

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

И.В. Горнчаровская, А.К. Евсеев, Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, А.С. Богданова, А.К. Шабанов, С.С. Петриков

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Сепсис — критическое состояние, вызванное патологическим иммунным ответом на инфекцию, в результате которого возникает полиорганная недостаточность. В патогенезе сепсиса и особенно септического шока большое значение уделяется эндотелиальному маркеру сосудистой регуляции — оксиду азота (NO). При септическом шоке нарушение регуляции тонуса сосудов играет ключевую роль в развитии гипотонии. Именно поэтому контроль уровня оксида азота и его стабильных метаболитов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, является весьма важной задачей. **Цель исследования** — изучить возможности электрохимического определения нитрита в сыворотке крови пациентов в критическом состоянии. **Методы.** Уровень стабильных метаболитов оксида азота электрохимически исследован с помощью композитного электрода и спектрофотометрически с помощью реактива Грисса в сыворотке крови практически здоровых добровольцев ($n=20$) и пациентов с диагнозом сепсиса ($n=25$). **Результаты.** Данные в группах здоровых людей и пациентов с сепсисом достоверно различаются ($p < 0,00001$) как при измерении электрохимическим, так и спектрофотометрическим методом. Медиана отклика тока у здоровых людей составила 0,41 мкА (0,33; 0,55), а суммарное содержание метаболитов оксида азота (NOx) — 26,8 мкмоль/л (20,8; 31,0), в то время как у пациентов с сепсисом — 0,79 мкА (0,61; 1,28) и 38,89 мкмоль/л (29,64; 57,45) соответственно. Другими словами, отклик тока, эквивалентный уровню нитрита, как и концентрация NOx в сыворотке крови, оказались значительно выше у пациентов с сепсисом, чем у практически здоровых людей. Выявлена отрицательная корреляция между данными, полученными указанными методами для практически здоровых людей ($r=-0,696$, $p=0,0007$). **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности амперометрического метода с применением композитного электрода для определения нитрита в сыворотке крови.

Ключевые слова: амперометрия; метаболиты оксида азота; сепсис; спектрофотометрия.

Для цитирования: Горнчаровская И.В., Евсеев А.К., Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Богданова А.С., Шабанов А.К., Петриков С.С. Электрохимическое определение уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая практика*. 2023;14(1):6–11. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract202788>

Поступила 08.02.2023

Принята 04.03.2023

Опубликована 31.03.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Патогенез сепсиса сложен и представлен патогенетическими звеньями, затрагивающими практически все органно-функциональные системы организма, тем более когда речь идет о наиболее тяжелой форме генерализованной инфекции — септическом шоке, который сопровождается высокой смертностью пациентов [1, 2]. Главная мишень при сепсисиндуцированных нарушениях — эндотелий сосудов. В результате повреждения эндотелия развивается эндотелиальная дисфункция, одним из проявлений которой является чрезмерное об-

разование оксида азота. Увеличение содержания в организме оксида азота приводит к резкой вазодилатации и повышению проницаемости капилляров, что является причиной развития гиповолемии, а в дальнейшем гипотензии и гипоперфузии органов [3, 4]. Кроме того, оксид азота способен взаимодействовать с супероксид-радикалом, который также появляется при воспалительной реакции, с образованием пероксинитрита, оказывающего цитотоксическое действие [5]. Совокупность всех указанных событий способствует развитию полиорганной недостаточности.

ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS OF THE LEVELS OF NITRIC OXIDE METABOLITES IN THE BLOOD SERUM

I.V. Goroncharovskaya, A.K. Evseev, E.V. Klychnikova, E.V. Tazina, A.S. Bogdanova, A.K. Shabanov, S.S. Petrikov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Background: Sepsis is a serious clinical condition caused by a dysregulated immune response to infection resulting in multiple organ failure. In the pathogenesis of sepsis, especially that of septic shock, great importance is given to the endothelial marker of vascular regulation, nitric oxide (NO). In septic shock, dysregulation of the vascular tone plays a key role in the development of hypotension. Therefore, the control of the level of nitric oxide and its stable metabolites in critically ill patients is a very important task. **Aim:** the aim of this study was to evaluate the potential of the electrochemical nitrite detection in the patients' blood serum. **Methods:** The levels of nitric oxide stable metabolites in the blood serum of healthy individuals ($n=20$) and septic patients ($n=25$) were studied by the electrochemical method using a composite electrode and by the spectrophotometric method using the Griess reagent. **Results:** The data in the groups of healthy people and patients with sepsis differ significantly ($p < 0.00001$) both when measured using electrochemical and spectrophotometric methods. The median value of the current response in healthy people was $0.41 \mu\text{A}$ (0.33; 0.55), and the total content of nitric oxide metabolites (NOx) was $26.8 \mu\text{mol/L}$ (20.8; 31.0), while in patients with sepsis, these values were $0.79 \mu\text{A}$ (0.61; 1.28) and $38.89 \mu\text{mol/L}$ (29.64; 57.45), respectively. A negative correlation was found between the data obtained for practically healthy persons ($r=-0.696$, $p=0.0007$). **Conclusion:** The obtained results allow us to conclude that the nitrite measurement in the blood serum by amperometry using a composite electrode is promising as a diagnostic technique.

Keywords: amperometry; nitric oxide metabolites; sepsis; spectrophotometry.

For citation: Goroncharovskaya IV, Evseev AK, Klychnikova EV, Tazina EV, Bogdanova AS, Shabanov AK, Petrikov SS. Electrochemical Measurements of the Levels of Nitric Oxide Metabolites in the Blood Serum. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(1):6–11. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract202788>

Submitted 08.02.2023

Revised 04.03.2023

Published 31.03.2023

Исследования уровня оксида азота и его стабильных метаболитов в плазме крови лиц в критическом состоянии показали, что данный параметр коррелирует с тяжестью состояния пациентов, оцененной с помощью шкал SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) и APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [6–8]. При сравнении случаев сепсиса с благоприятным и летальным исходом выявлено, что уровень метаболитов оксида азота был выше у пациентов с летальным исходом [9–11].

Таким образом, контроль уровня оксида азота и его стабильных метаболитов необходим при мониторинге пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Уровень оксида азота может быть оценен как путем непосредственного его определения, так и через содержание его стабильных метаболитов — нитрита и нитрата (NOx) [12]. Однако прямое определение оксида азота не получило распро-

странения для измерений в биологических средах, поскольку молекула газа обладает коротким временем жизни. В клинической практике для определения метаболитов оксида азота используется спектрофотометрический метод с применением реактива Грисса [12]. Поскольку метод Грисса направлен на определение нитрит-ионов, то необходимо предварительное восстановление нитрат-ионов, что делает анализ более трудоемким и длительным. Именно поэтому разработка альтернативных методов определения метаболитов оксида азота до сих пор остается актуальной.

Так, в качестве альтернативы для определения нитрита могут выступать электрохимические методы анализа, поскольку они не требуют дополнительных реагентов, дорогостоящего оборудования, обладают хорошей чувствительностью и скоростью проведения измерений. Предварительные исследования возможностей композитного пастового электрода на основе многослойных углерод-

ных нанотрубок, покрытых полиметиленовым голубым для электрохимического определения нитрита в водных и биологических средах [13], показали, что данный композитный электрод может быть пригоден для измерений в биологических средах пациентов.

Цель исследования — изучить возможности электрохимического определения нитрита в сыворотке крови пациентов в критическом состоянии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Пилотное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» любого пола и возраста (старше 18 лет) с диагностированным согласно критериям международных рекомендаций по лечению сепсиса и септического шока (Surviving Sepsis Campaign, SSC; 2016) сепсисом с нарушением тканевой перфузии и развитием полиорганной недостаточности.

Критерии включения в группу сравнения: практически здоровые доноры-добровольцы любого пола старше 18 лет.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с февраля по апрель 2022 года.

Описание медицинского вмешательства

В качестве объекта исследования использовали сыворотку крови практически здоровых добровольцев и пациентов, полученную из цельной крови путем центрифугирования при 1500 g в течение 10 мин в центрифуге Allegra X-15R (Beckman Coulter, США). Исследование у пациентов проводили на 7–10-е сутки с момента их поступления в стационар.

Подготовка рабочего электрода. Рабочий композитный электрод был изготовлен путем нанесения на поверхность стеклоуглеродного электрода диаметром 3 мм суспензии многостенных углеродных нанотрубок (ООО «Глобал СО», Россия) в 1% растворе додецилсульфата натрия (5 мг/мл) объемом 1 мкл. После высыхания растворителя проводили электрохимическую полимериза-

цию метиленового голубого согласно методике, описанной в работе [13]. После синтеза электрод тщательно промывали дистиллированной водой.

Методика определения стабильных метаболитов оксида азота. Уровень нитрита в сыворотке крови определяли с помощью амперометрического метода. Фиксировали отклик тока при величине потенциала поляризации +810 мВ в момент добавления 0,5 мл сыворотки крови к 9,5 мл натрий-фосфатного буферного раствора (pH 7,4) при постоянном перемешивании. В измерениях в качестве электрода сравнения использовали насыщенный Ag/AgCl электрод, а в роли вспомогательного электрода — сетку из платинированного титана.

Суммарное содержание метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови определяли с помощью спектрофотометрического метода с использованием реактива Грисса [14].

Этическая экспертиза

Данное исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013 г.) и Правилам клинической практики в Российской Федерации (от 19.06.2003 № 266). На проведение данного исследования получено согласие этического комитета ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы и процентилей (25% и 75%). Для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Для исследования возможностей применения композитного электрода с целью оценки содержания нитрита в биологических средах обследованы две группы лиц. Первую группу, контрольную, составили 20 практически здоровых доноров, из них 11 мужчин и 9 женщин, медиана возраста

37 (31; 43,5) лет. Вторая группа — 25 пациентов с диагнозом сепсиса, находящихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, из них 17 мужчин и 8 женщин. Медиана возраста 59 (46; 64) лет. Медианный балл тяжести состояния пациентов по шкале SOFA составил 8,5 (5,75; 12). Причиной развития сепсиса явились распространенный фибринозно-гнойный перитонит, острый гнойный медиастинит, гнойные осложнения у больных с тяжелой сочетанной травмой, тяжелый острый панкреатит в фазе гнойно-септических осложнений.

Основные результаты исследования

Поскольку ранее нами было показано [13] с помощью вольтамперометрического метода, что окисление в плазме крови с добавлением нитрита протекает при тех же потенциалах, что и в водных растворах, то разность значений тока до и после введения образца сыворотки при потенциале +810 мВ можно отнести к процессу окисления нитрита. На рис. 1 приведены хроноамперограммы, снятые в растворе натрий-фосфатного буфера с добавлением сыворотки крови практически здорового донора (см. рис. 1, кривая 1) и пациента с диагнозом сепсиса (см. рис. 1, кривая 2), при этом установлены значительные отличия у здоровых людей и пациентов с воспалительной реакцией.

Аналитический отклик, наблюдаемый при добавлении сыворотки крови пациента, заметно выше, чем у практически здорового донора. Это можно объяснить тем, что при синдроме системной воспалительной реакции отмечается гиперпродукция оксида азота, что, следовательно, приводит к значительному росту уровня нитрита в организме [15].

Данные, полученные с помощью амперометрического и спектрофотометрического методов, достоверно различаются ($p < 0,00001$) в группе здоровых людей и пациентов с сепсисом: отклик тока, эквивалентный уровню нитрита, как и концентрация NOx в сыворотке крови пациентов с сепсисом, оказались выше, чем у практически здоровых людей (табл. 1).

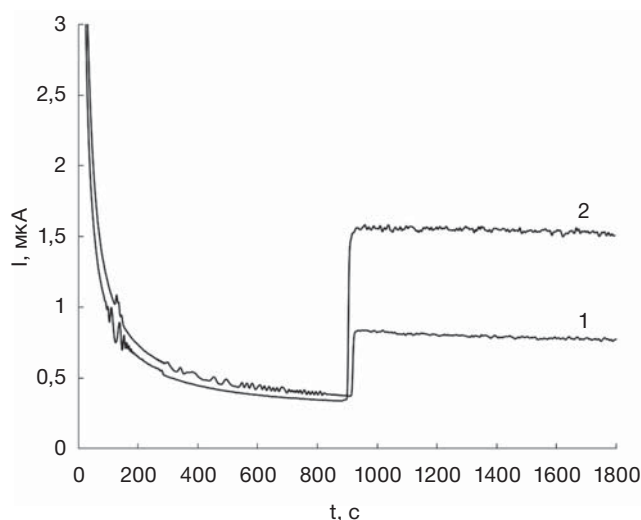


Рис. 1. Хроноамперограммы композитного электрода при добавлении к раствору натрий-фосфатного буфера (pH 7,4) сыворотки донора (1) и сыворотки пациента с сепсисом (2).

Fig. 1. Chronoamperograms of a composite electrode when the blood serum of a donor (1) and of a septic patient (2) are added to a solution of sodium phosphate buffered saline (pH 7.4).

Выявлена также отрицательная корреляция между данными, полученными двумя методами измерения для практически здоровых людей: коэффициент корреляции Спирмена (r) составил $-0,696$, $p=0,0007$. Обратный характер зависимости тока окисления нитрита в сыворотке крови от суммарного содержания метаболитов оксида азота (NOx), измеренного спектрофотометрическим методом, вероятно, может быть обусловлен изменением соотношения в сыворотке крови $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$. Так, например, в исследованиях [16, 17] показано, что при стимулировании или подавлении активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS синтазы) происходило существенное изменение уровня NO_2^- , в то время как показатели NOx и NO_3^- оставались практически неизменными. Можно предположить, что данное соотношение варьирует и при изменении активности индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS синтазы).

Таблица 1 / Table 1

Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Levels of nitric oxide stable metabolites in the blood serum

Показатель	Доноры, n=20	Пациенты с сепсисом, n=25	p
ΔI , мкА	0,41 (0,33; 0,55)	0,79 (0,61; 1,28)	0,000002
NOx, мкмоль/л	26,8 (20,8; 31,0)	38,89 (29,64; 57,45)	0,00793

ОБСУЖДЕНИЕ

Преимуществом электрохимического определения метаболитов оксида азота является более быстрый анализ по сравнению со спектрофотометрическим методом, который требует предварительного восстановления всех форм метаболитов оксида азота до нитрита [12]. В качестве восстановителя используют гранулы кадмия [10], либо конверсию проводят с помощью нитратредуктазы [7]. В случае применения кадмия время инкубации пробы составляет несколько часов, что делает анализ недостаточно экспрессным, а в случае нитратредуктазы — присутствует вероятность влияния ферментов на течение реакции Грисса.

Несмотря на преимущества электрохимического метода, в литературе описано применение подобных композитных электродов только для определения нитрита в водных растворах [18, 19], однако отсутствуют данные об аналогичных измерениях в биологических средах.

Научно-практической перспективой является более детальное исследование на большей выборке как практически здоровых людей, так и пациентов с различными патологическими состояниями с целью установления взаимосвязи между показателями, полученными электрохимическим и спектрофотометрическим методами.

Представленное исследование позволило выявить диагностические возможности электрохимического метода определения нитрита в биологических средах в качестве экспресс-анализа состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амперометрический метод может быть применен для определения нитрита в сыворотке крови. Дальнейшие исследования в направлении электрохимического анализа для оценки уровня стабильных метаболитов оксида азота являются весьма перспективными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. *И.В. Горончаровская* — анализ литературы, написание статьи, набор данных; *А.К. Евсеев* — анализ и интерпретация данных, написание статьи, разработка концепции; *Е.В. Клычникова* — разработка концепции, написание статьи, анализ и интерпретация данных; *Е.В. Тазина* — набор данных, написание статьи; *А.С. Богданова* — лабораторная диагностика, набор данных, написа-

ние статьи; *А.К. Шабанов* — анализ данных, редактирование рукописи; *С.С. Петриков* — разработка концепции, обсуждение результатов. 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).

Authors' contribution. *I.V. Goroncharovskaya* — literature analysis, manuscript writing, data collection; *A.K. Evseev* — data analysis and interpretation, manuscript writing, conceptualization; *E.V. Klychnikova* — conceptualization, manuscript writing, data analysis and interpretation; *E.V. Tazina* — data collection, manuscript writing; *A.S. Bogdanova* — data collection, laboratory analysis; *A.K. Shabanov* — data analysis, manuscript editing; *S.S. Petrikov* — conceptualization, results analysis. The 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.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585
3. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11(2):150–160.
4. Loughran PA, Lei Z, Xu L, et al. Nitric oxide in sepsis and hemorrhagic shock: Beneficial or detrimental? In: Ignarro L.G., ed. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York; 2017. P. 289–300.
5. Yadav S, Verma T, Pathak S, Nandi D. Understanding the roles of nitric oxide during sepsis, an inflammatory disorder. In: Morbidelli L., ed. *Therapeutic application of nitric oxide in cancer and inflammatory disorders*. New York; 2019. P. 243–276.
6. Kothari N, Bogra J, Kohli M, et al. Role of active nitrogen molecules in progression of septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(3):307–315. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02607.x

7. Ho JT, Chapman MJ, O'Connor S, et al. Characteristics of plasma NOx levels in severe sepsis: High interindividual variability and correlation with illness severity, but lack of correlation with cortisol levels. *Clin Endocrinol.* 2010;73(3): 413–420. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03817.x
8. Mitaka C, Hirata Y, Yokoyama K, et al. Relationships of circulating nitrite/nitrate levels to severity and multiple organ dysfunction syndrome in systemic inflammatory response syndrome. *Shock.* 2003;19(4):305–309. doi: 10.1097/00024382-200304000-00002
9. Lorente L, Gómez-Bernal F, Martín MM, et al. High serum nitrates levels in non-survivor COVID-19 patients. *Med Intensiva.* 2022;46(3):132–139. doi: 10.1016/j.medine.2020.10.007
10. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Рей С.И., и др. Оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных с сепсисом // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2016. № 2. С. 25–30. [Klychnikova EV, Tazina EV, Rei SI, et al. Evaluation of prognostic significance for biochemical markers of oxidative stress, endogenous intoxication and vascular regulation in the development of unfavorable outcomes in patients with sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2016;(2):25–30. (In Russ).]
11. Yu MH, Chen MH, Han F. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis. *Int Immunopharmacol.* 2018;62:287–292. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.024
12. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(5):645–657. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.026
13. Крюков А.Ю., Беспрозванная Р., Горончаровская И.В., и др. Возможности использования композитного электрода на основе углеродных нанотрубок для определения нитрита в водных и биологических средах // *Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология.* 2021. Т. 64, № 7. С. 21–26. [Kryukov AYu, Bezprozvannaya R, Goroncharovskaya IV, et al. Possibilities of using composite electrode based on carbon nanotubes for determination of nitrite in aqueous and biological media. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Khimiya khimicheskaya tekhnologiya.* 2021;64(7):21–26. (In Russ).] doi: 10.6060/ivkkt.20216406.6381
14. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрата/нитрита (NOx) в сыворотке крови // *Биомедицинская химия.* 2004. Т. 50, № 1. С. 79–85. [Golikov PP, Nikolayeva NYu. Method of the measurement of nitrite/nitrate (NOx) in serum. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2004;50(1):79–85. (In Russ).]
15. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. Москва: Медпрактика-М, 2004. 179 с. [Golikov PP. Nitric oxide in the clinic of urgent diseases. Moscow: Medpraktika-M; 2004. 179 p. (In Russ).]
16. Lauer T, Preik M, Rassaf T, et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(22):12814–12819. doi: 10.1073/pnas.221381098
17. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(7):790–796. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00406-4
18. Dai J, Deng D, Yuan Y, et al. Amperometric nitrite sensor based on a glassy carbon electrode modified with multi-walled carbon nanotubes and poly (toluidine blue). *Microchimica Acta.* 2016;183(5):1553–1561. doi: 10.1007/s00604-016-1773-z
19. Xu GR, Xu G, Xu ML, et al. Amperometric determination of nitrite at poly(methylene blue)-modified glassy carbon electrode. *Bull Korean Chem Soc.* 2012;33(2):415–419. doi: 10.5012/bkcs.2012.33.2.415

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Горончаровская Ирина Викторовна, к.х.н.;
адрес: Россия, 129090, Москва,
Большая Сухареvская пл., д. 3;
е-mail: goririna22@gmail.com; eLibrary SPIN: 3526-6514;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0113-306X>

Соавторы:

Евсеев Анатолий Константинович, д.х.н.;
е-mail: anatolevseev@gmail.com; eLibrary SPIN: 1380-7224;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0832-3272>

Клычникова Елена Валерьевна, к.м.н.;
е-mail: klychnikovaev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6311-6795;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

Тазина Елизавета Владимировна, к.фарм.н.;
е-mail: TazinaEV@sklif.mos.ru; eLibrary SPIN: 1994-3086;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-1228>

Богданова Алина Сергеевна;
е-mail: BogdanovaAS@sklif.mos.ru;
eLibrary SPIN: 8908-1035;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-8493>

Шабанов Аслан Курбанович, д.м.н., доцент;
е-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru;
eLibrary SPIN: 8501-3735;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н.,
чл.-корр. РАН;
е-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Irina V. Goroncharovskaya, PhD;
address: 3 Bolshaya Sukharevskaya square,
129090 Moscow, Russia;
е-mail: goririna22@gmail.com; eLibrary SPIN: 3526-6514;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0113-306X>

Co-authors:

Anatoly K. Evseev, Dr. Sci (Chem.), PhD;
е-mail: anatolevseev@gmail.com; eLibrary SPIN: 1380-7224;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0832-3272>

Elena V. Klychnikova, MD, PhD;
е-mail: klychnikovaev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6311-6795;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

Elizaveta V. Tazina, PhD;
е-mail: TazinaEV@sklif.mos.ru; eLibrary SPIN: 1994-3086;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-1228>

Alina S. Bogdanova;
е-mail: BogdanovaAS@sklif.mos.ru;
eLibrary SPIN: 8908-1035;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-8493>

Aslan K. Shabanov, MD, PhD, Assistant Professor;
е-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru;
eLibrary SPIN: 8501-3735;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>

Sergey S. Petrikov, MD, PhD, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences;
е-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>