

# Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория

**И.В. Счастливцев**✉, ORCID: 0000-0002-1306-1502, e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

**К.В. Лобастов**, ORCID: 0000-0002-5358-7218, e-mail: lobastov\_kv@mail.ru

**С.Н. Цаплин**, ORCID: 0000-0003-1567-1328, e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

**Д.С. Мкртычев**, ORCID: 0000-0001-8916-3671, e-mail: david\_97@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

На протяжении многих лет не существовало модели, способной объяснить сложные процессы взаимодействия различных факторов свертывания крови, приводящих к остановке кровотечения. Одной из самых успешных моделей, способных частично отразить механизмы гемостаза, долгое время была каскадная теория. Каскадная модель прекрасно объясняет процессы, происходящие во время свертывания *in vitro*, но оказалась полностью несостоятельной в попытках оценить процессы, происходящие *in vivo*. Существенным недостатком каскадной модели является невозможность проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности тканевой фактор, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, поскольку данные условия невозможно имитировать. Пришедшая на смену каскадной клеточная теория уделяет внимание не только происходящему во время коагуляции взаимодействию плазменных факторов свертывания, но и учитывает роль тромбоцитов как важных участников процессов свертывания. В ее основе – четырехступенчатый каскад реакций, включающий в себя следующие стадии: инициация, амплификация, пропация, терминация.

Клеточная теория гемостаза способна отразить сложный процесс взаимодействия всех звеньев гемостаза, способна ответить на вопросы, связанные с проблемами у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Клеточная теория гемостаза позволяет более точно отразить процессы гемостаза *in vivo* и правильно интерпретировать результаты тестов и патофизиологические механизмы нарушений свертывающей системы. Применяемые для оценки системы гемостаза глобальные тесты (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) обладают большей комплиментарностью с клеточной теорией гемостаза.

**Ключевые слова:** гемостаз, клеточная теория, каскадная теория, антикоагулянт, факторы свертывания, тромбоцит

**Для цитирования:** Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет*. 2019;(16):72-77. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern view on hemostasis system: cell theory

**Ilya V. Schastlivtsev**✉, ORCID: 0000-0002-1306-1502, e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

**Kirill V. Lobastov**, ORCID: 0000-0002-5358-7218, e-mail: lobastov\_kv@mail.ru

**Sergey N. Tsaplin**, ORCID: 0000-0003-1567-1328, e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

**David S. Mkrtychev**, ORCID: 0000-0001-8916-3671, e-mail: david\_97@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

For many years, there has been no model capable of explaining the complex processes of interaction between various blood-clotting factors leading to a stop of bleeding. One of the most successful models able to partially reflect the mechanisms of hemostasis for a long time was the cascade theory. The cascade model perfectly explains the processes occurring during coagulation *in vitro*, but was completely inadequate in attempts to evaluate the processes occurring *in vivo*. A significant drawback of the cascade model is the impossibility to trace the interaction of cells carrying the tissue factor, platelets and plasma coagulation factors on their surface, since these conditions cannot be imitated. The cell theory, which has replaced the cascade theory, pays attention not only to the interaction of plasma coagulation factors, but also takes into account the role of platelets as important participants of coagulation processes. It is based on a four-stage reaction cascade that includes the following stages: initiation, amplification, propagation, and termination.

The cell theory of hemostasis is able to reflect the complex process of interaction of all the links of hemostasis and answer questions related to the problems in patients with disorders of the coagulation system. The cell theory of hemostasis allows to reflect more precisely the processes of hemostasis *in vivo* and to interpret correctly the results of tests and pathophysiological mechanisms of disorders of the coagulation system. Global tests (thrombin generation assay, thromboelastography, thrombodynamics) used for hemostasis system evaluation are more complimentary with cell theory of hemostasis.

**Keywords:** hemostasis, cell theory, cascade theory, anticoagulant, coagulation factors, platelet

**For citation:** Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):72-77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.

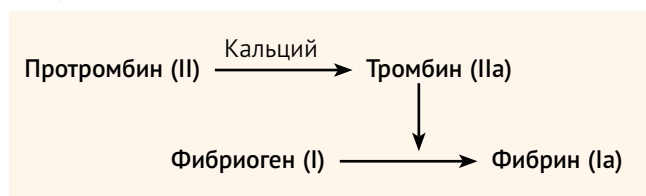
**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Во времена Аристотеля, Гиппократ и Галена считалось, что кровотечение останавливается вследствие соприкосновения крови с воздухом. Это объяснялось тем, что кровь остывает вне сосудистого пространства, а снижение температуры, предположительно, приводит к свертыванию [1].

В 1905 г. П. Моравиц представил миру 4-факторную («классическую») модель гемостаза, в которой кальций служил катализатором реакции превращения протромбина в тромбин (рис. 1) [2]. Тромбин, в свою очередь, уже выступал ключом к реакции превращения фибриногена в фибрин. Однако данная теория не могла объяснить, почему у пациентов с нормальным уровнем вышеупомянутых факторов развивались кровотечения.

- **Рисунок 1.** Классическая теория гемостаза
- **Figure 1.** Classic theory of hemostasis



## КАСКАДНАЯ МОДЕЛЬ ГЕМОСТАЗА

Каскадная теория гемостаза (рис. 2), предложенная в 1964 г. Р.Г. Макфарлейн, Э.У. Дэви и О. Ратнофф, хорошо известна [3, 4]. Более пятидесяти лет она применялась как основная модель гемостаза. Каскадная модель включает в себя внутренний путь, активируемый компонентами, которые можно обнаружить во внутрисосудистом пространстве, внешний путь, названный так, поскольку запускается элементами, в норме отсутствующими во внутрисосудистом пространстве, и, наконец, общий путь коагуляции, в который объединяются внешний и внутренний пути.

### Внешний путь

Для активации внешнего пути свертывания требуется тканевой фактор (TF), расположенный в субэндотелиальном слое. Возможность взаимодействия субэндотелиального слоя с кровью возникает только при травматизации стенки сосуда [5]. Данный путь инициируется при контакте VII фактора с TF, что приводит к активации данного фактора и образованию комплекса VIIa-TF. Образованный комплекс VIIa-TF способен активировать IX и X факторы. В свою очередь, IXa-фактор вместе с Va образуют протеолитический комплекс, участвующий в реакции превращения протромбина в тромбин, что в дальнейшем приведет к образованию фибринового сгустка.

### Внутренний путь

Внутренний путь активируется при контакте XII фактора с коллагеном, что инициирует активацию данного фактора и образование белковых комплексов, включаю-

щих в себя калликреин и высокомолекулярный кининоген (белок, участвующий в активации XII фактора). Далее друг за другом активируются XI, а затем IX факторы свертывания. Активированный IX фактор способен образовывать комплекс с VIII фактором, что в дальнейшем способствует активации X фактора [2].

### Общий путь

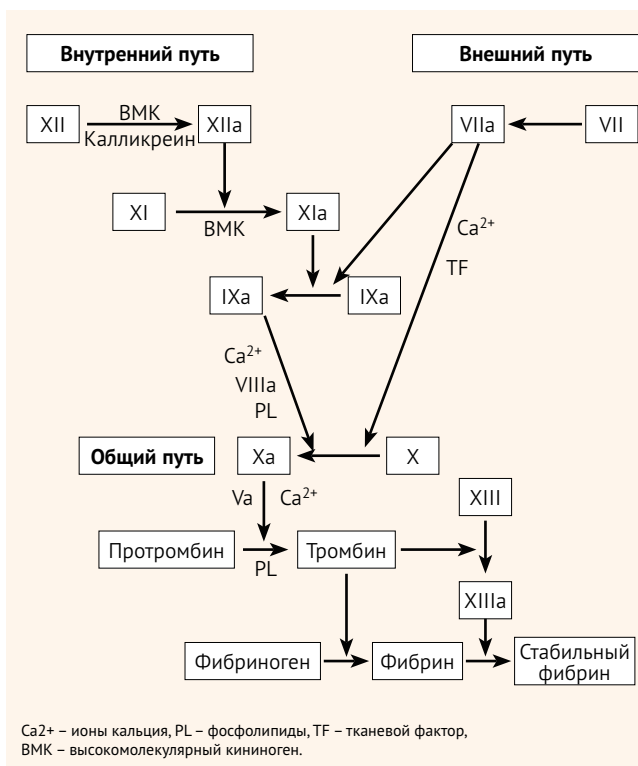
Общий путь протекает посредством образования протромбиназного комплекса (состоящего из факторов Xa, Va, кальция и фосфолипидов), осуществляющего частичный протеолиз протромбина (II фактор), тем самым превращая его в тромбин [5]. В последующем под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин.

Каскадная модель гемостаза, включающая в себя внешний и внутренний, а также общий путь, прекрасно объясняет процессы, происходящие *in vitro*, однако она не может объяснить механизмы возникновения патологий системы свертывания, когда речь заходит о коагуляции *in vivo*. К настоящему моменту накопились аргументы, ставящие под сомнение каскадную теорию гемостаза [2].

Во-первых: дефицит XII фактора удлинит аЧТВ (лабораторный показатель, отражающий состояние внутреннего пути свертывания), что, казалось бы, должно приводить к развитию кровотечений. Однако у пациентов с низкими значениями XII фактора кровотечения не возникают [6, 7].

Во-вторых, низкое количество высокомолекулярных кининогенов и прекалликреина подразумевает возникновение спонтанных кровотечений, чего в реальной практике не происходит [2].

- **Рисунок 2.** Каскадная теория гемостаза
- **Figure 2.** Cascade theory of hemostasis



Попытка объяснить отсутствие кровотечений при дефиците XII фактора, высокомолекулярных кининогенов и прекалликреина компенсацией свертывающей системы за счет работы внешнего пути гемостаза опровергается развитием кровотечений при недостатке других факторов свертывания.

В-третьих, при гемофилии А внешний путь коагуляции не способен компенсировать низкое количество фактора VIII [7, 8].

В-четвертых, у пациентов с гемофилией В, характеризующейся дефицитом плазменного фактора свертывания IX, наблюдаются множественные кровотечения, хотя внешний путь свертывания не затронут [7, 8].

В-пятых, дефицит XI фактора, который встречается при гемофилии С, у некоторых пациентов проявляется умеренной кровоточивостью [9].

В шестых, как оказалось, отсутствие сбоя в работе внутреннего каскада не способно компенсировать дефицит факторов внешнего пути. Низкое содержание VII плазменного фактора вызывает кровотечения, несмотря на то, что внутренний путь коагуляции по-прежнему функционирует [9].

Таким образом, был сделан вывод о том, что внутренний и внешний пути гемостаза не способны независимо друг от друга завершить процесс коагуляции, а каскадная теория гемостаза не может отразить полную картину взаимодействия плазменных факторов свертывания в процессе свертывания крови и нуждается в пересмотре. Данное обстоятельство подтолкнуло к созданию клеточной теории гемостаза.

## КЛЕТочная ТЕОРИЯ ГЕМОСТАЗА

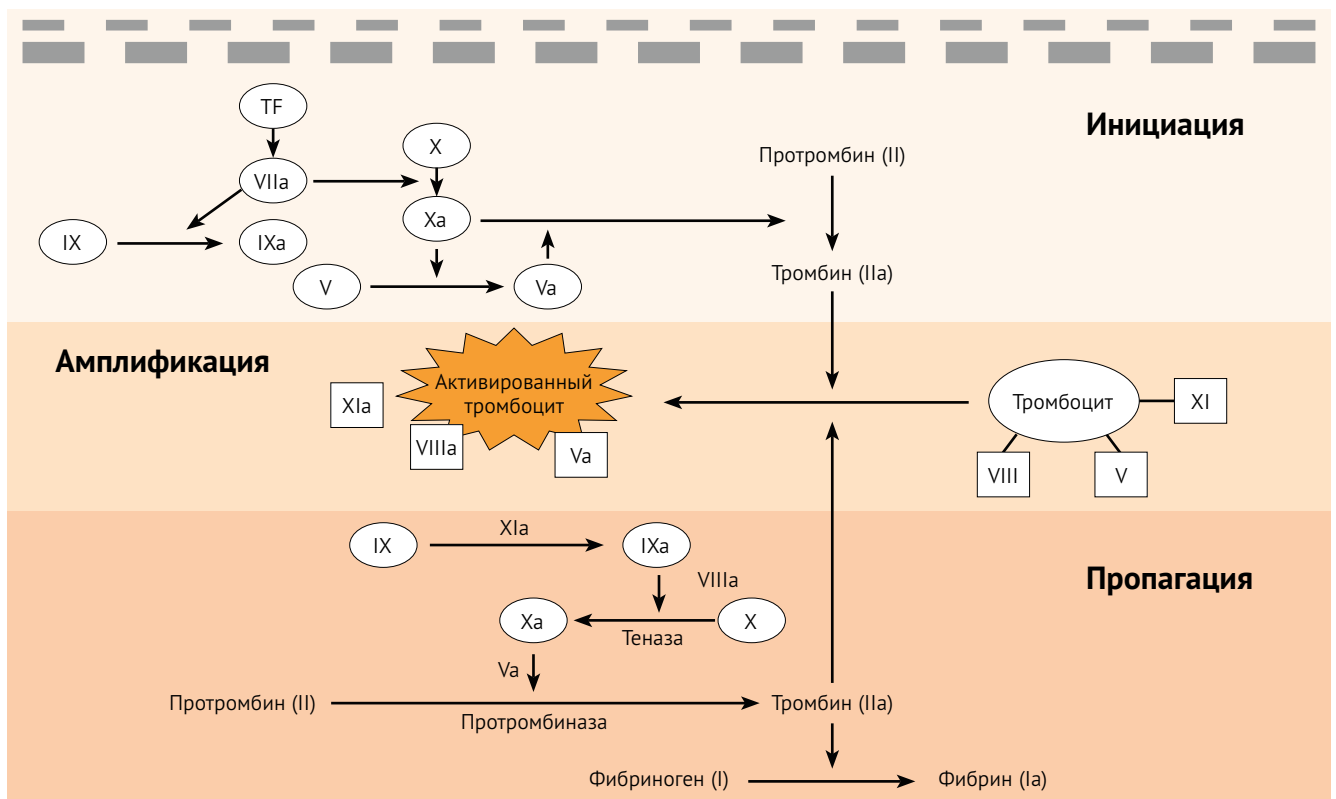
Основоположниками клеточной теории гемостаза (рис. 3) стали М. Хоффман и Д. Монро [2]. Нет однозначного мнения о том, сколько стадий включает в себя данная модель коагуляции, поскольку не все авторы включают в описание данной теории механизмы, препятствующие дальнейшему распространению процесса тромбообразования [2, 10, 11].

Изначально в 2001 г. М. Хоффман и Д. Монро, описывая клеточную теорию гемостаза, выделили три стадии, последняя из которых характеризовалась образованием фибринового сгустка. Однако авторы уже тогда описали механизмы, препятствующие тромбообразованию за пределами поврежденного участка, при этом не выделяя процессы торможения коагуляции в отдельную стадию. Но поскольку гемостаз – это система, функция которой заключается не только в остановке кровотечения, но и в сохранении жидкого состояния крови, некоторые авторы стали выделять процессы, ограничивающие реакцию тромбообразования, в отдельную стадию – терминацию [2, 10, 11].

В данном обзоре мы будем рассматривать 4-ступенчатый каскад реакций, включающий в себя следующие стадии:

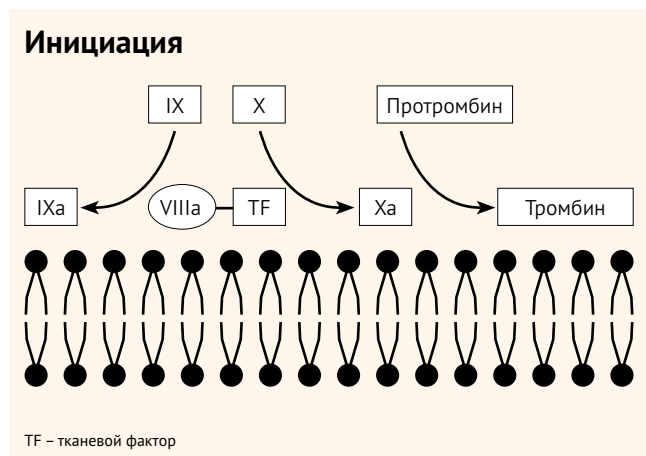
1. Инициацию.
2. Амплификацию.
3. Пропагацию.
4. Терминацию.

● **Рисунок 3.** Клеточная теория гемостаза  
● **Figure 3.** Cellular hemostasis theory



Процесс коагуляции начинается с образования комплекса VII-TF (рис. 4). Тканевой фактор не присутствует во внутрисосудистом пространстве в норме, но синтезируется гладкомышечными клетками и фибробластами и присутствует на их мембране. Лейкоциты, эндотелиальные клетки и тромбоциты также содержат тканевой фактор [2].

● **Рисунок 4.** Фаза инициации  
● **Figure 4.** Initiation phase



#### Этапы стадии инициации:

##### I. Связывание TF и фактора VII

При травматизации сосудистой стенки кровь контактирует с клетками, на мембране которых расположен TF, что позволяет VII фактору сформировать комплекс TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup> [2].

##### II. Активация IX и X факторов

Сформированный комплекс TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup> активирует IX и X факторы [5, 12]. При этом по механизму положительной обратной связи Xa стимулирует образование новых порций VIIa фактора. Xa-фактор способен на активацию фактора V, что позволяет образовать в дальнейшем комплекс Va-Xa-Ca<sup>2+</sup>.

##### III. Образование тромбина

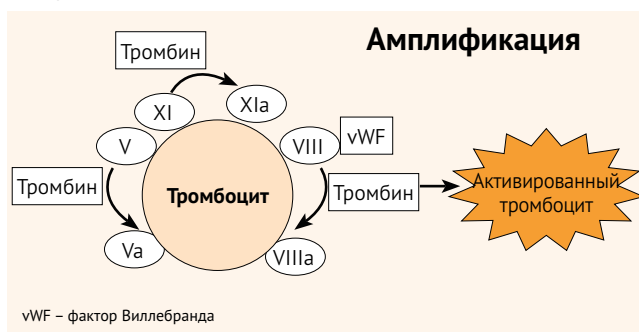
Комплекс Va-Xa-Ca<sup>2+</sup> участвует в образовании небольших порций тромбина, последний играет важную роль в стадии амплификации.

На эндотелии постоянно присутствует ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), связывающий Xa-фактор, образуя, таким образом, комплекс TFPI-Xa, способный ингибировать TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup>. Также стоит помнить об основном ингибиторе тромбина и многих активированных факторов, антитромбине III, который также препятствует чрезмерному образованию тромбина.

## АМПЛИФИКАЦИЯ

Амплификация происходит непосредственно на поверхности тромбоцитов и включает в себя следующие процессы (рис. 5):

● **Рисунок 5.** Фаза амплификации  
● **Figure 5.** Amplification phase



#### I. Активация тромбоцитов

Под влиянием тромбина происходит активация тромбоцитов и их адгезия на поврежденной поверхности сосуда. Данный процесс опосредован фактором Виллебранда. Активированные тромбоциты высвобождают в плазму крови серотонин, АДФ, фактор Виллебранда (vWF), фибриноген и другие факторы, способствующие процессу свертывания.

#### II. Активация факторов V, VIII и XI

Тромбин также активирует V, VIII, связанный с фактором Виллебранда, и XI факторы [13], расположенные непосредственно на мембране тромбоцитов, которые в дальнейшем участвуют в образовании теназных и протромбиназных комплексов.

Важно помнить, что VIII фактор находится в комплексе с фактором Виллебранда (vWF), который препятствует его разрушению [14]. Когда происходит активация VIII фактора, данный комплекс разрушается, позволяя vWF участвовать в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов.

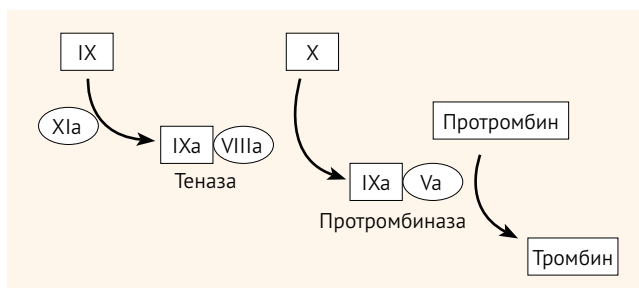
#### III. Образование теназы

VIIIa фактор при участии фосфолипидов и кальция образует комплекс с IXa-фактором. Образованный комплекс, также называемый *теназой*, способен активировать X фактор [15]. Под влиянием теназы скорость накопления Xa-фактора увеличивается в 50–100 раз.

#### IV. Образование протромбиназы и тромбина

После активации Xa-фактор, при участии фосфолипидов и кальция, способен образовать комплекс с Va фактором, также известный как *протромбиназа* [15]. Данный комплекс способен приводить к образованию огромного количества тромбина. Это явление получило название «*тромбиновый взрыв*» (рис. 6).

● **Рисунок 6.** Образование теназы и протромбиназы  
● **Figure 6.** Tenase and prothrombinase formation



## ПРОПАГАЦИЯ

Стадия пропагации включает в себя активацию IX фактора (уже под влиянием XIa-фактора) и дальнейшее образование теназного комплекса, что приводит к образованию новых порций протромбиназы, частичному протеолизису протромбина и, таким образом, образованию нового тромбина.

### Этапы стадии пропагации:

#### I. Образование фибрина

Тромбин участвует в реакции активации фибриногена, способствуя его превращению в фибрин-мономер. Данный белок в дальнейшем образует фибриновый сгусток [16].

#### II. Образование XIIIa-фактора и фибринового сгустка

Под влиянием тромбина происходит активация XIII фактора (фибринстабилизирующего фактора), который способствует образованию изопептидных связей между цепями фибрина и повышению механической стабильности фибрина [16, 17]. Именно участие XIIIa-фактора повышает устойчивость фибринового сгустка к лизису.

## ТЕРМИНАЦИЯ

Если бы в крови не присутствовали ингибиторы свертывающей системы, то тромбин, сформированный на поврежденной поверхности, мог бы привести к коагуляции в зоне здоровых тканей. Именно поэтому процессы свертывания находятся под тщательным контролем противосвертывающей системы, включающей в себя вышеупомянутые антитромбин III и TFPI, протеин С, его кофактор, протеин S. Данные факторы, которые еще называют естественными антикоагулянтами, участвуют в стадии терминации.

TFPI, помимо Ха-фактора, способен также связывать VIIa и TF, образуя четвертичный комплекс, способный инактивировать ранее активированные факторы свертывания и, таким образом, ограничивать коагуляцию [18].

Протеин С, активированный под влиянием комплекса тромбин-тромбомодулин (белок, синтезирующийся неповрежденными эндотелиоцитами и расположенный на их мембране), вместе с протеином S, способны инактивировать факторы Va и VIIIa [19]. Антитромбин III, один из мощнейших антикоагулянтов, образует комплекс с тромбином. В присутствии гепарина скорость инактивации сериновых протеаз (активированных факторов свертывания) увеличивается во много раз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каскадная модель гемостаза необходима нам для трактовки процессов, которые мы изучаем в лаборатории. Внутренний и общий путь нашли свое отражение в таком лабораторном показателе, как АЧТВ, внешний путь характеризуется таким показателем, как протромбиновое время [2]. Но процессы коагуляции, которые мы можем наблюдать *in vitro*, не отражают полной картины процессов гемостаза *in vivo*. Нельзя проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности TF, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, поскольку данные условия невозможно имитировать. Именно клеточная теория гемостаза способна отразить сложный процесс взаимодействия всех звеньев гемостаза. Клеточная теория гемостаза способна ответить на вопросы, связанные с проблемами у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Клеточная теория гемостаза позволяет более точно отразить процессы гемостаза *in vivo* и правильно интерпретировать результаты тестов и патофизиологические механизмы нарушений свертывающей системы. Применяемые для оценки системы гемостаза глобальные тесты (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) обладают большей комплементарностью с клеточной теорией гемостаза.

Поступила / Received 26.05.2019  
Отрецензирована / Review 20.06.2019  
Принята в печать / Accepted 01.07.2019

### Список литературы / References

- Nichols W.L. & Bowie E.J. (Eds). A history of blood coagulation: Charles A. Owen, Jr. Rochester, MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001. Available at: <https://www.worldcat.org/title/history-of-blood-coagulation/oclc/48480053>.
- Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958–65. doi: 10.1055/s-0037-1615947.
- Davie E.W., Ratnoff O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145(3638):1310–2. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
- Macfarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202:498–9. doi: 10.1038/202498a0.
- Mann K.G., Brummel-Ziedins K., Orfeo T., Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):108–17. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.034.
- Lämmle B., Willemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency—a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* 1991;65(2):117–21. doi: 10.1055/s-0038-1647467.
- Gailani D., Renné T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5(6):1106–12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02446.x.
- Smith S.A. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2009;19(1):3–10. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x.
- Cawthorn K.M., van't Veer C., Lock J.B., DiLorenzo M.E., Branda R.F., Mann K.G. Blood Coagulation in Hemophilia A and Hemophilia C. *Blood.* 1998;91(12):4581–4592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9616154>.
- Ferreira C.N., Sousa M.O., Dusse L.M.S., Carvalho M.G. A cell-based model of coagulation and its implications. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416–421. doi: 10.1590/S1516-84842010000500016
- Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16(1/2):17–20. doi: 10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28.
- Osterud B., Rapaport S.I. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5260–4. doi: 10.1073/pnas.74.12.5260.
- Monroe D.M., Hoffman M, Roberts H.R. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:459–464. Available at: <https://europepmc.org/abstract/med/8839998>.
- Hultin M.B. Modulation of thrombin-mediated activation of factor VIII:C by calcium ions, phospholipid, and platelets. *Blood.* 1985;66:53–58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924141>.
- Heemskerck J.W.M., Bevers E.M., Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002 Aug;88(2):186–93. doi: 10.1055/s-0037-1613209.
- Riddel Jr J.P., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillcrap D.P. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2007;24(3):123–31. doi: 10.1177/1043454206298693.

17. Ariëns R.A., Lai T., Weisel J.W., Greenberg C.S., & Grant P.J. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*. 2002;100(3):743-754. doi: 10.1182/blood.V100.3.743.
18. Malý M.A., Tomasov P., Hájek P., Blasko P., Hrachovinová I., Salaj P., Veselka J. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. *Physiol Res*. 2007;56(6):685-695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087602>.
19. Valen G., Sigurdardottir O., Vaage J. Systemic release of thrombomodulin, but not from the cardioplegic, reperfused heart during open heart surgery. *Thromb Res*. 1996;83(4):321-8. doi: 10.1016/0049-3848(96)00140-5.

#### **Информация об авторах:**

**Счастливец Илья Вениаминович**, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

**Лобастов Кирилл Викторович**, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lobastov\_kv@mail.ru

**Цаплин Сергей Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

**Мкртычев Давид Самвелович**, студент 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: david\_97@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Ilya V. Schastlivtsev**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

**Kirill V. Lobastov**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics at the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lobastov\_kv@mail.ru

**Sergey N. Tsaplin**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

**David S. Mkrtychev**, 6th year student at the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: david\_97@mail.ru