




# Антикоагулянты в современной практике врача

В.Б. Калиберденко, А.А. Горлов, С.А. Долженко, Э.Р. Загидуллина , В.В. Таран, Т.С. Пронькина, В.С. Бетер, Н.А. Алексашкина

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

m.igarasi@yandex.ru

## Аннотация

На протяжении долгого времени антагонисты витамина К, такие как варфарин, оставались единственным доступным средством антикоагулянтной терапии, применяемой в профилактических и лечебных целях. Из-за высокой частоты кровотечений, а также узкого терапевтического индекса препарата и необходимости частого мониторинга возникло желание создать более безопасные антикоагулянты без строгого мониторинга показателей коагулограммы. Было разработано несколько новых антикоагулянтов, включая прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха, предназначенные для воздействия на различные точки каскада коагуляции. При лечении пожилых пациентов особенно важно учитывать точки приложения действующего вещества, возможные побочные действия, последствия передозировки препаратов и их совместимость с другими лекарственными средствами.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, коагулограмма, гепарин, варфарин, тромбоз, витамин К.


**Для цитирования:** Калиберденко В.Б., Горлов А.А., Долженко С.А., Загидуллина Э.Р., Таран В.В., Пронькина Т.С., Бетер В.С., Алексашкина Н.А. Антикоагулянты в современной практике врача. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (1): 55–59.

DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00754

## Anticoagulants in modern medical practice

Vitaly B. Kaliberdenko, Alexander A. Gorlov, Stanislav A. Dolzhenko, Emiliya R. Zagidullina , Victoria V. Taran, Tatyana S. Pronkina, Victoria S. Beter, Natalia A. Aleksashkina

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

m.igarasi@yandex.ru

## Abstract

For a long time, vitamin K antagonists such as warfarin remained the only available means of anticoagulant therapy used for preventive and curative purposes. Due to the high frequency of bleeding, as well as the narrow therapeutic index of the drug and the need for frequent monitoring, there was a desire to create safer anticoagulants without strict monitoring of coagulogram parameters. Several new anticoagulants have been developed, including direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors, designed to target various points in the coagulation cascade. For the treatment of elderly patients, it is especially important to take into account the points of application of the active substance, possible side effects, the consequences of drug overdose and their compatibility with other drugs.

**Keywords:** anticoagulants, coagulogram, heparin, warfarin, thrombosis, vitamin K.

**For citation:** Kaliberdenko V.B., Gorlov A.A., Dolzhenko S.A., Zagidullina E.R., Taran V.V., Pronkina T.S., Beter V.S., Aleksashkina N.A. Anticoagulants in modern medical practice. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (1): 55–59 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00754

## Введение

Человеческий организм поддерживает постоянный баланс между процессами образования и разрушения тромбов. Это равновесие обеспечивается сложным взаимодействием тромбоцитов и сосудистого эндотелия, а также каскадом коагуляции и фибринолитической системой. Каскад коагуляции включает в себя взаимодействие двух путей: контактной активации (ранее известный как внутренний путь) и пути тканевого фактора (ранее называвшийся внешним путем). Несмотря на кажущуюся независимость, эти два пути приводят к преобразованию фактора X в Ха, что запускает общий путь. Этот общий путь отвечает за превращение протромбина в тромбин, который в свою очередь способствует образованию фибрина и рестаблизации агрегированных тромбоцитов, что приводит к формированию устойчивого сгустка [1, 2].

Долгое время антагонисты витамина К (АВК), включая варфарин, были единственными антикоагулянтами, которые широко применялись в клинической практике. Было подсчитано, что более 65 тыс. пациен-

тов ежегодно проходят лечение в отделениях неотложной помощи США по поводу кровотечения, связанного с варфарином; особого внимания требуют пациенты старших возрастных категорий [3]. Из-за высокой частоты кровотечений, а также узкого терапевтического индекса препарата и необходимости частого мониторинга возникло желание создать более безопасные антикоагулянты без строгого мониторинга показателей коагулограммы. Разработано несколько новых антикоагулянтов, включая прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха, которые нацелены на различные этапы каскада коагуляции [4, 5]. Для лечения пожилых пациентов особенно важно обращать внимание на возможные побочные эффекты препаратов и последствия их применения.

## Антагонисты витамина К

АВК, такие как варфарин, действуют путем ингибирования витамин-К-эпоксидредуктазы, что предотвращает образование активной формы факторов свертывания крови, зависящих от витамина К. В начале лечения

АВК могут вызвать протромботический эффект, так как они первоначально блокируют белки S и C, что приводит к снижению антикоагулянтной активности. Это временное состояние может встречаться до развития антитромботического эффекта, который проявляется позже за счет ингибирования факторов свертывания крови II, VII, IX и X [6].

### **Варфарин**

Показаниями к применению варфарина являются длительная терапия после тромбозов различной природы и профилактика у пациентов с высоким риском, включая послеоперационные состояния, мерцательную аритмию и наличие искусственных сердечных клапанов. Из-за начального прокоагулянтного эффекта варфарин обычно комбинируют с быстродействующим парентеральным антикоагулянтом, который можно отменить после достижения терапевтических уровней в течение 24 ч. Варфарин принимается перорально в дозе от 2,5–10 мг в день, которая подбирается в зависимости от международного нормализованного отношения (МНО) – универсального индекса мониторинга, основанного на протромбиновом времени (ПВ). Метаболизм варфарина осуществляется преимущественно через систему P450 [7]. Индукция или ингибирование изоферментов, участвующих в метаболизме варфарина, может существенно повысить уровень МНО. Кроме того, колебания в потреблении витамина К с пищей могут вызвать значительные изменения в показателе МНО [8].

### *Побочные эффекты и средства их устранения*

Кровотечение является наиболее частым побочным эффектом, связанным с применением варфарина, и его вероятность напрямую зависит от уровня МНО; риск увеличивается, если МНО >5. Факторы риска развития кровотечения при терапии варфарином включают пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, таких как злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, нарушение функции печени, артериальная гипертензия, инсульт, злоупотребление алкоголем и сопутствующий прием антиагрегантных или других антикоагулянтных препаратов. В случае возникновения кровотечения антикоагулянтное действие варфарина можно прекратить, вводя витамин К (фитонадион), свежезамороженную плазму или концентраты протромбинового комплекса. Также в качестве средства для отмены варфарина был предложен рекомбинантный фактор VIIa (rfVIIa). Использование rfVIIa позволяет быстро снизить МНО, но его применение не продемонстрировало улучшения клинических исходов [9, 10]. Одним из отсроченных побочных эффектов терапии варфарином может быть развитие деменции. В исследовании, в котором приняли участие 447 644 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших варфарин или пероральные антикоагулянты – ривароксабан, апиксабан и дабигатран, было установлено, что прием варфарина ассоциируется с более высокой частотой развития деменции у пожилых пациентов по

сравнению с использованием пероральных антикоагулянтов. Это подчеркивает важность выбора подходящего антикоагулянта, учитывая не только непосредственные риски, но и долгосрочные последствия для здоровья, включая когнитивные функции [8].

### **Гепарины**

Антитромбин III (АТ3) представляет собой пептид, который ингибирует несколько активированных факторов свертывания крови. Препараты, способствующие увеличению функции АТ3, действуют как антикоагулянты. Нефракционированный гепарин (НФГ) связывается с АТ3 и усиливает его активность, вызывая конформационные изменения фактора Ха, что приводит к ингибированию факторов Ха и IIa в соотношении 1:1. Кроме того, НФГ также способствует определенному ингибированию факторов IXa, XIa и XIIa. Низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые также взаимодействуют с АТ3, имеют более выраженное влияние на фактор Ха по сравнению с фактором IIa в соотношении 3:1 или 2:1. В результате данного ингибирования как НФГ, так и НМГ предотвращают активацию тромбина [5].

### *Нефракционированный гепарин*

НФГ применяется в качестве лечения и профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ), профилактики тромбообразования при мерцательной аритмии и терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В отличие от варфарина, НФГ вводится парентерально, как подкожно для профилактических целей, так и путем непрерывной внутривенной инфузии. Он обладает гораздо более быстрым началом действия по сравнению с варфарином: при внутривенном введении терапевтический эффект наблюдается почти мгновенно, а при подкожном – в течение 20–60 мин. НФГ также имеет более короткий период полувыведения по сравнению с варфарином и не требует коррекции дозы в случаях почечной недостаточности [10].

### *Побочные эффекты и средства их устранения*

Кровотечение остается основным побочным эффектом при использовании НФГ, частота его возникновения зависит от дозы и способа введения. Исследования показывают, что НФГ ассоциируется с 2,0% случаев серьезного кровотечения при терапевтическом использовании у пациентов с ВТЭ.

При необходимости прекратить антикоагулянтное действие НФГ можно использовать сульфат протамина, который вводится в дозе, рассчитываемой на основе количества введенного НФГ (1 мг сульфата протамина нейтрализует 100 единиц НФГ), а не на основании лабораторных отклонений. Еще одним значительным и хорошо изученным побочным эффектом НФГ является гепарин-индуцированная тромбоцитопения, при развитии которой рекомендуется прекратить применение НФГ и рассмотреть возможность использования альтернативных антикоагулянтных препаратов – либо прямого ингибитора тромбина (например, аргатробан),

либо ингибитора фактора Ха (например, фондапаринукс). Однако при проведении экстренного оперативного вмешательства терапия НФГ представляет собой рациональный метод профилактики ВТЭ. Было проведено исследование, в котором 41% пациентов старше 65 лет получали НФГ и не было выявлено закономерности повышенного риска послеоперационного кровотечения у пациентов по сравнению с лицами более молодого возраста [11].

### **Низкомолекулярные гепарины**

НМГ, такие как дальтепарин, эноксапарин и тинзапарин, являются парентерально вводимыми антикоагулянтами. Они обладают рядом преимуществ по сравнению с НФГ. В частности, НМГ демонстрируют более предсказуемую кривую доза–реакция, что позволяет вводить их в фиксированной дозе, основанной на общей массе тела, без необходимости в постоянном мониторинге, в отличие от варфарина и НФГ. НМГ имеют почти 100% биодоступность и достигают пиковых уровней концентрации в крови через 2–4 ч после подкожного введения. Период их полувыведения составляет 3–4 ч, и они преимущественно выводятся через мочевыделительную систему (около 80%), что требует осторожности в дозировании у пациентов с почечной недостаточностью. Важно отметить, что, поскольку доза НМГ основана на общей, а не на идеальной массе тела, это может создавать сложности с подбором дозы у пациентов с ожирением. Хотя терапевтический мониторинг обычно не требуется, в случаях почечной недостаточности, ожирения или при подозрении на ятрогенную передозировку рекомендуется использовать уровни антифактора Ха для контроля эффективности НМГ, проводя измерения через 4 ч после введения препарата [10, 11].

#### *Побочные эффекты и средства их устранения*

Острое кровотечение является основным риском, связанным с НМГ. При профилактическом использовании частота возникновения большого кровотечения, связанного с НМГ, составляет приблизительно 1,5–1,7%. Частота возникновения кровотечения, связанного с терапевтической дозой НМГ, составляет 2%, и большинство нежелательных явлений наблюдаются при лечении острого коронарного синдрома. В случае кровотечения в качестве частичного реверсивного агента целесообразно использовать протамина сульфат, который может нивелировать не более 60% антикоагуляционного эффекта НМГ. Начальные дозы – 1 мг на 100 единиц антифактора Ха – следует вводить в течение 8 ч после введения НМГ. Вторая доза рассчитывается как 0,5 мг на 100 единиц антифактора Ха. При значительном кровотечении, связанном с НМГ, также рекомендуется использование криопреципитата и свежезамороженной плазмы [11, 12].

### **Ингибиторы фактора Ха**

Ингибиторы фактора Ха играют важную роль в профилактике и лечении венозных тромбозов, а

также в профилактике эмболических осложнений при фибрилляции предсердий и могут использоваться в качестве альтернативного антикоагулянта при гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Эти препараты действуют, ингибируя активность протромбиназы и фактора Ха, что является первым этапом в общем пути гемостаза. Ингибирование фактора Ха происходит в дозозависимом режиме. К непрямым ингибиторам фактора Ха относится фондапаринукс, который связывается с АТ3. Это связывание приводит к конформационным изменениям в молекуле антитромбина, что обеспечивает ингибирование фактора Ха, при этом не влияя на активность тромбина (фактора IIa). Фондапаринукс выводится из организма в неизменном виде через почки, и его использование у пациентов с почечной недостаточностью противопоказано, так как это значительно увеличивает риск кровотечения. Поэтому при назначении фондапаринукса необходимо учитывать функцию почек и оценивать возможные риски у данной группы пациентов [13].

Не существует специфических лабораторных тестов для оценки антикоагулянтной терапии ингибиторами фактора Ха. Дозозависимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и ПВ может наблюдаться через 1–4 ч после введения прямых ингибиторов фактора Ха, когда достигаются пиковые уровни препарата в плазме; однако это удлинение носит кратковременный характер. При высоких концентрациях ингибиторов Ха также происходит дозозависимое увеличение ПВ. Это увеличение не соотносится с изменениями ПВ, вызванными АВК, и отсутствует последовательная связь между ПВ и МНО для этих препаратов. Уровни антифактора Ха изначально разрабатывались для мониторинга НМГ, однако их потенциально можно использовать для контроля или подтверждения передозировки ингибиторами фактора Ха, что остается темой для дальнейших исследований и обсуждений [14].

#### *Побочные эффекты и средства их устранения*

Побочные эффекты, связанные с ингибиторами Ха, включают кровотечение, как и в случае со всеми антикоагулянтами. Тромбоцитопения также была зарегистрирована после использования ингибиторов Ха, однако ее механизм не ясен. Не существует специфического антидота, но были предложены как rFVIIa, так и протромбиновый комплекс (PCC). Общество тромбоза и гемостаза Северной Америки предполагает, что четырехфакторный PCC может быть лучшим вариантом из имеющихся в настоящее время. Немецкое общество неврологии рекомендует PCC для устранения коагулопатии, вызванной ингибитором фактора Ха. Однако в настоящее время недостаточно данных для разработки стандарта лечения [15].

### **Прямые ингибиторы тромбина**

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) ингибируют внутреннюю активность тромбина. Большинство из них,

такие как аргатробан и бивалирудин, вводятся парентерально, в то время как дабигатран является пероральным препаратом. Эти антикоагулянты применяются для профилактики и лечения ВТЭ и острого коронарного синдрома, а также для предотвращения тромбообразования при фибрилляции предсердий. Они служат альтернативой антикоагулянтной терапии при гепарин-ассоциированной тромбоцитопении. Дабигатран, единственный пероральный ПИТ, одобрен для лечения ВТЭ у пациентов, которые ранее проходили парентеральную антикоагуляцию на протяжении не менее 5 дней, а также для устранения тромбов, связанных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Проводилось ретроспективное исследование, демонстрирующее, что применение пероральных антикоагулянтов, к которым относится и дабигатран, у пациентов онкологического профиля старше 75 лет показало большую эффективность и безопасность, чем варфарин: доля рецидивов ВТЭ составила 5,3 и 7,5% соответственно [16].

#### *Побочные эффекты и средства их устранения*

Побочным эффектом использования ПИТ являются кровотечения, в том числе желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Частота кровотечений зависит от дозы; чаще они встречаются у людей старше 75 лет. Как и для многих других новых антикоагулянтов, не существует специфических антидотов для нейтрализации действия ПИТ. Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация рекомендуют в качестве меры борьбы с кровотечениями использование переливания эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы в сочетании с хирургическим вмешательством. Однако применение свежезамороженной плазмы может быть сомнительным, так как она содержит фактор II, активность которого ингибируется дабигатраном. Для пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возникло угрожающее жизни кровотечение в результате коагулопатии, вызванной дабигатраном, некоторые эксперты рекомендуют рассмотреть возможность гемодиализа. Другие утверждают, что для лечения значительного кровотечения потенциально наиболее эффективным может быть использование четырехкомпонентного концентрата РСС, но имеющиеся данные, основанные на клинической практике, достаточно ограничены [14].

#### **Фибринолитики**

Антитромботический эффект фибринолитиков, таких как тканевой активатор плазминогена (tPA) и урокиназа, достигается за счет индукции превращения неактивного плазминогена в активный фермент плазмин. Плазмин разрушает фибриновую матрицу, которая стабилизирует тромб. Рекомбинантные формы tPA и урокиназы, такие как альтеплаза (немодифицированная форма tPA), ретеплаза и тенектеплаза (модифицированные формы tPA), являются наиболее часто используемыми в клинической практике. Основные показания для применения этих

препаратов включают лечение острых нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, а также растворение тромбов в катетерах. После введения фибринолитиков возможно повышение ПВ и МНО, а также АЧТВ с соответствующим снижением уровня фибриногена. Однако не существует специфических лабораторных показателей, позволяющих точно определить антикоагулянтный эффект фибринолитиков. Важно отметить, что альтеплаза считается безопасной для применения у пожилых пациентов. Исследования показали, что ответ на терапию у пациентов старше и младше 80 лет был сопоставим, что свидетельствует о ее эффективности и безопасности в данной возрастной группе [17].

#### *Побочные эффекты и средства их устранения*

Частота кровотечений при использовании фибринолитиков, таких как tPA, действительно варьирует в зависимости от клинических показаний. В частности, при применении tPA для лечения острого инсульта наблюдается более высокая частота симптоматического внутричерепного кровоизлияния, которая составляет примерно 6%. В то же время в группах контроля, где tPA не применяется, частота таких осложнений значительно ниже.

При возникновении острого кровотечения эффективность введения продуктов крови, таких как свежезамороженная плазма, концентрат протромбинового комплекса и тромбоциты, часто оказывается низкой. В связи с этим в клинической практике рассматриваются альтернативные препараты – транексамовая кислота (ТХА) и эpsilon-аминокапроновая кислота (ЭАКК). Эти вещества структурно схожи с аминокислотой лизином и действуют как ингибиторы фибринолиза, конкурентно подавляя активацию плазминогена и тем самым уменьшая рассасывание фибрина и предотвращая дальнейшие кровотечения. Использование ТХА и ЭАКК может быть оправданно в случаях, когда необходима дополнительная терапия для контроля за кровотечениями, особенно в контексте активного фибринолиза [18, 19].

#### **Заключение**

Острое кровотечение является наиболее опасным побочным эффектом у возрастных пациентов, связанным со всеми антикоагулянтами. Относительно редко у пациентов возникает опасное для жизни кровотечение во время системной антикоагуляции, быстрое распознавание и лечение которого имеют жизненно важное значение. Поскольку антикоагулянты все чаще используются в клинической практике, особенно при лечении пожилых пациентов, крайне важно, чтобы врач имел полное представление об этом классе препаратов и был осведомлен о потенциальных стратегиях отмены, антидотах и возможных исходах.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калиберденко Виталий Борисович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit\_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

**Горлов Александр Александрович** – ассистент каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: alexander\_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

**Долженко Станислав Александрович** – ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: dolzhenkostas01@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-9007-1832

**Загидулина Эмилия Рафилевна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

**Таран Виктория Владимировна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vi.ku.sha2020@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-4533-326X

**Пронькина Татьяна Сергеевна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

**Бетер Виктория Сергеевна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vfriidman926@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9054-7926

**Алексашикина Наталья Александровна** – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: n\_aleksashkina@mail.ru; ORCID: 0009-0007-1844-3706

Поступила в редакцию: 28.04.2025

Поступила после рецензирования: 19.05.2025

Принята к публикации: 29.05.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vitaliy B. Kaliberdenko** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit\_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

**Alexander A. Gorlov** – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: alexander\_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

**Stanislav A. Dolzhenko** – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: dolzhenkostas01@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-9007-1832

**Emiliya R. Zagidullina** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

**Victoria V. Taran** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vi.ku.sha2020@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-4533-326X

**Tatyana S. Pronkina** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

**Victoria S. Beter** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vfriidman926@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9054-7926

**Natalia A. Aleksashkina** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: n\_aleksashkina@mail.ru; ORCID: 0009-0007-1844-3706

Received: 28.04.2025

Revised: 19.05.2025

Accepted: 29.05.2025