

Применение метода спектроскопии комбинационного рассеяния света с использованием оригинального оптического сенсора для оценки лабораторной эффективности антиагрегантных препаратов

Е. М. Моисеева¹, А. П. Ройтман², В. В. Рафальский¹, А. Ю. Зюбин¹, И. Г. Самусев¹,
Ю. А. Филимонкина¹, Л. В. Михайлова¹

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия,
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В современной клинической практике основным методом контроля за лабораторной эффективностью антиагрегантных препаратов является агрегометрия, однако данный метод не лишен ограничений. В связи с чем существует объективная потребность в разработке альтернативных методов. Одним из перспективных направлений является метод спектроскопии комбинационного рассеяния света (КРС). **Цель исследования:** разработка метода выявления высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) у пациентов с ССЗ, получающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС) с использованием оригинального оптического биосенсора.

Материалы и методы исследования. Богатая тромбоцитами плазма пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была исследована методом ГКРС с использованием оригинального оптического биосенсора. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали при помощи агрегометра Siemens PFA-200 с тремя видами картриджей – Collagen/EPI, Collagen/ADP, P2Y. Линейный дискриминантный анализ Фишера был проведен с использованием пакета Statistica 13.0.

Результаты исследования. Анализ ГКРС-спектров с использованием разных значений частотных сдвигов (970 см^{-1} или 1590 см^{-1}), позволяет оценивать лабораторную неэффективность отдельно для АСК и клопидогрела. Так, количество пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) при использовании АСК составило $41,7\% \pm 6,3\%$, а при терапии клопидогрелом – $36,7\% \pm 6,2\%$, аналогичные значение при использовании агрегометрии составили $43,5\% \pm 10,3\%$ и $30,4\% \pm 9,6\%$.

Заключение. Применение метода ГКРС-спектроскопии с использованием оригинального оптического биосенсора позволяет выделять в популяции пациентов с ССЗ, получающих терапию антиагрегантами, пациентов с высокой ОРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиагреганты, биомаркеры, КРС-спектроскопия, биосенсор, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, агрегометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: данное исследование поддержано из средств программы стратегического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Application of Raman spectroscopy using an original optical sensor to assess the laboratory efficacy of antiplatelet drugs

E. M. Moiseeva¹, A. P. Roytman², V. V. Rafalskiy¹, A. Y. Zyubin¹, I. G. Samusev¹,
Iu. A. Filimonkina¹, L. V. Mikhailova¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

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

SUMMARY

The main method for monitoring the laboratory effectiveness of antiplatelet drugs in modern clinical practice is aggregometry, but this method is not without limitations. In this connection, there is an objective need to develop alternative methods. One of the promising areas is the method of Raman spectroscopy (RS).

Objective: development of a method to detect high residual platelet reactivity (RPR) in patients with CVD receiving acetylsalicylic acid (ASA) or clopidogrel by giant Raman spectroscopy (GRS) using an original optical biosensor.

Material and Methods. Platelet-rich plasma of patients with cardiovascular diseases (CVD) was investigated by Raman spectroscopy using an original optical biosensor. Platelet aggregation activity was investigated using a Siemens PFA-200 aggregometer with three types of cartridges – Collagen/EPI, Collagen/ADP, and P2Y. Fisher's linear discriminant analysis was performed using Statistica 13.0 package.

Results. Raman spectra analysis using different values of frequency shifts (970 cm^{-1} or 1590 cm^{-1}), allows to evaluate laboratory ineffectiveness separately for ASA and clopidogrel. Thus, the number of patients with high residual platelet reactivity (RPR) was $41.7\% \pm 6.3\%$ with ASA and $36.7\% \pm 6.2\%$ with clopidogrel therapy; similar values using aggregometry were $43.5\% \pm 10.3\%$ and $30.4\% \pm 9.6\%$.

Conclusion. Application of the method of Raman spectroscopy using the original optical biosensor allows to distinguish patients with high RPR in the population of patients with CVD receiving antiaggregant therapy.

KEYWORDS: antiaggregants, biomarkers, Raman spectroscopy, biosensor, acetylsalicylic acid, clopidogrel, aggregometry.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest

Funding: This research was supported by the strategic leadership program "Priority 2030" of the Immanuel Kant Baltic Federal University.

Введение

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний по данным Всемирной организации здравоохранения умирает 17,9 миллионов человек, что составляет 31 % от всех других причин смерти в мире, из них на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 44 % смертей от ССЗ [1]. В Российской Федерации насчитывается около 31 млн человек, страдающих ССЗ [2]. В настоящее время антиагрегантные препараты (АП) являются неотъемлемой частью терапии пациентов с ИБС согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [3].

В то же время нередко у пациентов с ССЗ не достигается ожидаемый ответ при использовании АП, что приводит к повышению риска повторных сердечно-сосудистых событий [4, 5]. В таких случаях принято говорить о резистентности к терапии АП, хотя, на сегодняшний день не существует общепринятого определения резистентности к АП, это связано, прежде всего, с отсутствием надежных методов оценки эффектов АП на функцию тромбоцитов [5, 6]. В современной клинической практике основным методом контроля за лабораторной эффективностью АП является агрегометрия [7]. Различные виды агрегометрии, включая световую (оптическую), импедансную и другие, имеют свои достоинства и ограничения, в том числе вариабельность результата в зависимости от количества тромбоцитов и преаналитических процессов [8, 9].

В связи с чем существует объективная потребность в разработке альтернативных методов оценки активности тромбоцитов в клинической практике. Одним из перспективных направлений является метод спектроскопии комбинационного рассеяния света (КРС). К потенциальным преимуществам метода относят высокую чувствительность, невысокий риск разрушения образца, минимальная необходимость в пробоподготовке, что открывает широкий спектр возможностей применения в биомедицинских исследованиях [10–12].

Цель исследования: разработка метода выявления высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) у пациентов с ССЗ, получающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС) с использованием оригинального оптического биосенсора.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Клинико-диагностического центра БФУ им. И. Канта. Протокол проведения исследования был одобрен Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (Выписка из протокола заседания № 8 от 16.05.2019 г.). Все участники исследования подписали 2 экземпляра Информированного согласия до проведения всех процедур, предусмотренных данным исследованием.

В исследование включали пациентов с ССЗ, общее количество обследованных участников исследования составило 101, возраст ≥ 18 лет. Исследуемая популяция была разделена на 2 группы. Это позволило более точно стратифицировать обследованных и использовать клинические данные. У всех участников исследования была проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска и расчет значения по шкале SCORE [13]. В исследование

включали пациентов, страдающих ССЗ, риск смерти которых в ближайшие 10 лет по шкале SCORE от ССЗ был высокий (5–10 %) и очень высокий (более 10 %). Все пациенты были разделены на две группы: в группу 1 были включены пациенты, которые не получали терапию какими-либо АП или НПВС в течение предыдущих 7 дней; в группу 2 включали пациентов, получавших стабильную терапию антиагрегантами (АСК в дозе 75–100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней или более, клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней или более) (табл. 1).

Агрегационную активность тромбоцитов исследовали при помощи агрегометра INNOVANCE Siemens PFA 200 (PFA-200, Siemens Healthineer, Мюнхен, Германия). Анализ был проведен с тремя видами картриджей – 1) содержащие коллаген / эпинефрин (Collagen/EPI), 2) содержащие коллаген/АДФ (Collagen/ADP), 3) содержащие простагландин E1 (P2Y). Для проведения агрегометрии образцы свежей венозной крови собирали в вакуумную пробирку, содержащую цитрат натрия (Vacutainer 4,5 мл с цитратом натрия 3,2 % ®), после экспозиции при комнатной температуре в течение 1,5–3 ч. 800 мкл крови загружались в картридж анализатора.

Для исследования тромбоцитов методом ГКРС использовали богатую тромбоцитами плазму (БТП), для чего венозную кровь собирали в пробирку, содержащую ЭДТА (K2EDTA с напылением BD Vacutainer®). Далее образцы подвергались центрифугированию при 60g в течение 15 мин для отделения БТП, затем ее второй раз центрифугировали при 60g в течение 15 мин для осаждения лейкоцитов и эритроцитов. На последнем этапе тромбоциты были осажены путем центрифугирования супернатанта при 1500g в течение 15 мин. Все этапы центрифугирования были проведены при 4°C с использованием центрифуги Eppendorf 5702 R [14]. Для усиления КРС-сигнала и получения сигнала ГКРС, БТП наносили на оригинальный биосенсор, представляющий модифицированную фемтосекундным лазером титановую поверхность с нанесенным абляционным золотом (рис. 1) [15]. Для регистрации спектров использовался спектрометр Centaur U HR со спектральным разрешением 2,5 см⁻¹, как было описано нами ранее [16].

Для классификации интенсивностей спектров ГКРС, полученных на определенных частотных сдвигах (ЧС), был проведен линейный дискриминантный анализ Фишера с использованием соответствующих функций пакета Statistica 13.0. В качестве группирующих переменных были использованы показатели потоковой агрегометрии, проведенной с использованием

Таблица 1
Клинико-anamнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа 1	Группа 2
Количество участников, n	41	60
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	65 (56; 82)	67 (51; 81)
Пол, n (%)		
Женщины	31 (76%)	48 (80%)
Мужчины	10 (24%)	12 (20%)
Прием АС, n (%)		
АСК	0	100
Клопидогрел	0	25
SCORE, Me (Q25; Q75)	10,8 (5,2; 25,1)	9,7 (5,8; 17,2)

Примечание: Me – медиана, Q25–25-й процентиль, Q75–75-й процентиль.

различных картриджей системы INNOVANCE PFA-200 («Siemens», Германия). В качестве категориальных переменных были исследованы значения интенсивностей ГКРС-спектров, полученные на наиболее информативных частотных сдвигах, выявленных нами ранее [16].

Для преобразования количественных значений времени закрытия (СТ) капилляра агрегометра к неколичественным (номинативным) значениям, использовали следующие критерии. Для теста COL/ADP референтный диапазон СТ составил –96,2–114,5 сек. как для мужчин, так и женщин. Для теста COL/EPI общий референтный диапазон СТ составил для мужчин – 161,3–199,6 сек., для женщин – 131,2–193,4 сек. Для теста P2Y референтные значения СТ – 73,2–88,0 сек., независимо от гендерной принадлежности [17]. Учитывая, что основной целью исследования являлась оценка остаточной реактивности тромбоцитов, количественные значения СТ, преобразовывали в два качественных значения – «высокая остаточная реактивности тромбоцитов (ОРТ)» и «отсутствие высокой ОРТ». Данное разделение использовалось прежде всего для выявления тромбоцитарной гиперфункции – фактора риска развития тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих АП. При превышении верхних значений, указанных референтных диапазонов пациенты классифицировались как пациенты с высокой ОРТ.

Для использования ГКРС-спектроскопии при оценке эффективности антиагрегантной терапии была решена задача классификации (определения пограничных значений) интенсивностей ГКРС-спектров, для выявления пациентов с высокими значениями ОРТ на фоне проводимой терапии. Дискриминантный анализ выполнен в 3 этапа: первый этап – построение классификационной модели, второй этап – оценка точности модели, третий этап – использование разработанного классификатора для оценки выявления пациентов с высокой ОРТ. На основании оценки отобраны только те ЧС, для которых значение вероятности (p) для критерия Фишера (F) было < 0.05. На третьем этапе осуществлялась классификация интенсивностей спектров ГКРС для 1 и 2 групп пациентов на основе выработанных решающих правил.

Результаты

При проведении дискриминантного анализа в качестве наиболее информативных маркеров оценки активности тромбоцитов были отобраны 2 ЧС – 970 см⁻¹ для оценки эффективности АСК и 1590 см⁻¹ для оценки эффективности блокаторов P2Y₁₂ рецепторов (Таблица 2). Использование

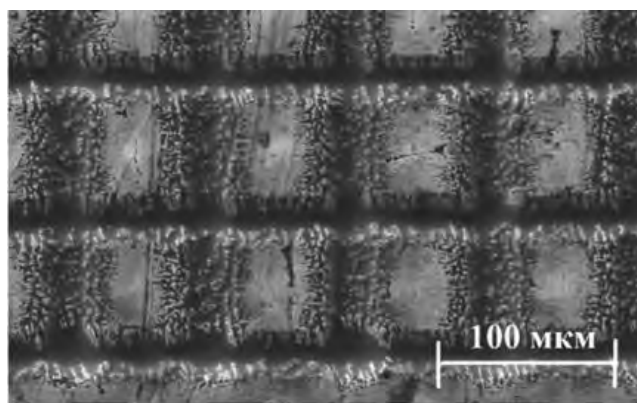


Рисунок 1. Наноструктурированные золотыми частицами титановые поверхности, используемые для получения ГКРС-спектров тромбоцитов

значений, полученных при ГКРС-спектроскопии на других ЧС, оказалось менее информативным, а значения p превышали 0.05. Проведение дискриминационного анализа позволило выделить константы дискриминации для интенсивностей ГКРС-спектров, которые составили 12254,35 и 12623,13 для частотных сдвигов 970 см⁻¹ и 1590 см⁻¹, соответственно. Точность классификации с использованием установленных уравнений дискриминантных функций составила 84% для ЧС 970 см⁻¹ и 88% для ЧС 1590 см⁻¹ (табл. 2).

Использование построенной дискриминационной модели позволило провести классификацию значений, полученных при ГКРС-спектроскопии тромбоцитов с использованием оригинального оптического сенсора и использовать этот подход для выделения популяции пациентов с высокой ОРТ из числа пациентов, страдающих ССЗ, получающих АП (группа 2). При этом были выделены частотные сдвиги в ГКРС-спектрах, специфичные для оценки функции разных групп АП – 970 см⁻¹ для ингибиторов ЦОГ1 и 1590 см⁻¹ для блокаторов P2Y₁₂ рецепторов (табл. 3). Таким образом, использование полученной константы дискриминации позволило классифицировать оценку интенсивностей, зарегистрированных при ГКРС-спектроскопии у пациентов Группы 2, и оценить эффективность использования АТ препаратов (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, метод ГКРС-спектроскопии с использованием оригинального оптического сенсора, позволяет выделять в популяции пациентов с ССЗ, получающих АП, пациентов с высокой ОРТ, т.е. с высоким риском клинической неэффективности антиагрегантной терапии. При этом, анализ ГКРС-спектров с использованием разных значений частотных сдвигов (970 см⁻¹ или 1590 см⁻¹), позволяет

Таблица 2

Данные для построения дискриминантных функций классификатора интенсивностей ГКРС-спектров

Исследуемая группа антиагрегантных препаратов	Ингибиторы ЦОГ1 (АСК)	Блокаторы P2Y ₁₂ рецепторов
Тип картриджа прибора PFA-200 для получения значений дискриминантной переменной	COL/ADP	P2Y
ЧС, ГКРС-спектров, для которых выполнялось условие p < 0.05 для критерия Фишера (F)	970 см ⁻¹	1590 см ⁻¹
Значение F	5,055	19,419
Вероятность P для значения F	0,03	0,00002
Константа дискриминационной функции	-1,99	-2,58
Множитель дискриминантной функции	0,00015	0,00017
Уравнение дискриминантной функции	$\Phi = -1,99 + 0,00015 * x$	$\Phi = -2,58 + 0,00017 * x$
Константа дискриминации	12254	10613
Точность классификации, %	84	88%

Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ССЗ (группа 2) с помощью ГКРС-спектроскопии

Метод	Число пациентов с высокой ОРТ, %, М±m, (n/N)	X ² , p
Изучаемый метод: ГКРС-спектроскопия		
Анализ ГКРС-спектра при ЧС – 970 см ⁻¹ (ингибиторы ЦОГ1)	41,7 ± 6,3 (25/60)	X ² =0.022, p=0.882
Изучаемый метод: ГКРС-спектроскопия		
Анализ ГКРС-спектра при ЧС – 1590 см ⁻¹ (блокаторы P2Y 12 рецепторов)	36,7 ± 6,2 (22/60)	X ² =0.018, p=0.894
Референтный метод: потоковая агрегометрия INNOVANCE PFA-200		
Тест COL/ADP	43,5 ± 10,3 (10/23)	
Тест P2Y	30,4 ± 9,6 (7/23)	

Примечание: n-число пациентов с выявленным в исследуемой группе признаком, N- общее число пациентов в исследуемой группе, М- среднее арифметическое, m – ошибка средней относительной величины. Критерий Хи-квадрат (X²), уровень значимости (p), рассчитан при сравнении средних значений изучаемого и референтного методов. ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов.

оценивать данный показатель отдельно для ингибиторов ЦОГ1 и блокаторов P2Y 12 рецептов. Так, количество пациентов в группе 2 с высокой ОРТ при использовании АСК составило 41,7% ± 6,3%, а при терапии клопидогрелом – 36,7% ± 6,2%, аналогичные значение при использовании референтного метода составили 43,5% ± 10,3% и 30,4% ± 9,6%. При этом статистически значимых различий между показателями, определенными изучаемым и референтным методом, выявлено не было – X² критерий 0.022 и 0.018, при уровнях значимости p=0.882 и p=0.894 для оценки пациентов, получавших АСК и клопидогрел, соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые собраны клиничко-лабораторные данные, позволившие рассчитать пограничные значения (константы дискриминации) для выявления пациентов с высокими значениями ОРТ методом ГКРС-спектроскопии БТП с использованием оригинального биосенсора. А именно, 12254,35 для ацетилсалициловой кислоты на частотном сдвиге 970 см⁻¹ и 12623,13 для клопидогрела на частотном сдвиге 1590 см⁻¹. Точность классификации с использованием установленных пограничных значений и полученного уравнения дискриминантной функций составила 84% для ацетилсалициловой кислоты и 88% для клопидогрела. Полученные результаты позволяют рассматривать метод ГКРС-спектроскопии БТП как один из методов оценки эффективности антитромбоцитарной терапии. При этом важным преимуществом технологии ГКРС является возможность ее реализации в виде компактных приборов. Внедрение технологии ГКРС (Surface-Enhanced Raman Scattering, SERS) в последние несколько лет активно используется зарубежными исследователями и производителями, в том числе и для создания компактных приборов для диагностики ССЗ [18–20].

На наш взгляд важным фактом является выявление маркеров для пациентов с ССЗ, получающих терапию блокаторами ЦОГ-1 (АСК) и блокаторами P2Y 12-рецепторов. Данными биомаркерами являются изменения интенсивности ГКРС-спектров на частотном сдвиге 970 см⁻¹ (F=5,5, p=0,03) на фоне терапии АСК, на частотном сдвиге 1590 см⁻¹ (F=19,4, p=0.00002) на фоне терапии клопидогрелом. Выявленная селективность позволяет использовать разработанный нами оптический биосенсор для оценки эффективности двух классов антитромботических препаратов. Подобный подход в настоящее время реализуется путем использования разных активаторов свертывания при проведении агрегометрии [19].

Полученные в исследовании данные могут быть использованы для разработки комплексных алгоритмов персонализации антиагрегантной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, разработки прибора для оценки эффективности и безопасности лечения, а также позволят снизить возможные социально-экономические затраты, возникшие вследствие осложнений антиагрегантной терапии.

В результате исследования установлено, что частота выявления высокой ОРТ у пациентов с ССЗ, определенная методом ГКРС-спектроскопии БТП и референтным методом статистически не различались (p>0.05) и составила 41,7% ± 6,3% при терапии ацетилсалициловой кислотой и 36,7% ± 6,2% при терапии клопидогрелом, соответствующие значения при использовании метода потоковой динамической агрегометрии составили 43,5% ± 10,3% и 30,4% ± 9,6%. Таким образом нами была отвергнута гипотеза о наличии статистически значимых различий при использовании изучаемого и референтного метода. Однако в дальнейшем необходимо проведение расчета аналитических характеристик метода с использованием более обширной выборки пациентов.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести гетерогенность популяции, связанную с включением пациентов с разными формами ИБС. Кроме того, в нашем исследовании не анализировались пациенты, получавшие двойную АТ и пациенты, получающие ингибиторы P2Y 12, отличные от клопидогрела, такие как тикагрелор.

Заключение

Применение метода КРС-спектроскопии БТП с использованием оригинального оптического биосенсора позволяет выделять в популяции пациентов с ССЗ, получающих терапию АП, пациентов с высокой ОРТ. Биомаркеры лабораторной неэффективности выявлены на ЧС 970 см⁻¹ при терапии ацетилсалициловой кислотой и на ЧС 1590 см⁻¹ при терапии клопидогрелом.

Список литературы / References

1. Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D., et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43(8):716–99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892. PMID: 35016208
2. Безверхов А., Ищенко О. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015–2019 гг. *Norwegian Journal of development of the International Science.* 2021(54–2):35–8. doi: 10.24412/3453-9875-2021-54-2-35-38
3. Bezverkhov A., Ishchenko O. Dynamics of mortality from cardiovascular diseases for the period 2015–2019. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2021(54–2):35–8. (In Russ.). doi: 10.24412/3453-9875-2021-54-2-35-38
4. Бойцов С., Погосова Н., Аншелес А., Бадтиева В., Балахонova Т., Барбараш О., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):119–249. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452

- Boytsov S., Pogossova N., Ansheles A., Badtjeva V., Balakhonova T., Barbarash O., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations. *Russian journal of cardiology*. 2023;28(5):119–249. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
4. Гончаров, М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. Особенности продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами в формировании недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. *Трансляционная медицина* 9.1 (2022): 12–28. doi: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28
Goncharov, M.D., Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A. Features of the production of reactive oxygen species by platelets and neutrophils in the formation of an insufficient response to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. *Translational Medicine* 9.1 (2022): 12–28. (In Russ.). doi: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28
 5. Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., Чернышева Е.Н., Абдуллаев М.А., Сычев Д.А. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. *Фармация и фармакология*. 2020; 8 (6): 392–404. (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404
Kantemirova B.I., Orlova E.A., Polunina O.S., Chernysheva E.N., Abdullaev M.A., Sychev D.A. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized prescription of antiplatelet therapy in different ethnic groups. *Pharmacy and pharmacology*. 2020;8(6):392–404. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404
 6. Сидоров А. Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал*. 2021 (10):127–42. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4734
Sidorov A. Antithrombotic effect of acetylsalicylic acid preparations in different dosage forms: is there a difference? *Russian Journal of Cardiology*. 2021 (10): 127–42. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4734
 7. Hochholzer, W. Whole blood aggregometry for evaluation of the antiplatelet effects of clopidogrel / W. Hochholzer, D. Trenk, D. Frundi et al. // *Thrombosis research*. 2007. – Т. 119. – №. 3. – С. 285–291. doi: 10.1016/j.thromres.2006.02.007
 8. Хабирова А., Литвинов Р. Вклад сократительной способности тромбоцитов в лабораторные показатели, характеризующие функцию тромбоцитов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023;68(9). doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-447-454-544-552
Khabirova A., Litvinov R. Contribution of platelet contractility to laboratory parameters characterizing platelet function. *Clinical laboratory diagnostics*. 2023; 68 (9). (In Russ.). doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-447-454-544-552
 9. Салухов В., Гуляев Н., Чепель А., Земляной А., Дорохина Е. Профилактика осложнений ИБС при вариабельном тромбоцитарном ответе. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им НИ Пирогова*. 2020; 15 (4): 82–90. (In Russ.). doi: 10.25881/BPNMSC.2020.20.88.016
Salukhov V., Gulyaev N., Chepel A., Zemlyanov A., Dorokhina E. Prevention of coronary heart disease complications with variable platelet response. *Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2020;15(4):82–90. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.20.88.016
 10. Матвеева К.И., Кундалевич А.А., Капитунова А.И., Зозуля А.С., Сухих С.А., Цибульникова А.В., Самусев И.Г. Спектроскопия комбинационного рассеяния света в исследовании процессов инaktivации бактериальных микроорганизмов. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*, 23 (4), 676–684. (In Russ.). doi: 10.17586/2226-1494-2023-23-4-676-684
Matveeva K.I., Kundalevich A.A., Kapitonova A.I., Zozulya A.S., Sukhikh S.A., Tsubulnikova A.V., Samusev I.G. Raman spectroscopy in studies of bacterial microorganisms inactivation processes. *Scientific and Technical Bulletin of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 23(4), 676–684. doi: 10.17586/2226-1494-2023-23-4-676-684
 11. Schlucker S. Surface-Enhanced raman spectroscopy: Concepts and chemical applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(19), 4756–4795. doi: 10.1002/anie.201205748
 12. Павлов В.Н., Гильманова Р.Ф., Королев В.В., Урманцев, М.Ф. Дифференциальная диагностика мышечно-инвазивного и мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния света (РАМАН-спектроскопии). *Злокачественные опухоли*, 10(3S 1), 91–91.
Pavlov V.N., Gil'manova R.F., Korolev V.V., Urmancev M.F. Differential diagnostics of muscle-invasive and muscle-noninvasive bladder cancer using Raman spectroscopy (RAMAN spectroscopy). *Malignant tumors*, 10(3S 1), 91–91. (In Russ.).
 13. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.E., Sans S., Menotti A., De Backer G., Graham I.M. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*, 24(11), 987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3
 14. Zyubin A., Rafalskiy V., Lopatin M., Demishkevich E., Moiseeva E., Matveeva M., Bryukhanov V. (2022). Spectral homogeneity of human platelets investigated by SERS. *Plos one*, 17(5), e0265247. doi: 10.1371/journal.pone.0265247
 15. Зюбин А.Ю., Рафальский В.В., Моисеева Е.М. [и др.] Патент № 2788479 С 1 Российская Федерация, МПК G01N21/41, B82B 1/00. Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для усиления комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека и способ его получения: № 2022108969: заявл. 04.04.2022; опубл. 19.01.2023; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» – EDN PUBLVJL. 19.01.2023.
Zyubin A. Yu., Rafal'skiy V.V., Moiseeva E.M. [et al.] Patent No. 2788479 С 1 Russian Federation, IPC G01N21/41, B82B 1/00. Planar nanostructured sensor based on surface plasmon resonance for enhancing Raman scattering of human platelets and a method for producing it: No. 2022108969: declared 04.04.2022; published 19.01.2023; applicant Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Immanuel Kant Baltic Federal University". – EDN PUBLVJL. 19.01.2023. (In Russ.).
 16. Моисеева Е., Рафальский В., Соколов А., Зюбин А., Бычкова Я., Самусев И. Исследование спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для поиска фармакодинамических предикторов ответа на антиагрегантную терапию. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):185–93. doi: 10.29001/2073-8552-2022-538
Moiseeva E., Rafal'skiy V., Sokolov A., Zyubin A., Bychkova Ya., Samusev I. Use of giant Raman spectroscopy to search for pharmacodynamic predictors of response to antiplatelet therapy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):185–93. (In Russ.). doi: 10.29001/2073-8552-2022-538
 17. Пантелеев М.А., Атауллаханов, Ф.И. (2008). Свертывание крови: биохимические основы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*, 1(1), 50–62.
Panteleev M.A., Ataulakhonov, F.I. (2008). Blood coagulation: biochemical basis. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*, 1(1), 50–62. (In Russ.).
 18. Андрияков Б.Г., Ляпун И., Бынина М., Матосова Е. Упрощённые форматы современных биосенсоров: 60 лет использования иммунохроматографических тест-систем в лабораторной диагностике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(10):611–8. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-611-618
Andryukov B.G., Lyapun I., Bynina M., Matosova E. Simplified formats of modern biosensors: 60 years of using immunochromatographic test systems in laboratory diagnostics. *Clinical laboratory diagnostics*. 2020;65(10):611–8. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-611-618
 19. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):85–91. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-85-91
Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;11(1):85–91. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-85-91
 20. Chen Q., Wu W., Wang K., Han Z., Yang C. Methods for detecting of cardiac troponin I biomarkers for myocardial infarction using biosensors: a narrative review of recent research. *J Thorac Dis*. 2023;15(9):5112–21. doi: 10.21037/jtd-23-1263

Статья поступила / Received 15.07.24

Получена после рецензирования / Revised 17.07.24

Принята в печать / Accepted 15.09.24

Сведения об авторах:

Моисеева Екатерина Михайловна, врач клинический фармаколог, м.н.с. Центра клинических исследований¹. E-mail: emoiseeva@kantiana.ru. ORCID: 0000-0003-4052-1604

Ройтман Александр Польевич, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии². E-mail: a-roitman@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Рафальский Владимир Витальевич, д.м.н., директор Центра клинических исследований¹. E-mail: v.rafal'skiy@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2503-9580

Зюбин Андрей Юрьевич, к.ф-т.н., с.н.с. НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника»¹. E-mail: azubin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9766-1408

Самусев Илья Геннадьевич, к.ф-т.н., директор НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника»¹. E-mail: ISamusev@kantiana.ru. ORCID: 0000-0001-5026-7510

Филимонкина Юлия Александровна, ассистент кафедры терапии Института медицины и наук о жизни (МЕДБИО)¹. E-mail: j.filimonkina@mail.ru. ORCID: 0009-0000-1864-2448

Михайлова Лариса Викторовна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»¹. E-mail: mihalysa@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5070-5955

¹ ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия.

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Моисеева Екатерина Михайловна. E-mail: emoiseeva@kantiana.ru

Для цитирования: Моисеева Е.М., Ройтман А.П., Рафальский В.В., Зюбин А.Ю., Самусев И.Г., Филимонкина Ю.А., Михайлова Л.В. Применение метода спектроскопии комбинационного рассеяния света с использованием оригинального оптического сенсора для оценки лабораторной эффективности антиагрегантных препаратов. *Медицинский алфавит*. 2024; (20): 65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-65-69>

About authors

Moiseeva Ekaterina M., clinical pharmacologist, junior researcher at Clinical Research Center¹. E-mail: emoiseeva@kantiana.ru. ORCID: 0000-0003-4052-1604

Roitman Alexander P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in Laboratory Immunology². E-mail: a-roitman@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Rafalskiy Vladimir V., DM Sci (habil.), director of the Center for Clinical Research¹. E-mail: v.rafal'skiy@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2503-9580

Zyubin Andrey Yu., PhD, senior researcher REC "Fundamental and applied photonics. Nanophotonics"¹. E-mail: azubin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9766-1408

Samusev Ilya G., PhD, director of the Research Center "Fundamental and Applied Photonics. Nanophotonics"¹. E-mail: ISamusev@kantiana.ru. ORCID: 0000-0001-5026-7510

Filimonkina Iulija A., assistant at Dept of Therapy, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO)¹. E-mail: j.filimonkina@mail.ru. ORCID: 0009-0000-1864-2448

Mikhailova Larisa V., PhD Med, assistant professor and head of Dept of Therapy of Institute of Medicine and Life Sciences¹. E-mail: mihalysa@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5070-5955

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

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

Corresponding author: Moiseeva Ekaterina M. E-mail: emoiseeva@kantiana.ru

For citation: Moiseeva E.M., Roitman A.P., Rafalskiy V.V., Zyubin A.Y., Samusev I.G., Filimonkina Iu. A., Mikhailova L.V. Application of Raman spectroscopy using an original optical sensor to assess the laboratory efficacy of antiplatelet drugs. *Medical alphabet*. 2024; (20): 65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-65-69>

