

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.273.53:616.94-022.7

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-142-146

## ВЛИЯНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

*А.А. Спасов, А.Ф. Кучерявенко, В.С. Сиротенко, К.А. Гайдукова, Г.М. Усков*

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

**Автор, ответственный за переписку:** Аида Фатиховна Кучерявенко, aidakucheryavenko@yandex.ru

**Аннотация.** Воспалительная реакция, возникающая у больных сепсисом, всегда взаимосвязана с системой коагуляции и приводит к развитию гиперкоагуляционных изменений в организме. Поэтому в данном исследовании проводилось изучение влияния прямых оральных антикоагулянтов дабигатрана этексилата и апиксабана на систему гемостаза без и в условиях системной воспалительной реакции. Гиперцитокинемию создавали внутривенным введением липополисахарида в хвостовую вену крысы. Оценку антикоагулянтной активности исследуемых препаратов проводили по их влиянию на параметры коагулограммы крови крыс. Дабигатрана этексилат проявил выраженное антитромбиновое действие, увеличивая показатель тромбинового времени в 10,5 раза относительно контроля на интактных животных. В условиях гиперцитокинемии данная активность возрастала в 12,8 раза. Апиксабан не вызывал изменения тромбинового времени, однако увеличивал показатель протромбинового времени как на интактных животных, так и животных с системной воспалительной реакцией в 7 и 8,6 раза соответственно. Таким образом, усиление антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата и апиксабана в условиях гиперцитокинемии указывает на возможное наличие у них противовоспалительной активности.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, тромбин, липополисахарид, гиперцитокинемия

**Финансирование:** Работа выполнена за счёт средств гранта «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально значимых заболеваний» (Соглашение о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации, г. Москва, 1 октября 2020 г. № 075-15-2020-777).

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## EFFECT OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS ON THE HEMOSTASIS SYSTEM IN BACTERIAL SEPSIS

*A.A. Spasov, A.F. Kucheryavenko, V.S. Sirotenko, K.A. Gaidukova, G.M. Uskov*

*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

**Corresponding author:** Aida F. Kucheryavenko, aidakucheryavenko@yandex.ru

**Abstract.** The inflammatory reaction that arises in patients with sepsis is interconnected with the coagulation system and leads to the development of hypercoagulable changes in the body. Therefore, in this study, we studied the effect of direct oral anticoagulants dabigatran etexilate and apixaban on the hemostasis system without and under conditions of a systemic inflammatory response. Hypercytokinemia was created by intravenous administration of lipopolysaccharide into the tail vein of a rat. The anticoagulant activity of the studied drugs was assessed by their effect on the parameters of the rat blood coagulogram. Dabigatran etexilate showed a pronounced antithrombin effect, increasing the thrombin time by 10.5 times relative to the control in intact animals. Under conditions of hypercytokinemia, this activity increased by 12.8 times. Apixaban did not cause changes in thrombin time, but it increased the prothrombin time index both in intact animals and animals with a systemic inflammatory response by 7 and 8.6 times, respectively. Thus, an increase in the anticoagulant effect of dabigatran etexilate and apixaban under conditions of hypercytokinemia indicates that they may have anti-inflammatory activity.

**Keywords:** anticoagulants, thrombin, lipopolysaccharide, hypercytokinemia

**Funding:** This research was funded by Grant according to the Agreement No. 075-15-2020-777. October 1, 2020. on the provision of grants from the federal budget in the form of subsidies in accordance with paragraph 4 of Article 78.1 of the Budget Code of the Russian Federation, Moscow.

Частым осложнением протекания вирусных и бактериальных заболеваний является гиперцитокинемия, связанная с выраженной реакцией иммунной системы,

характеризуемой быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками

различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов [1]. Данное состояние вызывает повреждение эндотелия легочных сосудов и нарушение всех его защитных функций, так как снижается выделение оксида азота и  $PGI_2$ , которые подавляют активацию и адгезию лейкоцитов. Генерация тромбина приводит к образованию фибрина, активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток через PAR-1 рецепторы, что вызывает увеличение фактора фон Виллебранда (VWF), усиливает воспаление, вызывая активацию Р-селектина, активирует лейкоциты и гладкие мышцы эндотелия, что приводит к развитию цитокинового шторма [2, 3]. Следовательно, системная дисфункция эндотелия и коагулопатия при вирусных и бактериальных инфекциях ассоциированы с повышением риска летального исхода [4, 5]. Необходимо отметить, что одним из схожих с цитокиновым штормом патологических состояний является сепсис, патофизиология которого сложна и сопровождается внутрисосудистой коагуляцией, вызванной иммунным ответом организма хозяина [6]. В норме это так называемая иммунокоагуляция, которая является частью врожденного иммунитета и может служить первой линией защиты от инфекции. Кроме того, доклиническими и клиническими исследованиями подтверждена патологическая роль инициатора внешнего пути – тканевого фактора в возникновении эндотоксемии [7, 8]. В экспериментах было показано, что экзогенный липополисахарид (ЛПС) через толл-подобный рецептор 4 (TLR4 – Toll-like receptor) вызывает высвобождение и экспрессию тканевого фактора на поверхности клеток и приводит к септической смерти мышей [9, 10].

Следовательно, биологические мишени, которые используются для фармакотерапии септических состояний, можно рассматривать и как варианты для борьбы с цитокиновым штормом и внутрисосудистой коагуляцией. Именно поэтому использование соединений с антикоагулянтным эффектом для терапии цитокинового шторма представляется актуальным в современной эпидемиологической обстановке.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния прямых оральных антикоагулянтов на систему гемостаза без и в условиях гиперцитокинемии.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 35 белых беспородных крысах-самцах массой 250–270 г, полученных из питомника ООО «НИЦБМТ» (г. Москва) и содержащихся в условиях вивария (температура 22–24 °С, относительная влажность воздуха 40–50 %) с естественным световым режимом на стандартной диете

(ГОСТ Р 50258-92) при соблюдении правил лабораторной практики проведения доклинических исследований в РФ (ГОСТ З 51000.3-96 и 1000.4-96), а также правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Эксперименты были одобрены региональным исследовательским Этическим комитетом Волгоградской области (справка № 2021/056 от 15.06.2021 г.).

Данное исследование выполнено в соответствии с требованиями действующего «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. Миронова А.Н., 2012 г.) [11].

Для достижения поставленной цели были сформированы группы опытных и контрольных крыс. В качестве объектов исследования были изучены прямые оральные антикоагулянты дабигатрана этексилат (Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко., Германия) и апиксабан (Бристол-Майерс Сквибб Мэньюфэкчуринг Компани, Пуэрто-Рико), которые вводились однократно внутривенно при помощи атравматичного гастрального зонда в дозах, эквивалентных дозам для человека с учетом межвидового коэффициента пересчета. Эти дозы для дабигатрана этексилата составили 12 мг/кг; для апиксабана – 0,4 мг/кг.

Гиперцитокинемия создавалась внутривенным введением липополисахарида (ЛПС, *E. coli* O111:B4, Sigma, США) в дозе 2 мг/кг [12] в хвостовую вену крысы. ЛПС вводили через время достижения референсными препаратами максимальной концентрации в крови. Для дабигатрана этексилата оно составило 2 часа, для апиксабана – 3 часа. Забор крови для исследования осуществляли через 4 часа после введения ЛПС.

Влияние референсных препаратов и новых соединений на показатели коагулограммы крови крыс определяли хронометрически, на гемокоагулометре «SOLAR» (Белоруссия) с использованием наборов реактивов производства («Технология-стандарт», Россия), методиками, которые основаны на автоматическом определении клоттингового времени (время свертывания). Для калибровки прибора и проведения тестов использовалась нормальная калибровочная плазма. Кровь для исследования забирали из брюшной аорты крыс, которых предварительно наркотизировали (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно). Для стабилизации крови использовали 3,8%-й водный раствор цитрата натрия (рН 6,0) в соотношении 9:1. Все коагуляционные анализы проводились на бедной тромбоцитами плазме крыс, которую получали путем центрифугирования богатой тромбоцитами плазмы при 3000 об./мин в течение 15 мин [13]. Препараты изучали в концентрации 100 мкМ. Оценка антикоагулянтной активности

проводили по их влиянию на параметры коагулограммы крови крыс: активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ), тромбиновое и протромбиновое время (ТВ и ПТВ соответственно).

Для всех данных применяли описательную статистику с использованием подходящих критериев, которые представлены в итоговых таблицах. Вариационно-статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия one-way ANOVA с поправкой Бонферрони при помощи программы GraphPad Prism 8.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение воздействия референсных препаратов на коагуляционные характеристики крови интактных крыс *in vivo* представлено в табл. 1.

Так, в контроле показатель АЧТВ составил 38,3 с. При этом препараты дабигатрана этексилат и аписабан в исследуемых дозах достоверно удлиняли данный показатель в 3,6 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Тромбиновое время в крови крыс в контроле составило 57,7 с. Препарат дабигатрана этексилат оказал выраженное антиромбиновое действие, увеличивая данный показатель в 10,5 раз ( $p < 0,05$ ). При этом аписабан не изменял данный показатель.

Показатель протромбинового времени в группе контрольных животных составил 28,1 с. Дабигатрана этексилат не оказывал влияния на данный параметр. Препарат аписабан достоверно увеличивал протромбиновое время до 198,6 с ( $p < 0,05$ ), что в 7 раз превышает контрольные значения.

Таблица 1

Влияние прямых антикоагулянтов дабигатрана этексилата на показатели коагулограммы крыс при однократном внутривенном введении ( $M \pm m$ ) ( $n = 5$ )

Тестируемый образец	Доза, мг/кг	Параметры коагулограммы		
		АЧТВ, с	ТВ, с	ПТВ, с
Контроль – интактные животные	–	38,3 ± 1,7	57,7 ± 3,8	28,1 ± 1,4
Дабигатрана этексилат	2,0 <sup>1</sup>	137,53 ± 2,79*	603,9 ± 18,2*	31,20 ± 1,17
Аписабан	0,4 <sup>1</sup>	49,8 ± 1,2*	61,3 ± 2,9	198,6 ± 4,8*

<sup>1</sup>Доза, полученная путем перерасчета с использованием межвидового коэффициента;

\*данные достоверны относительно контроля, критерий one-way ANOVA ( $p < 0,05$ ).

В условиях гиперцитокинемии контрольный показатель АЧТВ составил 18,4 с, что в 2,1 раза меньше по сравнению с данным параметром у интактных животных. При этом дабигатрана этексилат и аписабан также статистически значимо увеличивали данный параметр в 2,2 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При системной воспалительной реакции показатель тромбинового времени уменьшался в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой интактных крыс, что свидетельствует об активации коагуляционного

звена гемостаза. Препарат дабигатрана этексилат пролонгировал данный параметр в 12,8 раза ( $p < 0,05$ ). При этом аписабан не оказывал влияния на тромбиновое время (табл. 2).

Протромбиновое время в группе контрольных животных статистически значимо не изменялось относительно данного параметра у интактных крыс. Дабигатрана этексилат не влиял на данный параметр, а аписабан пролонгировал протромбиновое время в 8,6 раза относительно контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние прямых антикоагулянтов дабигатрана этексилата на показатели коагулограммы крыс в условиях гиперцитокинемии при однократном внутривенном введении ( $M \pm m$ ) ( $n = 5$ )

Тестируемый образец	Доза, мг/кг	Параметры коагулограммы		
		АЧТВ, с	ТВ, с	ПТВ, с
Контроль – интактные животные	–	38,3 ± 1,7	57,7 ± 3,8	28,1 ± 1,4
Контроль – введение ЛПС	–	18,4 ± 0,8 <sup>#</sup>	44,1 ± 1,7 <sup>#</sup>	21,2 ± 1,3
Дабигатрана этексилат	12,0 <sup>1</sup>	41,0 ± 2,0*	566,1 ± 45,5*	31,1 ± 1,0
Аписабан	0,4 <sup>1</sup>	23,9 ± 2,5	46,2 ± 2,5	185,6 ± 4,7*

<sup>1</sup>Доза, полученная путем перерасчета с использованием межвидового коэффициента;

\*данные достоверны относительно контроля с ЛПС, критерий ANOVA ( $p < 0,05$ );

<sup>#</sup>данные достоверны относительно интактного контроля.

Воспалительная реакция, возникающая у больных сепсисом, всегда взаимосвязана с системой коагуляции и приводит к развитию гиперкоагуляционных изменений в организме. Эндотелий сосудов совместно с макрофагами, моноцитами и нейтрофилами играет не только важную роль в борьбе с инфекцией, но и сам может вызывать повреждения посредством выброса цитокинов, приводя, таким образом, к органной дисфункции. Активация моноцитов или макрофагов ткани связана с ЛПС клеточной стенки микроорганизмов, что приводит к выбросу медиаторов воспаления и коагуляции [14]. Выброс медиаторов приводит к дополнительному повреждению эндотелия и стимулированию работы моноцитов. Эти аутокринные и паракринные пути создают положительную петлю обратной связи, приводящую к увеличенному выбросу макрофагами и клетками эндотелия тканевого фактора, прокоагулянта и проадгезивного фактора эндотелиальной стенки [15].

Среди средств для предотвращения тромбозов при данной патологии лидирующее место занимают антикоагулянты [16]. В связи с этим было изучено влияние новых оральных антикоагулянтов на параметры коагуляционного гемостаза крыс без и в условиях системной воспалительной реакции. В результате было показано, что препарат дабигатрана этексилат на интактных животных оказывает выраженное анти-тромбиновое действие, что подтверждает механизм его антикоагулянтного действия, а именно ингибирование IIa фактора (тромбин). В условиях гиперцитокинемии активность данного препарата увеличивается в 1,2 раза, что свидетельствует о его возможном влиянии на другие патогенетические механизмы иммунокоагуляции. Препарат аписабан, являясь ингибитором Ха фактора, также в условиях системной воспалительной реакции увеличивает свою активность, пролонгируя протромбиновое время.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, усиление антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата и аписабана в условиях системной воспалительной реакции указывает на возможное наличие у них противовоспалительной активности. Следовательно, новые оральные антикоагулянты могут внести существенный вклад, влияя на патогенетические звенья иммунокоагуляции и тем самым снижая риск развития тромбозов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia / J.P. Wong, S. Viswanathan, M. Wang [et al.] // *Future Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 9(2). P. 169–178. doi:10.4155/fmc-2016-0181.
2. Mitchell W.B. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury // *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020. No. 35. P. 20–24.

3. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383 (23). P. 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.

4. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J.F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18(7). P. 1743–1746. doi:10.1111/jth.14869.

5. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruij, N.J.M. van der Meer [et al.] // *Thromb. Res.* 2020. No. 191. P. 148–150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.

6. Behrens E.M., Koretzky G. A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era // *Arthritis & Rheumatology*. 2017. Vol. 69 (6). P. 1135–1143. doi:10.1002/art.40071.

7. Role of tissue factor and protease activated receptors in a mouse model of endotoxemia / R. Pawlinski [et al.] // *Blood*. 2004. No. 103. P. 1342–1347.

8. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis / C. Wu [et al.] // *Immunity*. 2019. No. 50. P. 1401–1411.

9. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure / X. Yang [et al.] // *Immunity*. 2019. No. 51. P. 983–996

10. TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis / H. Zhang [et al.] // *Cell Host Microbe*. 2020. No. 27. P. 556–570.

11. Методические рекомендации по изучению лекарственных средств, влияющих на гемостаз / В.А. Макаров, А.А. Спасов, М.Б. Плотников [и др.] // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России*. М., 2012. С. 453–479.

12. Prolonged Neuroinflammation after Lipopolysaccharide Exposure in Aged Rats / H. QunFu, T. Yang, W. Xiao [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9(8). P. 106331.

13. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Метод графической регистрации агрегации тромбоцитов и изменения ее при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 1971. № 8. С. 459–461.

14. Aird W.C. Targeting the endothelium in sepsis and multi-organ dysfunction // *Sci. Med. (Phila)*. 2003. Vol. 9. P. 108–119.

15. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 138–150.

16. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18 (05). P. 1094–1099.

## REFERENCES

1. Wong J.P., Viswanathan S., Wang M. et al. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Medicinal Chemistry*. 2017;9(2):169–178. doi:10.4155/fmc-2016-0181.
2. Mitchell W.B. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020;35:20–24.
3. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.
4. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1743–1746. doi:10.1111/jth.14869.

5. Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 2020;191:148–150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041.

6. Behrens E.M., Koretzky G. A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis & Rheumatology.* 2017;69(6):1135–1143. doi:10.1002/art.40071.

7. Pawlinski R. et al. Role of tissue factor and protease activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood.* 2004;103:1342–1347.

8. Wu C. et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity.* 2019;50:1401–1411.

9. Yang X. et al. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity.* 2019;51:983–996.

10. Zhang H. et al. TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis. *Cell Host Microbe.* 2020;27:556–570.

11. Makarov V.A., Spasov A.A., Plotnikov M.B. and other Methodical recommendations for the study of drugs that affect

hemostasis. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv FGBU "NTSESMP" Minzdravsotsrazvitiya Rossii = Guidelines for conducting preclinical drug trials of the Federal State Budgetary Institution "NTSESMP" of the Ministry of Health and Social Development of Russia.* Moscow; 2012:453–479. (In Russ.).

12. QunFu H., Yang T., Xiao W. et al. Prolonged Neuroinflammation after Lipopolysaccharide Exposure in Aged Rats. *PLoS One.* 2014;9(8):106331.

13. Lyusov V.A., Belousov Yu.B. Method of graphic registration of platelet aggregation and its changes in coronary heart disease. *Kardiologiya = Cardiology.* 1971;8:459–461. (In Russ.).

14. Aird W.C. Targeting the endothelium in sepsis and multiorgan dysfunction. *Sci. Med. (Phila).* 2003;9:108–119.

15. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:138–150.

16. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(05):1094–1099.

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

##### Информация об авторах

**Александр Алексеевич Спасов** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

**Аида Фатиховна Кучерявенко** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1406-6919>

**Виктор Сергеевич Сиротенко** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, [sirotenko.viktor@yandex.ru](mailto:sirotenko.viktor@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2249-020X>

**Ксения Андреевна Гайдукова** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, [ksenijagaidukva@rambler.ru](mailto:ksenijagaidukva@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4376-6332>

**Георгий Михайлович Усков** – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, [pyshok34@gmail.com](mailto:pyshok34@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3244-7256>

Статья поступила в редакцию 01.02.2022; одобрена после рецензирования 18.02.2022; принята к публикации 23.02.2022.

#### The authors declare no conflicts of interests.

##### Information about the authors

**Alexander A. Spasov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

**Aida F. Kucheryavenko** – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics of VolgSMU, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1406-6919>

**Viktor S. Sirotenko** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [sirotenko.viktor@yandex.ru](mailto:sirotenko.viktor@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2249-020X>

**Ksenia A. Gaidukova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [ksenijagaidukva@rambler.ru](mailto:ksenijagaidukva@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4376-6332>

**Georgiy M. Uskov** – Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics of VolgSMU, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [pyshok34@gmail.com](mailto:pyshok34@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3244-7256>

The article was submitted 01.02.2022; approved after reviewing 18.02.2022; accepted for publication 23.02.2022.