

Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Соколова А.А.¹, Скрипка А.И.^{1*}, Иванов И.И.¹, Когай В.В.², Листратов А.И.², Гиндис А.А.¹, Напалков Д.А.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Сравнить воспроизводимость исследования альбумин-креатининового соотношения (ACR) в разовой и суточной порциях мочи. Оценить взаимосвязь между ACR в разовой и суточной порциях мочи с темпами прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), хронической болезнью почек (ХБП) и сахарным диабетом (СД).

Материал и Методы. В исследование включены 60 пациентов с ФП и ХБП 3А стадии. Пациенты были поделены на две группы в зависимости от наличия СД 2 типа. Длительность периода наблюдения составила 15 мес. Общее количество тестов ACR составило 170. Динамика прогрессирования ХБП оценивалась по степени изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной с помощью формулы СКД-EPI для первого визита и 15-го месяца наблюдения.

Результаты. Медиана баллов по шкале риска тромбэмболических осложнений CHA₂DS₂VASc составила 4 [3;5]. Риск геморрагических осложнений в обеих группах пациентов был низким (медиана 1 [1;1]). Была получена сильная статистически значимая корреляция между ACR в разовой порции и суточной порции мочи ($p < 0,001$). За весь период наблюдения, который составил 15 мес, не было обнаружено статистически значимых изменений почечной функции: СКФ 53 [46; 59] мл/мин/1,73 м² против 50,5 [45; 63] мл/мин/1,73 м² для пациентов с СД ($p = 0,94$) и СКФ 52,5 [46; 58] мл/мин/1,73 м² против 50 [44; 58] мл/мин/1,73 м² для пациентов без СД ($p = 0,711$). Через 15 мес наблюдения группы пациентов с СД и без СД по уровню почечной функции между собой не различались ($p = 0,510$).

Заключение. В связи с тем, что оценка ACR одного образца гораздо более практична и надежна, этот метод может в будущем заменить более трудоемкое суточное исследование альбуминурии мочи. Однако, в силу небольшой величины выборки и наличия широких расхождений в отдельных случаях, которые могут быть связаны с преаналитическими ошибками в сборе мочи, для подтверждения полученных данных необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: альбумин-креатининовое отношение, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, альбуминурия.

Для цитирования: Соколова А.А., Скрипка А.И., Иванов И.И., Когай В.В., Листратов А.И., Гиндис А.А., Напалков Д.А. Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):423-428. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-09.

New Possibilities in Quantitative Assessment of Albuminuria in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

Sokolova A.A.¹, Skripka A.I.^{1*}, Ivanov I.I.¹, Kogay V.V.², Listratov A.I.², Gindis A.A.¹, Napalkov D.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the relationship between albumin to creatinine ratio (ACR) in a single and 24-hours urine spots and chronic kidney disease (CKD) progression pace in patients with atrial fibrillation, CKD and diabetes mellitus.

Material and methods. 60 patients with atrial fibrillation (AF) and CKD were enrolled, study duration was 15 months. The patients were divided into two groups depending on the presence of DM. Total number of ACR tests was 170, dynamics of CKD progression was estimated with CKD-EPI formula for first visit and 15th month's follow-up.

Results. The median score of CHA₂DS₂VASc scale was 4 [3;5]. The risk of hemorrhagic complications in both groups was low (median score 1 [1;1]). There is a strong statistically significant correlation between ACR in a single and 24-hours urine spots ($p < 0.001$). No significant changes in kidney function within 15 months were found (GFR 53 [46;59] ml/min/1.73 m² vs 50.5 [45.63] ml/min/1.73 m² for patients with diabetes mellitus [DM] [$p = 0.94$] and GFR 52.5 [46.58] ml/min/1.73 m² vs 50 [44.58] ml/min/1.73 m² for patients without DM [$p = 0.711$]). When comparing the renal function of patients with and without DM after 15 months statistically significant differences were also not found ($p = 0.510$).

Conclusion. In respect that assessment of single sample ACR is much more practical and reliable, this method might replace traditional 24-hours urine assessment in future. However, due to the small sample size and the presence of wide discrepancies in individual cases, which can be associated with preanalytical errors in urine collection, large randomized clinical trials are needed to confirm the obtained data.

Keywords: albumin to creatinine ratio, chronic kidney disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus, albuminuria.

For citation: Sokolova A.A., Skripka A.I., Ivanov I.I., Kogay V.V., Listratov A.I., Gindis A.A., Napalkov D.A. New Possibilities in Quantitative Assessment of Albuminuria in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):423-428. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alenskripka@yandex.ru

Received/Поступила: 18.05.2021

Accepted/Принята в печать: 24.05.2021

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одну из наиболее часто встречаемых клинически значимых аритмий, приводящую к повышению риска развития инсульта [1]. Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) является серьезной проблемой из-за достаточно высокой распространенности [2,3]. ХБП у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений, тогда как сама ФП приводит к прогрессированию дисфункции почек [4,5]. Кроме того, сахарный диабет (СД), будучи ведущей причиной ХБП, вносит дальнейший значительный отрицательный вклад в функцию почек [6-8].

В настоящее время существует множество различных способов оценки почечной функции. Золотым стандартом измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) остаются клиренсовые методы с введением экзогенного гломерулотропного тест-агента, однако они являются трудоемкими и дорогостоящими [4]. Непрямая оценка СКФ может быть осуществлена с помощью использования разработанных формул, таких как СКД-EPI или MDRD, однако они имеют ряд ограничений: беременность, отклонения массы тела, пара- или тетраплегии [4]. Важным показателем почечной функции, позволяющим выявить нарушения на самых ранних стадиях, является оценка альбуминурии [9-11]. Повышение экскреции альбумина с мочой отражает системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. Традиционно альбуминурия оценивается в суточной порции мочи, так как выделение белка с мочой в течение суток может сильно варьировать, и зависит от диеты и водного баланса пациента. Однако и эта методика является трудоемкой и имеет ряд неудобств. Так, большое влияние на результаты будет оказывать неполный сбор из-за отсутствия порции мочи или при неполном опорожнении мочевого пузыря. Наибольшие же трудности возникают у пожилых амбулаторных пациентов. Для упрощения оценки альбуминурии ранее было предложено использовать концентрацию альбумина в разовой моче [4, 12]. В связи с тем, что уровень экскреции креатинина почками является практически постоянным [13], поправка на его концентрацию позволяет получить альбумин-креатининовое отношение (albumin-to-creatinine ratio, ACR), которое будет одинаковым как для суточной мочи, так и для разовой порции, независимо от времени сбора мочи или уровня гидратации [14, 15].

Целью нашего проспективного исследования было оценить взаимосвязь между альбумин-креатининовым соотношением в суточной и разовой порциях мочи, а также темпы прогрессирования почечной дис-

функции у пациентов с ФП, ХБП, получающих антикоагулянтную терапию, в зависимости от наличия сахарного диабета.

Материал и методы

С октября 2018 г. по январь 2020 г. в исследование было включено 60 пациентов с ФП и ХБП 3А стадии (по классификации KDIGO), старше 18 лет, принимавших дабигатран для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и проходивших лечение на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, выявление сопутствующих заболеваний), физический осмотр, оценку риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечений по шкале HAS-BLED. Критерии невключения пациентов в исследование: возраст < 18 лет, выраженная печеночная и почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] по формуле СКД-EPI < 30 мл/мин), системные заболевания соединительной ткани, гематологические и онкологические заболевания.

Включенные в исследование пациенты (n=60) были поделены на сопоставимые между собой группы в зависимости от наличия СД. Период наблюдения составил 15 мес. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В качестве метода оценки функции почек использовался расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI в соответствии с рекомендациями KDIGO. Оценка ACR проводили с помощью иммунотурбидиметрического анализа на биохимическом анализаторе Synchron "Beckman Coulter", США, с использованием коммерчески доступного набора Albumin (microalbuminuria, latex, BioSystems, Испания). Эта тест-система позволяет количественно определять количество альбумина в диапазоне от 0,4 до 200 мг/л [16].

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 с применением двустороннего теста с уровнем значимости 0,05. Категориальные переменные были описаны в виде частот и процентных долей и оценивались с помощью точного критерия Фишера или χ^2 -критерия. Количественные переменные были описаны как средние значения (M) \pm стандартное отклонение (SD) для параметров с нормальным распределением и как медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%] для параметров с распределением, отличным от нормального. Переменные сравнивались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни или T-критерия Стьюдента в зависимости

от распределения. Динамика СКФ была оценена с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для парных выборок и U-критерия. Взаимосвязь между ACR была оценена с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов изучаемых групп представлены в табл. 1. В группе пациентов с СД статистически значимо выше был индекс массы тела по сравнению с группой без СД ($p=0,02$). В обеих группах среднее количество баллов соответствовало высокому риску ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc). Риск геморрагических осложнений (HAS-BLED) у обследуемых больных был умеренным.

Оценка альбумин-креатининового соотношения

Исследование выполнялось несколько раз для каждого пациента. Суммарное число исследований составило 170. Результаты линейного регрессионного анализа представлены на рис. 1. Корреляция между ACR в суточной и разовой порциях мочи прямая, высокая по шкале Чеддока (коэффициент корреляции Пирсона=0,881) и статистически значимая ($p<0,001$). В полученной регрессионной модели учтены 77,6% факторов, определяющих ACR в суточной моче. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

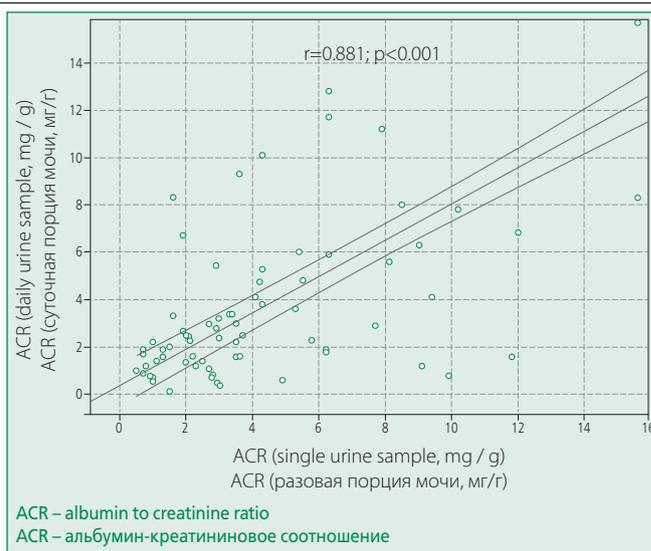


Figure 1. Linear regression, the relationship between the albumin-creatinine ratio in the daily and single portions of urine

Рисунок 1. Линейная регрессия, связь между альбумин-креатининовым отношением в суточной и разовой порциях мочи

$y=0,4+0,77*x$, где 0,4 – константа (95% доверительный интервал: -0,15-1,284), x – значение альбумин-креатинин в разовой порции мочи (95% доверительный интервал: 0,676-0,856). При увеличении ACR в разовой порции мочи на 1 ед. следует ожидать уве-

Table 1. Characterization and distribution of patients included in the study

Таблица 1. Характеристика и распределение пациентов, включенных в исследование

Параметр	Пациенты с СД (n=30)	Пациенты без СД (n=30)	Все пациенты (n=60)
Мужчины, n (%)	15 (50)	9 (30)	24 (40)
Возраст, лет	71,3±8,28	74 [69;80]	72,4±7,3
ИМТ, кг/м ²	32 [26;36]	28,9±5,5*	29,9 [26;33]
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4 [3;5]	4 [3;4]	4 [3;5]
HAS-BLED, баллы	1 [1;1]	1 [1;1]	1 [1;1]
АГ, n (%)	30 (100)	28 (93,3)	58 (96,6)
ИБС, n (%)	11 (36,7)	6 (20)	17 (28,3)
ХСН, n (%)	4 (13,3)	2 (6,7)	6 (10)
Дабигатран 110 мг, n (%)	10 (33,3)	11 (36,7)	21 (35)
Дабигатран 150 мг, n (%)	20 (66,7)	19 (63,3)	39 (65)
иАПФ/БРА, n (%)	28 (93,3)	22 (73,3)*	50 (83,3)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	24 (40)	19 (63,3)	43 (71,7)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	6 (20)	10 (33,3)	16 (26,7)
Статины, n (%)	27 (56,7)	22 (73,3)	49 (81,7)

Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное

* $p<0,05$ по сравнению с пациентами с СД

СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

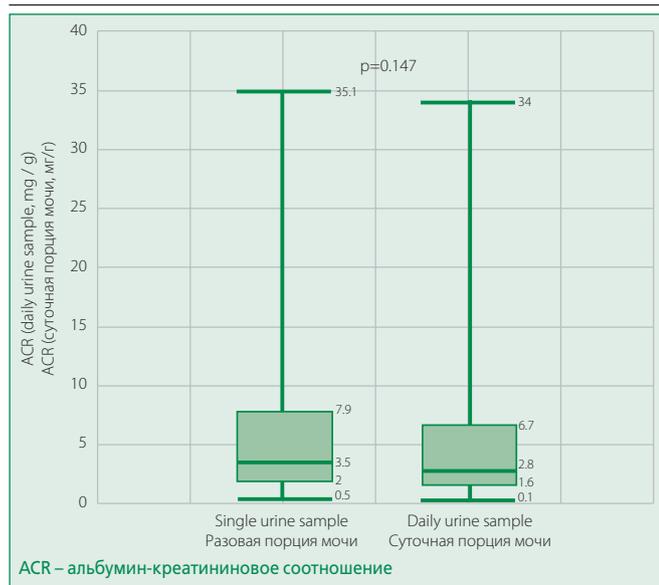


Figure 2. Comparison of albumin-to-creatinine ratios in single and daily urine portions

Рисунок 2. Сравнение показателей ACR в разовой и суточной порциях мочи

личения данного соотношения в суточной моче на 0,76 ед. Влияние на модель таких факторов, как возраст, индекс массы тела, альбумин крови, общий

белок крови, СКФ, глюкоза крови оказались статистически незначимы. При сравнении выборок с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни различия между ACR в разовой и суточной порциях мочи оказались статистически незначимы (рис. 2).

Оценка динамики почечной функции

При оценке динамики СКФ у пациентов при наличии и отсутствии сахарного диабета с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для парных выборок статистически значимых изменений выявлено не было (рис. 3).

При сравнении значений СКФ у пациентов при первом визите и через 15 мес наблюдения в зависимости от наличия сахарного диабета статистически значимых различий получено также не было (рис. 3).

Обсуждение

Ранее уже были проведены исследования, подтверждающие клиническую значимость оценки ACR в разовой моче [14, 15]. Однако многие исследования включали в себя как пациентов с ХБП, так и без нее. В наше исследование были включены пациенты с задокументированной ХБП 3А стадией. Учитывая то, что для одного пациента оценка ACR проводилась не-

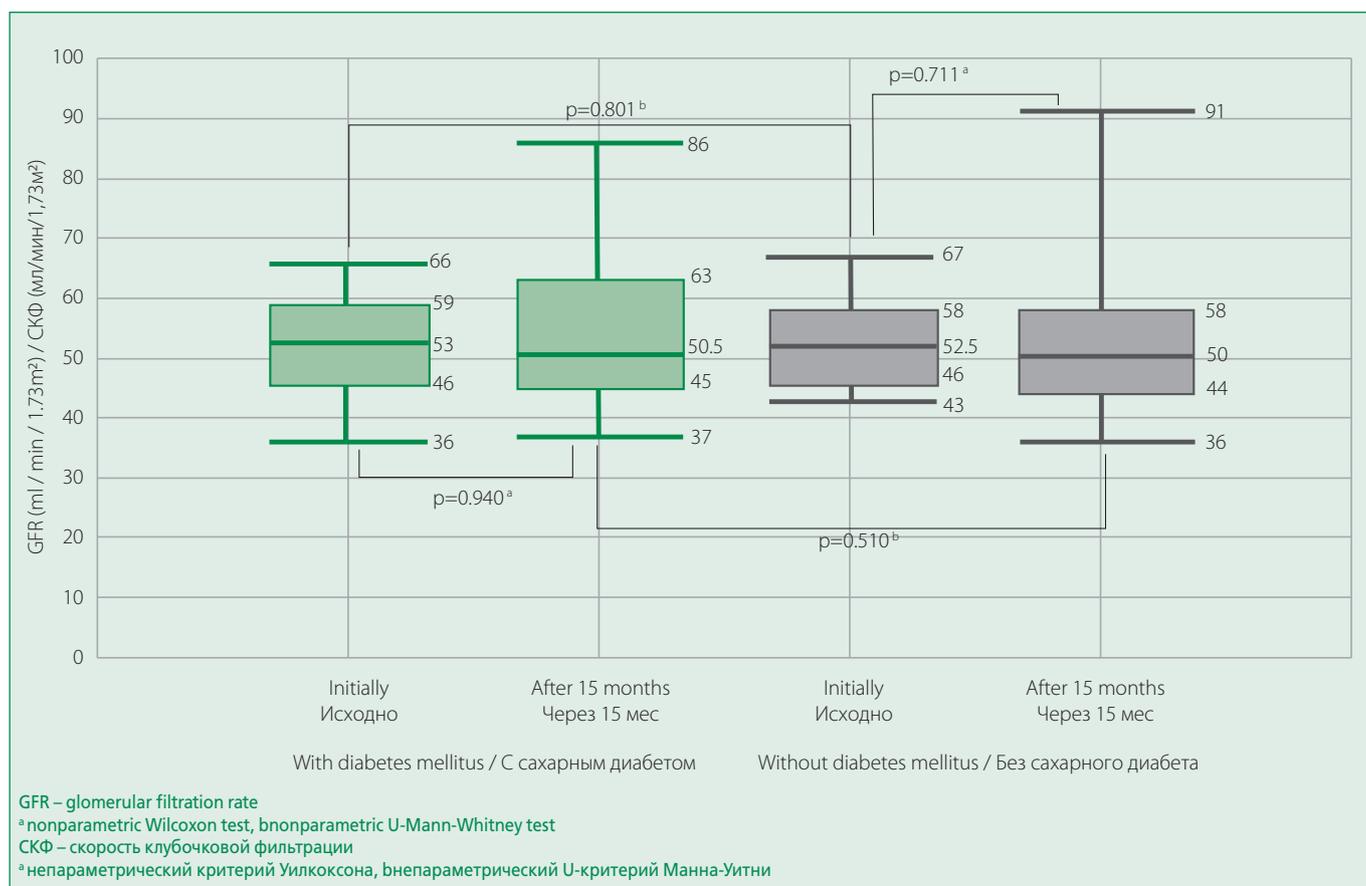


Figure 3. Comparison of changes in glomerular filtration rate in patients with or without diabetes mellitus

Рисунок 3. Сравнение динамики СКФ у пациентов с или без сахарного диабета

сколько раз в течение исследования, наличие прямой корреляции высокой силы (по шкале Чеддока) между значениями ACR в суточной и разовой порциях мочи и отсутствие статистически значимых различий между ними может свидетельствовать о клинической равноценности и воспроизводимости данных методов. Наличие расхождений в отдельных наблюдениях может быть связано с преаналитическими ошибками в сборе суточной мочи (сбор материала осуществлялся пациентами дома, средний возраст пациентов – $72,43 \pm 7,3$ года). Возможно, в дальнейшем оценка функции почек по ACR в разовой моче сможет заменить трудоемкий и ненадежный сбор суточной мочи, что может существенно улучшить качество диагностики ХБП на ранних стадиях.

Интересные данные были получены при оценке динамики почечной функции. Несмотря на наличие таких сопутствующих заболеваний как АГ, СД и ФП, существенно ускоряющих прогрессирование ХБП, при оценке динамики СКФ при первом визите и через 15 мес статистически значимых различий получено не было. Более того, значимые различия также не были обнаружены при сравнении СКФ у пациентов в зависимости от наличия СД. Практически все пациенты получали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и статины, которые, как известно, имеют положительное плеiotропное влияние на функцию почек. Кроме этого, все пациенты также получали дабигатран ввиду наличия ФП, который также мог вносить свой вклад в сохранение почечной функции. Согласно ранее опубликованным исследованиям была обнаружена тесная взаимосвязь между тромбином и воспалительными процессами в сосудистой стенке с участием рецептора тромбина PAR2 [8, 17]. При моделировании воспалительного атеросклероза ингибиторы тромбина дабигатрана этексилат [18] и мелагатран [19] уменьшали

явления васкулита, оксидативного стресса и темпы прогрессирования роста атеросклеротических бляшек.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является малый объем выборки и сравнительно небольшой период наблюдения, что может оказать влияние на точность полученных результатов. Возможно, по мере увеличения количества пациентов будет возникать статистически значимая корреляция между наличием СД и прогрессированием ХБП при контрольных визитах.

Заключение

В ходе нашего исследования были получены данные, свидетельствующие о тесной статистически значимой связи между альбумин-креатининовым соотношением в разовой и суточной порциях мочи. Учитывая существенные преимущества в удобстве и надежности анализа разовой порции мочи, разовая оценка данного показателя может в дальнейшем заменить суточную в рутинной практике. Однако в силу небольшой величины выборки и наличия широких расхождений в отдельных случаях, которые могут быть связаны с преаналитическими ошибками в сборе мочи, для подтверждения полученных данных необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding: The study was performed with the support of the Sechenov University.

References / Литература

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e58. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.
3. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(9):1386-98. DOI:10.2215/CJN.01860217.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019.
5. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(4):705-11. DOI:10.1681/ASN.2007111207.
6. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2015;20(11):1112-20. DOI:10.4103/1735-1995.172845.
7. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157(5):805-10. DOI:10.1016/j.ahj.2009.02.005.
8. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2481-93. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9731):2073-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
10. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-40. DOI:10.1038/ki.2010.550.
11. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52. DOI:10.1038/ki.2010.536.
12. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 3):205-17. DOI:10.1258/acb.2009.009007.
13. Koopman MG, Krediet RT, Koopen GC, et al. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1989;4(1):9-14.
14. Huan L, Yuezhong L, Chao W, HaiTao T. The urine albumin-to-creatinine ratio is a reliable indicator for evaluating complications of chronic kidney disease and progression in IgA nephropathy in China. *Clin Sao Paulo Braz*. 2016;71(5):243-250. DOI:10.6061/clinics/2016(05)01.
15. Vart P, Scheven L, Lambers Heerspink HJ, et al. Urine Albumin-Creatinine Ratio Versus Albumin Excretion for Albuminuria Staging: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016;67(1):70-8. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.05.025.
16. Medcalf EA, Newman DJ, Gorman EG, Price CP. Rapid, robust method for measuring low concentrations of albumin in urine. *Clin Chem*. 1990;36(3):446-9.
17. Sparkenbaugh EM, Chantrathammachart P, Mickelson J, et al. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(11):1747-56. DOI:10.1182/blood-2013-08-523936.
18. Lee I-O, Kratz MT, Schirmer SH, Baumhäkel M, Böhm M. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(2):253-7. DOI:10.1124/jpet.112.194837.
19. 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):2787-92. DOI:10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad.

Сведения об Авторax/About the Authors

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Sokolova]

ORCID 0000-0001-5938-8917

Скрипка Алена Игоревна [Alena I. Skripka]

ORCID 0000-0001-6753-1365

Иванов Илья Игоревич [Ilya I. Ivanov]

ORCID 0000-0003-3438-069X

Когай Вероника Валерьяновна [Veronika V. Kogay]

ORCID 0000-0002-7802-1843

Листратов Александр Иванович [Alexander I. Listratov]

ORCID 0000-0002-0401-1132

Гиндис Алла Александровна [Alla A. Gindis]

ORCID 0000-0002-3959-94823

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]

eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-5938-8917