20–28. doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28
3. Антонович Й., Кондратьева Т.Б. Методы контроля терапии прямыми оральными антикоагулянтами: состояние проблемы // Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 2. С. 101–105. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-2-101-105
4. Shafiq H., Rashid A., Majeed A. Effects of different warfarin doses on IL-6 and COX-2 levels // Pakistan Armed Forces Medical Journal. 2016. Vol. 66, N 5. P. 673–675.
5. Smythe M.A., Priziola J., Dobesh P.P., et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism // J Thromb Thrombolysis. 2016. Vol. 41, N 1. P. 165–186. doi: 10.1007/s11239-015-1315-2
6. Остапенко Т.В., Клименко Н.Ю., Остапенко О.В., и др. Сулодексид в коррекции функции эндотелия и показателей гемостаза у пациентов с постковидным синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № S2. С. 59–60.
7. Wang P., Chi L., Zhang Z., et al. Heparin: an old drug for new clinical applications // Carbohydr Polym. 2022. Vol. 295. P. 119818. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119818
8. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis // Adv Ther. 2021. Vol. 38, N 3. P. 1483–1513. doi: 10.1007/s12325-021-01620-1
9. Злобина Д.С., Королева Л.Ю., Ковалева Г.В., Злобин М.В. Эффективность и безопасность длительной терапии прямыми оральными антикоагулянтами при тромбозах легочной артерии в реальной клинической практике // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 3. С. 5–18. doi: 10.21685/2072-3032-2019-3-1

Authors' contribution. I.V. Vorobyeva — the concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; V.V. Biryukov — the collection and processing of material, literature review, writing and editing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article; M.A. Frolov — the concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article; A.M. Frolov — the concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article; U.S. Plyaskina — the collection and processing of material, responsibility for the integrity of all parts of the article; S. Shallah — the collection and processing of material, responsibility for the integrity of all parts of the article; Z.M. Nuridinova — the collection and processing of material, responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

10. Виноградова А.Д., Малыгин А.С., Демидова М.А. Антикоагулянты в клинической практике: обзор литературы // Верхневолжский медицинский журнал. 2020. Т. 19, № 4. С. 27–31.
11. Bea F., Kreuzer J., Preusch M., et al. Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006. Vol. 26, N 12. P. 2787–2792. doi: 10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad
12. Моисеев С.В. Прямые оральные антикоагулянты в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // Клиническая фармакология и терапия. 2021. Т. 30, № 3. С. 57–66. doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-57-66
13. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина // Медицина. 2019. Т. 7, № 4. С. 1–11. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11
14. Вишневецкий В.И., Панина Ю.Н. Современные аспекты лечения пациентов с фибрилляцией предсердий новыми пероральными антикоагулянтами // Актуальные проблемы медицины. 2020. Т. 43, № 1. С. 65–72. doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-1-65-72
15. Kadoglou N.P., Moustardas P., Katsimpoulas M., et al. The beneficial effects of a direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, on the development and stability of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice: dabigatran etexilate and atherosclerosis // Cardiovasc Drugs Ther. 2012. Vol. 26, N 5. P. 367–374. doi: 10.1007/s10557-012-6411-3
16. Testa L., Bhindi R., Agostoni P., et al. The direct thrombin inhibitor ximelagatran/melagatran: a systematic review on clinical applications and an evidence based assessment of risk benefit profile // Expert Opin Drug Saf. 2007. Vol. 6, N 4. P. 397–406. doi: 10.1517/14740338.6.4.397
17. Antovic J.P., Skeppholm M., Eintrei J., et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma // Eur J Clin Pharmacol. 2013. Vol. 69, N 11. P. 1875–1881. doi: 10.1007/s00228-013-1550-4

18. Kato H., Nozue T., Michishita I. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation // *Heart Vessels*. 2017. Vol. 32, N 9. P. 1130–1136. doi: 10.1007/s00380-017-0962-y
19. Wu T.C., Chan J.S., Lee C.Y., et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, improves neovascularization in the ischemic hindlimb of streptozotocin-induced diabetic mice // *Cardiovasc Diabetol*. 2015. Vol. 14. P. 81. doi: 10.1186/s12933-015-0243-y
20. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 242, N 2. P. 639–646. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023
21. Zhou Q., Bea F., Preusch M., et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban // *Mediators Inflamm*. 2011. Vol. 2011. P. 432080. doi: 10.1155/2011/432080
22. Al-Aieshy F., Malmström R.E., Antovic J., et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation // *Eur J Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 72, N 6. P. 671–679. doi: 10.1007/s00228-016-2060-y
23. Skeppholm M., Al-Aieshy F., Berndtsson M., et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation // *Thromb Res*. 2015. Vol. 136, N 1. P. 148–153. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.030
24. Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., и др. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022. Т. 18, № 5. С. 544–552. doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-07
25. Laine M., Lemesle G., Dabry T., et al. Bivalirudin during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes // *Expert Opin Pharmacother*. 2019. Vol. 20, N 3. P. 295–304. doi: 10.1080/14656566.2018.1551361
26. Sun Z., Lan X., Li S., et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis // *Int J Hematol*. 2017. Vol. 106, N 4. P. 476–483. doi: 10.1007/s12185-017-2271-8
27. Аверков О.В. Теоретическое обоснование и практические аспекты использования бивалирудина при чрескожных внутрикоронарных вмешательствах у больных с острым коронарным синдромом // *Российский кардиологический журнал*. 2012. Т. 17, № 3. С. 102–112.
28. Казеннова Ю.С. Оптимизация диагностики и способы коррекции задержки развития плода : дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. Режим доступа: <http://www.piyavit.ru/index.php?vm=20.view.126>
29. Пискунова Ю.А. Принципы гиродофармакотерапии для профилактики и лечения синдрома потери плода и гестоза у беременных с тромбофилией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. Режим доступа: <https://vivaldi.nlr.ru/bd000016531/details>
30. Михайлова Е.В., Чиркова Л.Д., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Применение пиявита при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. 1999. № 2. С. 26–27.
31. Гилязова А.Р., Самойлов А.Н. Изучение влияния препарата «пиявит» на систему гемостаза у больных диабетической ретинопатией // *Казанский медицинский журнал*. 2011. Т. 92, № 4. С. 516–519.
32. Cai X., Hu D., Pan C., et al. The risk factors of glycemic control, blood pressure control, lipid control in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. A nationwide prospective cohort study // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 7709. doi: 10.1038/s41598-019-44169-4
33. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification Schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, N 2. P. 179–186. doi: 10.2337/dc15-1585
34. Иванова Н.В., Ярошева Н.А. Дисбаланс в системе гемостаза и эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической ретинопатией // *Офтальмологический журнал*. 2008. № 3. С. 33–38.
35. Шелковникова Т.В., Шишлянникова Н.Ю., Вавин Г.В., и др. Изменения в системе гемостаза у пациентов с диабетической ретинопатией // *Медицинский алфавит*. 2014. Т. 1, № 2. С. 32–34.
36. Leley S.P., Ciulla T.A., Bhatwadekar A.D. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment // *Clin Interv Aging*. 2021. Vol. 16. P. 1367–1378. doi: 10.2147/CIA.S297494
37. Heng L.Z., Comyn O., Peto T., et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments // *Diabet Med*. 2013. Vol. 30, N 6. P. 640–650. doi: 10.1111/dme.12089
38. Мамедов Т.Х., Наркевич А.Н. Распознавание признаков диабетической ретинопатии с применением классификационных математических моделей // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. Т. 28, № 2. С. 107–110. doi: 10.24412/1609-2163-2021-2-107-110
39. Nguyen T.T., Wang J.J., Sharrett A.R., et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, N 3. P. 544–549. doi: 10.2337/dc07-1528
40. Cai S., Liu T.Y.A. Fluorescein angiography in diagnosis and treatment of diabetic retinopathy // *Curr Diab Rep*. 2021. Vol. 21, N 9. P. 30. doi: 10.1007/s11892-021-01398-0
41. Ashraf M., Sampani K., AbdelAl O., et al. Disparity of microaneurysm count between ultrawide field colour imaging and ultrawide field fluorescein angiography in eyes with diabetic retinopathy // *Br J Ophthalmol*. 2020. Vol. 104, N 12. P. 1762–1767. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315807
42. Khalid H., Schwartz R., Nicholson L., et al. Widefield optical coherence tomography angiography for early detection and objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy // *Br J Ophthalmol*. 2021. Vol. 105, N 1. P. 118–123. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315365
43. Virgili G., Menchini F., Casazza G., et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. N 1. P. CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub3

44. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F., et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // *Ophthalmologica*. 2017. Vol. 237, N 4. P. 185–222. doi: 10.1159/000458539
45. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review // *Int Ophthalmol*. 2019. Vol. 39, N 10. P. 2413–2433. doi: 10.1007/s10792-018-1034-8
46. Suci V., Suci C.I., Nicoara S.D. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema // *J Diabetes Res*. 2020. Vol. 2020. P. 6655021. doi: 10.1155/2020/6655021
47. Юрова О.В., Турова Е.А., Морозова Н.Е., и др. Комплексный подход при вторичной профилактике и терапии непролиферативной диабетической ретинопатии // *Офтальмология*. 2011. Т. 8, № 3. С. 9–12.
48. *Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание* / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, и др. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 736 с.
49. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матющенко А.Г. Роль биомаркеров нейродегенерации при диабетической ретинопатии // *Вестник офтальмологии*. 2021. Т. 137, № 5-2. С. 314–322. doi: 10.17116/oftalma2021137052314
50. Ярилин А.А. *Иммунология: учебник*. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.

REFERENCES

1. Netesin ES, Kuznetsov SM, Golub IE. Clinical-laboratory control of anticoagulant therapy. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2007;70(3):109–113. (In Russ).
2. Mironova AI, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, et al. Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):20–28. (In Russ). doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28
3. Antovic J, Kondratieva TB. Methods to monitor the therapy oral anticoagulants: the current problems. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2018;96(2):101–105. (In Russ). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-2-101-105
4. Shafiq H, Rashid A, Majeed A. Effects of different warfarin doses on IL-6 and COX-2 levels. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2016;66(5):673–675.
5. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1): 165–186. doi: 10.1007/s11239-015-1315-2
6. Ostapenko TV, Klimenko NJu, Ostapenko OV, i dr. Sulodeksid v korrekcii funkcii jendotelija i pokazatelej gemostaza u pacientov s postkovidnym sindromom. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(S2):59–60. (In Russ).
7. Wang P, Chi L, Zhang Z, et al. Heparin: an old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym*. 2022;295:119818. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119818
8. Bignamini AA, Chebil A, Gambaro G, Matuška J. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2021;38(3):1483–1513. doi: 10.1007/s12325-021-01620-1
9. Zlobina DS, Koroleva LYu, Kovaleva GV, Zlobin MV. Efficiency and safety of the long-term therapy with direct oral anticoagulants at thromboembolism of the pulmonary artery in real clinical practice. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2019;(3): 5–18. (In Russ). doi: 10.21685/2072-3032-2019-3-1
10. Vinogradova AD, Malygin AS, Demidova MA. Anticoagulants in medical practice: literature review. *Volga Medical Journal*. 2020;19(4):27–31. (In Russ).
11. Bea F, Kreuzer J, Preusch M, et al. Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2787–2792. doi: 10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad
12. Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2021;30(3):57–66. (In Russ). doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-57-66
13. Bel'diev SN, Egorova IV, Platonov DJu. Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: beers criteria and evidence-based medicine. *Medicina*. 2019;7(4):1–11. (In Russ). doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11
14. Vishnevskij VI, Panina JuN. Modern aspects of treatment of patients with atrial fibrillation with new oral anticoagulants. *Challenges in Modern Medicine*. 2020;43(1):65–72. (In Russ). doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-1-65-72
15. Kadoglou NP, Moustardas P, Katsimpoulas M, et al. The beneficial effects of a direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, on the development and stability of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice: dabigatran etexilate and atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(5):367–374. doi: 10.1007/s10557-012-6411-3
16. Testa L, Bhindi R, Agostoni P, et al. The direct thrombin inhibitor ximelagatran/melagatran: a systematic review on clinical applications and an evidence based assessment of risk benefit profile. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):397–406. doi: 10.1517/14740338.6.4.397
17. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(11):1875–1881. doi: 10.1007/s00228-013-1550-4
18. Katoh H, Nozue T, Michishita I. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2017;32(9):1130–1136. doi: 10.1007/s00380-017-0962-y
19. Wu TC, Chan JS, Lee CY, et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, improves neovascularization in the ischemic hindlimb of streptozotocin-induced diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14:81. doi: 10.1186/s12933-015-0243-y
20. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2015; 242(2):639–646. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023

21. Zhou Q, Bea F, Preusch M, et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:432080. doi: 10.1155/2011/432080
22. Al-Aieshy F, Malmström RE, Antovic J, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(6):671–679. doi: 10.1007/s00228-016-2060-y
23. Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2015;136(1):148–153. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.030
24. Gebekova ZA, Ivanov II, Asambayeva A, et al. Thrombodynamics test in assessing the risk of thrombus formation in patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):544–552. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-07
25. Laine M, Lemesle G, Dabry T, et al. Bivalirudin during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):295–304. doi: 10.1080/14656566.2018.1551361
26. Sun Z, Lan X, Li S, et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol.* 2017;106(4):476–483. doi: 10.1007/s12185-017-2271-8
27. Averkov OV. bivalirudin and percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: theory and practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;17(3):102–112. (In Russ).
28. Kazennova JuS. *Optimizacija diagnostiki i sposoby korrekcii zaderzhki razvitiya ploda* [dissertation]. Novosibirsk; 2006. Available from: <http://www.piyavit.ru/index.php?vm=20.view.126> (In Russ).
29. Piskunova JuA. *Principy girudofarmakoterapii dlja profilaktiki i lechenija sindroma poteri ploda i gestoza u beremennyh s trombofiliej* [dissertation]. Moscow; 2005. Available from: <https://vivaldi.nlr.ru/bd000016531/details> (In Russ).
30. Mihajlova EV, Chirkova LD, Balabolkin MI, Klebanova EM. Primenenie pijavita pri saharanom diabete. *Diabetes Mellitus.* 1999;(2):26–27. (In Russ).
31. Gilyazova AR, Samoilo AN. The study of the effect of the drug "piyavit" on the hemostatic system in patients with diabetic retinopathy. *Kazan Medical Journal.* 2011;92(4):516–519. (In Russ).
32. Cai X, Hu D, Pan C, et al. The risk factors of glycemic control, blood pressure control, lipid control in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. A nationwide prospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):7709. doi: 10.1038/s41598-019-44169-4
33. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification Schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179–186. doi: 10.2337/dc15-1585
34. Ivanova NV, Jarosheva NA. Disbalans v sisteme gemostaza i jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh s diabeticheskoj retinopatiej. *Journal of Ophthalmology.* 2008;(3):33–38. (In Russ).
35. Shelkovnikova TV, Shishljannikova NJu, Vavin GV, i dr. Izmeneniya v sisteme gemostaza u pacientov s diabeticheskoj retinopatiej. *Medical Alphabet.* 2014;1(2):32–34. (In Russ).
36. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1367–1378. doi: 10.2147/CIA.S297494
37. Heng LZ, Comyn O, Peto T, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med.* 2013;30(6):640–650. doi: 10.1111/dme.12089
38. Mamedov TH, Narkevich AN. Detection of the signs of diabetic retinopathy using classification mathematical models. *Journal of New Medical Technologies.* 2021;28(2):107–110. (In Russ). doi: 10.24412/1609-2163-2021-2-107-110
39. Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2008;31(3):544–549. doi: 10.2337/dc07-1528
40. Cai S, Liu TYA. Fluorescein angiography in diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2021;21(9):30. doi: 10.1007/s11892-021-01398-0
41. Ashraf M, Sampani K, AbdelAl O, et al. Disparity of microaneurysm count between ultrawide field colour imaging and ultrawide field fluorescein angiography in eyes with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(12):1762–1767. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315807
42. Khalid H, Schwartz R, Nicholson L, et al. Widefield optical coherence tomography angiography for early detection and objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(1):118–123. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315365
43. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub3
44. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539
45. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2019;39(10):2413–2433. doi: 10.1007/s10792-018-1034-8
46. Suci CI, Suci VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6655021. doi: 10.1155/2020/6655021
47. Yurova OV, Turova EA, Morozova NE, et al. Treatment and secondary prophylaxis integrated approach at non-proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2011;8(3):9–12. (In Russ).
48. Avetisov SJe, Egorov EA, Moshetova LK, et al, editors. *Oftal'mologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie.* Moscow: GJeOTAR-Media; 2014. 736 p. (In Russ).
49. Filippov VM, Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Matyushchenko AG. The role of neurodegeneration biomarkers in the management of patients with diabetic retinopathy. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2021;137(5-2):314–322. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma2021137052314
50. Jarilin AA. *Immunologija.* Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Бирюков Владимир Васильевич**, аспирант;
адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10;
ORCID: 0000-0002-4130-6511;
eLibrary SPIN: 4523-5303;
e-mail: Vladusmirgerb@gmail.com

Воробьева Ирина Витальевна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-2707-8417;
eLibrary SPIN: 1693-3019;
e-mail: irina.docent2000@mail.ru

Фролов Михаил Александрович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-9833-6236;
eLibrary SPIN: 1697-6960;
e-mail: frolovma@rambler.ru

Фролов Александр Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0003-0988-1361;
eLibrary SPIN: 6338-9946;
e-mail: Frolov_sasha@rambler.ru

Пляскина Ульяна Сергеевна, аспирант;
ORCID: 0000-0002-9483-1571;
eLibrary SPIN: 3004-8545;
e-mail: plyaskina.ulyana@yandex.ru

Шаллах Сами, аспирант;
ORCID: 0000-0003-3576-293X;
eLibrary SPIN: 5213-1262;
e-mail: samishallah@hotmail.com

Нуридинова Заррина Мамудалиевна, ординатор;
ORCID: 0009-0002-6852-9296;
e-mail: 1052212610@rudn.ru

AUTHORS' INFO

* **Vladimir V. Biryukov**, graduate student;
address: 10 Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4130-6511;
eLibrary SPIN: 4523-5303;
e-mail: Vladusmirgerb@gmail.com

Irina V. Vorobyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-2707-8417;
eLibrary SPIN: 1693-3019;
e-mail: irina.docent2000@mail.ru

Mikhail A. Frolov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-9833-6236;
eLibrary SPIN: 1697-6960;
e-mail: frolovma@rambler.ru

Alexander M. Frolov, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0003-0988-1361;
eLibrary SPIN: 6338-9946;
e-mail: Frolov_sasha@rambler.ru

Ulyana S. Plyaskina, graduate student;
ORCID: 0000-0002-9483-1571;
eLibrary SPIN: 3004-8545;
e-mail: plyaskina.ulyana@yandex.ru

Sami Shallah, graduate student;
ORCID: 0000-0003-3576-293X;
eLibrary SPIN: 5213-1262;
e-mail: samishallah@hotmail.com

Zarrina M. Nuridinova, resident;
ORCID: 0009-0002-6852-9296;
e-mail: 1052212610@rudn.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author