

Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Р.Е. Калинин, Н.В. Короткова*, И.А. Сучков,
Н.Д. Мжаванадзе, А.Н. Рябков

Рязанский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Реферат

В обзоре представлены современные данные о структуре и функциональной роли молекул клеточной адгезии, принадлежащих к семейству селектинов — селектинов P, L и E, — и их участии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Молекулы межклеточной адгезии эндотелия сосудистой стенки, тромбоцитов и лейкоцитов служат важным звеном в процессах васкулогенеза, развития и регенерации сосудистой системы, с одной стороны, и участниками наиболее ранних этапов нарушения функции эндотелия с последующим развитием патологии — с другой. По этой причине для понимания молекулярных основ патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний очень важны представления о механизмах деятельности данной группы молекул. Адгезия молекул, как между клетками, так и между клетками и компонентом внеклеточного матрикса, — важнейший этап физиологических и биохимических процессов. На сегодняшний день известно пять классов молекул межклеточной адгезии: интегрины, кадгеринины, иммуноглобулины (в том числе нектинины), селектины и адрессины. Все они связаны с цитоплазматической мембраной и обеспечивают взаимодействие клеток друг с другом. Некоторые из них являются трансмембранными и связаны с цитоскелетом клетки. На поверхности клеток молекулы межклеточной адгезии могут располагаться кластерами, образуя участки многоточечного связывания и тем самым определяя степень avidности. Одна из наиболее значимых функций селектинов — участие в начальной стадии каскада адгезии лейкоцитов, в результате которой происходят их связывание с эндотелием, роллинг и дальнейшая экстравазация в ткани. Первый этап этого процесса опосредован специфическими нековалентными взаимодействиями между селектинами и их гликановыми лигандами, при этом гликаны функционируют в качестве интерфейса между лейкоцитами или раковыми клетками и эндотелием. Нацеленность на эти взаимодействия остаётся одной из основных стратегий, направленных на разработку новых методов лечения иммунных, воспалительных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: селектины P, L и E, молекулы межклеточной адгезии, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Короткова Н.В., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Рябков А.Н. Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):617–627. DOI: 10.17816/KMJ2022-617.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-617

Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases

R.E. Kalinin, N.V. Korotkova*, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze, A.N. Ryabkov
Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Abstract

The review presents current data on the structure and functional role of cell adhesion molecules belonging to the selectin family (selectins P, L and E), and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. On the one hand, intercellular adhesion molecules of the vascular wall endothelium, platelets and leukocytes are an important link in the processes of vasculogenesis, development and regeneration of the vascular system. On

*Для переписки: fnv8@yandex.ru

Поступила 01.11.2021; принята в печать 11.01.2022;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: fnv8@yandex.ru

Submitted 01.11.2021; accepted 11.01.2022;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

the other hand, these molecules participate in the earliest stages of endothelial dysfunction with the subsequent development of pathology. For this reason, figuring out the mechanisms of activity of this group of molecules is very important for understanding the molecular basis of the cardiovascular diseases pathogenesis. The adhesion of molecules, both between cells and between cells and a component of the extracellular matrix, is the most important stage of physiological and biochemical processes. According to present knowledge, five classes of intercellular adhesion molecules are known: integrins, cadherins, immunoglobulins (including nectins), selectins and addressins. All of them are bonded to a cytoplasmic membrane and provide the interaction of cells with each other. Some of them are transmembrane and associated with the cytoskeleton of the cell. On the cell surface, intercellular adhesion molecules can be located in clusters, forming multipoint binding sites and thereby determining the degree of avidity. One of the most significant functions of selectins is participation in the initial stage of the leukocyte adhesion cascade, which results in their binding to the endothelium, rolling and further extravasation into tissues. The first stage of this process is mediated by specific non-covalent interactions between selectins and their glycan ligands, with the glycans functioning as an interface between leukocytes or cancer cells and the endothelium. Targeting these interactions remains one of the main strategies aimed at developing new methods of treating immune, inflammatory and oncological diseases.

Keywords: P, L, E selectins, intercellular adhesion molecules, cardiovascular diseases.

For citation: Kalinin RE, Korotkova NV, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Ryabkov AN. Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):617–627. DOI: 10.17816/KMJ2022-617.

Введение

Селектины (кластер дифференцировки 62, или CD62) принадлежат к семейству белков межклеточной адгезии (САМ — от англ. cell adhesion molecules). Это гликопротеины клеточной мембраны, которые обеспечивают адгезивные взаимодействия между гемопоэтическими, раковыми клетками, лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелием. Клеточная адгезия играет решающую роль в воспалительных, инфекционных, метастатических и иммунных процессах, а также в способности стволовых клеток определять свою «нишу» [1].

Селектины также определяют поведение aberrantных лейкоцитов при хронических и острых воспалительных заболеваниях [2]. Обнаружено, что адгезивные взаимодействия между клетками, а также между клетками и внеклеточным матриксом играют важную роль в таких процессах, как эмбриональное развитие, морфогенез органов, воспалительные реакции, заживление ран, иммунный надзор, гемостаз и метастазирование опухоли [3].

Известные сегодня селектины имеют общую структурную организацию, их молекула состоит из пяти различных доменов:

1) N-концевого кальций-зависимого лектинового домена, состоящего из 120 аминокислот, ответственного за распознавание углеводов;

2) домена, подобного эпидермальному фактору роста (EGF — от англ. epidermal growth factor);

3) домена коротких консенсусных повторов (SCR — от англ. short consensus repeat), содержащего от 2 до 9 повторов приблизительно 60 аминокислот, относящегося к компонент-регуляторных белкам;

4) трансмембранного домена приблизительно из 25 аминокислот;

5) короткого цитоплазматического C-концевого домена (рис. 1).

N-концевые домены всех трёх селектинов имеют на 60% идентичный лектинам C-типа лектиновый домен [4].

Селектины способны связываться с лигандами, представленными олигосахаридами, с участием ионов кальция. Во многом существующие в настоящее время представления о строении селектинов обязаны исследованиям G. Ashwall и соавт., которые более 40 лет назад продемонстрировали, что гепатоциты содержат Ca^{2+} -зависимый углевод-связывающий белок, или лектин, который взаимодействует с сывороточными гликопротеинами [5]. Тогда было показано, что все три селектина распознают общий мотив: сиалированный и фукозилированный тетрасахарид Sialyl Lewis X (sLeX) с его изомерной формой Sialyl Lewis A (sLeA), являющийся терминальным компонентом некоторых N- и O-гликанов.

Сродство к связыванию гликановых детерминант sLeX и sLeA находится в миллимолярном диапазоне, они служат важными компонентами многих гликопротеинов и гликолипидных лигандов, которые часто присутствуют на белках и участвуют в мультвалентных взаимодействиях. В дальнейшем открытие было подтверждено благодаря применению современных методов молекулярной и клеточной биологии. В настоящее время к указанной группе молекул применяют термин «селектин» вместо нашедшего применение ранее термина «LEC-САМ» (от

Таблица 1. Описание L-, E- и P-селектинов и их общебиологических и биохимических свойств [цит. по 7, модиф.]

Селектин	L (MEL-14, CD62L)	E (ELAM-1, CD62E)	P (GMP-140, PADGEM, CD62P)
Экспрессия	Все лейкоциты (Т-клетки, моноциты, полиморфноядерные нейтрофилы)	Активированные эндотелиоциты	Активированные эндотелиоциты/ активированные тромбоциты
Привязанные клеточные типы	Активированные эндотелиоциты	Нейтрофилы/моноциты	Нейтрофилы/моноциты
Контроль экспрессии	Конститутивный	Провоспалительные цитокины	Тромбин, гистамин, провоспалительные цитокины, активные формы кислорода
Молекулярная масса молекулы, кДа	75–110	116	140
Молекулярная масса белковой части молекулы, кДа	~45	~64	~90
Доля углеводов в составе, %	50	50	28,8
N-гликозилированные сайты	10	11	12
Лиганд	PSGL-1 GlyCAM-1 MAdCAM-1 CD-34 Podocalyxin	PSGL-1 ESL-1 L-Selectin Podocalyxin	PSGL-1 CD24

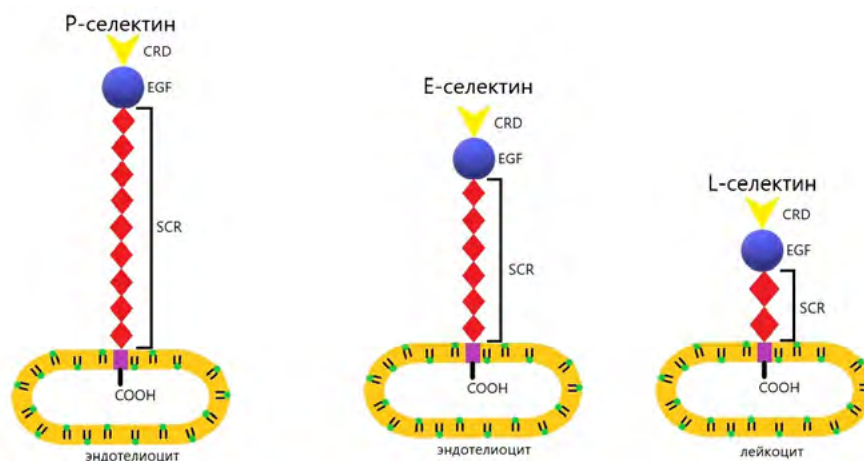


Рис. 1. Схематическое представление структур P-, E- и L-селектинов; расшифровка обозначений в тексте

англ. lectin-EGF complementbinding-cell adhesion molecule) [6].

Общая характеристика селектинов представлена в табл. 1.

Селектины практически не экспрессируются на мембране неактивированных клеток. При активации эндотелиоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, которая происходит при определенных условиях (изменении скорости тока крови, водородного показателя и температу-

ры, нарушении структуры клеток, воздействии биологически активных молекул) экспрессия селектинов повышается.

Р-селектин

Аминокислотная последовательность человеческого Р-селектина представлена 120 аминокислотами. Он имеет молекулярную массу около 140 кДа и простирается приблизительно на 40 нм от поверхности эндотелия. При экс-

прессии на мембране тромбоцитов молекулярная масса Р-селектина в восстановленном виде составляет около 149 кДа и содержит 28,8% углеводов по массе. Для Р-селектина типичны 9 консенсусных повторов в домене SCR. Он способен ассоциироваться в гомодимер путём взаимодействия трансмембранных доменов. Димеризация Р-селектина и его основного лиганда — гликопротеинового лиганда Р-селектина (PSGL-1 — от англ. P-selectin glycoprotein ligand 1) — способствует связыванию лейкоцитов с эндотелиоцитами. PSGL-1 — трансмембранный белок лейкоцитов [8].

Существует также растворимая форма Р-селектина (sP-селектин), образуется она путём альтернативного сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Данная фракция sP-селектина попадает в кровоток из активированных тромбоцитов. Как растворимая, так и мембранная формы селектинов экспрессируются стимулированными эндотелиальными клетками и тромбоцитами

Р-селектин находится в α -гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах-тельцах Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток, участвует в первичном взаимодействии полиморфноядерных нейтрофилов и эндотелиоцитов, в частности в фокусе воспаления. Доказано, что, действуя совместно с цитокинами, он способен регулировать синтез интегринов. Максимальное его содержание возникает через 5–10 мин после активации клеток, и в течение получаса/часа Р-селектин отделяется от поверхности клеток [9].

На поверхность клеток селектин Р доставляется двумя способами. Основной — быстрая, за 2 мин, мобилизация из телец Вейбеля–Паладе, максимум приходится на 10-ю минуту, продолжительность — до 3 ч. При его осуществлении синтез новых молекул не происходит. Вызывается данный путь воздействием гистамина, тромбина, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов [10].

Второй путь связан с усилением транскрипции мРНК Р-селектина и повышением его синтеза в эндотелиальных клетках *in vitro* и *in vivo* под действием провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β , липополисахаридов внешней мембраны бактерий. В этом процессе участвуют транскрипционный фактор NF- κ B и активирующий фактор транскрипции 2-ATF-2. Однако, в отличие от других млекопитающих, у человека и приматов данный путь отсутствует. В условиях *in vitro* было показано, что в человеческих эндотелиальных клетках фактор некроза опухоли α ,

напротив, замедляет транскрипцию мРНК Р-селектина, а в условиях *in vivo* уменьшает Р-селектин-опосредованную клеточную адгезию [11].

По результатам исследований G.V. Chaitanya и соавт., регуляция экспрессии селектина Р может осуществляться под влиянием оксида азота [12]. Так, введение неселективного ингибитора синтазы оксида азота L-NAME (от англ. NG-nitro-L-arginine methylester) сопровождается увеличением экспрессии селектина Р [13]. Кроме того, экспрессия селектина Р на поверхности эндотелиоцитов увеличивается под влиянием гипоксии и снижается на фоне гипогликемии.

Существуют данные, что эндотелию присуща гетерогенность синтеза молекул клеточной адгезии. Так, некоторое количество аортальных эндотелиоцитов не содержит селектин Р в отличие от эндотелиальных клеток пупочной вены.

Е-селектин

Е-селектин — гликопротеин с молекулярной массой около 116 кДа, экспрессирующийся на поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток сосудов. Ген Sel E человека расположен на хромосоме 1q22–q25, он состоит из 12 экзонов. В составе молекулы Е-селектина есть лектиновый домен, домен EGF и шесть богатых цистеином консенсусных повторов домена SCR, за которыми следует N-концевой лектиновый домен из 119 остатков, отвечающий за связывание с олигосахаридным компонентом. Продукция селектина Е в отличие от продукции селектина Р является индуцибельной, после клеточной активации требует транскрипции *de novo*. Интактный эндотелий его практически не экспрессирует. Напряжение сдвига и провоспалительные цитокины выступают в качестве факторов, влияющих на экспрессию Е-селектина на мембране эндотелиоцитов [14].

Е-селектин синтезируется на плазматической мембране эндотелиальных клеток через 4–6 ч после воздействия фактора некроза опухоли α , интерферона γ и интерлейкина-1. Этот селектин принимает участие в инициации адгезии активированных лейкоцитов к эндотелиоцитам в зоне воспаления [15]. Максимальная концентрация селектина Е может сохраняться в течение 1–2 сут. Величина напряжения сдвига и его продолжительность влияют на индуцированную цитокинами экспрессию Е-селектина. При совместном воздействии напряжения сдвига и цитокинов происходит максимальная экспрессия селектина Е через 8–12 ч. Сигнальные пути JNK (c-Jun N-terminal kinases — c-Jun N-концевые киназы) и MAPK p38 (mitogen-activated proteinkinase — митоген-активируе-

мая протеинкиназа) увеличивают экспрессию селектина E. Вместе с тем его экспрессия NF-κB-зависима [16].

Лигандами для связывания E-селектина служат сиалированные олигосахариды (сиалил-Льюис A/X), в том числе в составе таких гликопротеинов, как E-селектиновый лиганд-1 (ESL-1) и PSGL-1. Известно, что они присутствуют в большем количестве на гранулоцитах, в меньшем — на моноцитах и T-лимфоцитах [17]. Кроме того, лигандами E-селектина могут быть гликофинголипиды, содержащие сиаловые кислоты.

Биологическое значение E-селектина заключается в обеспечении привлечения лейкоцитов в очаг воспаления и осуществлении медленного роллинга нейтрофилов по поверхности активированных эндотелиальных клеток [18]. При дефиците селектина E снижаются медленный роллинг лейкоцитов и выраженность воспалительной реакции. Селектин E также участвует в адгезии предшественников эндотелиальных клеток, что способствует миграции последних и формированию капилляров. Введение аденовирусного вектора E-селектина ускоряет образование капилляров и снижает выраженность некроза, вызванного ишемией. Таким образом, гиперэкспрессия E-селектина подтверждает его участие в адгезии предшественников эндотелиоцитов и неоангиогенезе [19].

L-селектин

L-селектин имеет сходную организацию внеклеточных доменов с P- и E-селектинами и содержит в своей структуре два коротких SCR-домена комплемент-регуляторного белка с молекулярной массой около 75 и 110 кДа в зависимости от типа клетки. N-концевые 9 аминокислот играют решающую роль в механизме связывания молекулы лиганда с L-селектином [20]. Эта часть молекулы также необходима для связывания лимфоцитов с высоким эндотелием посткапиллярных венул периферических лимфатических узлов и инвазии нейтрофилов в очаг воспаления. Есть данные, что P- и L-селектины связываются с O-гликанами, сульфатированным тирозином (ещё одна возможная посттрансляционная модификация) и другими аминокислотами вблизи N-конца PSGL-1. L-селектин связывается с сиалированными, фукозилированными и сульфатированными N- и O-гликанами на гликопротеинах, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках высоких эндотелиальных венул в лимфатических узлах [21].

L-селектин участвует в процессах миграции лейкоцитов к воспалённым тканям, повышен-

ный уровень лигандов L-селектина инициируют его экспрессию. Ещё одна важная роль L-селектина заключается в адгезии циркулирующих лейкоцитов к лейкоцитам, прикреплённым к стенке кровеносного сосуда, известной как вторичное связывание.

L-селектин непрерывно продуцируется на лейкоцитах и очень быстро освобождает поверхность клетки после её активации. Благодаря ему осуществляется адгезия лейкоцитов к клеткам лимфатических узлов и активированному эндотелию.

Участие селектинов в сердечно-сосудистых заболеваниях

К настоящему времени накоплено значительное количество данных о том, что молекулы адгезии участвуют не только в фиксации клеток в определённых зонах внутри тканей, но и в процессах передачи биохимической информации из внеклеточной среды посредством инициирования внутриклеточных сигнальных путей.

За последние 25 лет было показано, что селектины, в частности P-селектин, способствуют развитию воспаления и тромбоза во многих доклинических моделях заболеваний, включая атеросклероз [22], ишемические повреждения [23], артериальный тромбоз [24, 25].

С одной стороны, нерегулируемая адгезия и активация лейкоцитов приводят к повреждению тканей, что связано с развитием ряда воспалительных, ишемических и реперфузионных повреждений [26]. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания — основная причина заболеваемости и смертности, в связи с чем идёт активное изучение изменений отдельных биохимических сигнальных путей, для них характерных [27].

В связи с вышеизложенным изучение молекулярных механизмов функционирования адгезивных молекул позволит установить отдельные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний с целью дальнейшего определения стратегических точек приложения терапевтического вмешательства [28].

Селектины и инфаркт миокарда

Гликаны, служащие основным лигандом селектинов, играют большую роль в механизмах адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток. В последнее время их всё чаще используют в качестве биомаркёров метаболических нарушений, в частности при инфаркте миокарда.

Нейтрофилы — первый тип клеток, которые проникают в очаг повреждения при инфаркте миокарда, и происходит это путём экспрессии

селективных лигандов, инициирующих адгезию к активированным эндотелиальным клеткам. Уже экстравазированные нейтрофилы фагоцитируют клеточный детрит, высвобождают протеолитические ферменты и генерируют активные формы кислорода, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и инициации реакции заживления ран [29]. При этом оказывается цитотоксическое действие на жизнеспособные кардиомиоциты и кровеносные сосуды, что усугубляет повреждение миокарда, связанное с реперфузией [30]. Чрезмерное внутрисосудистое накопление нейтрофилов способствует повреждению капилляров и закупорке микрососудов, увеличивая продолжительность ишемического повреждения [31].

Проведённые исследования по подавлению P-селектина рекомбинантным моноклональным антителом инклакумабом продемонстрировали положительные результаты в клинических исследованиях. По данным Jean-Claude Tardif и соавт., инклакумаб, по-видимому, уменьшает повреждение миокарда после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST [32].

В настоящее время проводят исследования поведения селективных и на эпигенетическом уровне. Так, V. Izzì и соавт. изучали тромбоцитарно-эндотелиальный рецептор PEAR 1 (от англ. platelet endothelial aggregation receptor), участвующий в активации тромбоцитов и мегакариоцитопоэзе, экспрессия которого обусловлена метилированием дезоксирибонуклеиновой кислоты. В своём исследовании они получили данные, свидетельствующие об отрицательной корреляции PEAR 1 с тромбоцитарно-моноцитарными конъюгатами, P-селектином и количеством лейкоцитов и положительной корреляции с шириной распределения тромбоцитов и L-селектином. Это подтверждает эпигенетическую регуляцию PEAR 1, процессов воспаления и функционирования селективных [33].

M. Lampka и соавт., изучая уровни растворимых селективных при инфаркте миокарда, показали, что содержание sE-селектина повышается параллельно с выраженностью атерогенных изменений липидного профиля сыворотки крови, а уровень sP-селектина увеличивается в большей степени за счёт воспалительных и протромботических процессов. Однако sE- и sP-селективные адекватно не отражают степень активации эндотелия. На уровень sL-селектина влияют воспалительные процессы в сосудистой стенке. Снижение концентрации sL-селектина свидетельствует о функциональном истощении лейкоцитов у пациентов с инфарктом миокарда

и затрудняет оценку степени стимуляции лейкоцитов [34].

X. Zhang и соавт., изучая делецию гена фермента ремоделирования хроматина BRG1 (brahma-related gene 1) в эндотелии, выяснили, что при такой мутации снижается инфильтрация очага инфаркта миокарда нейтрофилами и уменьшается уровень провоспалительных медиаторов в тканях сердца после повреждения, вызванного ишемией-реперфузией. Дальнейшие исследования показали, что BRG1 активирует транскрипцию подокаликсина (PODXL) — сиаломуцинового белка, экспрессируемого подоцитами, мезотелием, сосудистыми эндотелиальными клетками, гемопоэтическими стволовыми клетками и тромбоцитами и являющегося лигандом L-селектина. Известно, что PODXL имеет решающее значение для адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам сосудов в ответ на гипоксию-реоксигенацию. Нокдаун PНК, кодирующей BRG1, подавляет индуцированную гипоксией-реоксигенацией экспрессию PODXL и блокирует адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [35].

McEver, изучая молекулярные механизмы действия селективных при воспалительных и тромботических заболеваниях *in vitro* с целью разработки специальных препаратов, ингибирующих взаимодействия селективных с их лигандами, показал, что селективные запускают сигналы в лейкоцитах, вовлекая лиганды к PSGL-1 и интегральному клеточному гликопротеину CD44. При этом происходят конформационные изменения в структуре β_2 -интегринов, опосредующих медленный роллинг.

Также было выяснено, что *in vitro* сигнального действия селективных, как правило, недостаточно для индуцирования выработки супероксида, синтеза тканевого фактора, секреции цитокинов или образования нейтрофильных внеклеточных ловушек. Однако селективная сигнализация позволяет сигналам от других агонистов, например хемокинов или липидных аутокоидов, генерировать подобного рода реакции. Возникает ли такая кооперативная сигнализация *in vivo* — вопрос, требующий дальнейшего исследования. Результаты представленных исследований могут привести к пониманию механизмов патогенеза тромботических и воспалительных заболеваний и созданию новых лекарственных мишеней для лечения последних [36].

Селективные и тромбозы

Участие селективных в возникновении и развитии тромбозов уже некоторым образом было

освещено в представленном обзоре. Активация нейтрофилов и их последовательные взаимодействия с тромбоцитами способствуют тромбообразованию и артериальному тромбозу и представляют собой потенциальную терапевтическую цель. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов опосредовано через молекулы адгезии, такие как Р-селектин, Е-селектин и их лиганды, которые осуществляют физические клеточные взаимодействия и внутриклеточную сигнализацию. Высвобождение растворимых медиаторов, а также передача сигналов между тромбоцитами и нейтрофилами приводят к их реципрокной активации и высвобождению нейтрофилами внеклеточных ловушек-каркасов конденсированного хроматина, играющих протромботическую роль при атеротромбозе [37].

Селектины и атеросклероз

Анализ риска развития атеросклеротических осложнений, основанный лишь на присутствии классических факторов риска, зачастую оказывается неполноценным. По этой причине предпринимают попытки по поиску полимодальных панелей маркёров, указывающих на присутствие заболевания. К ним относятся, в первую очередь, периферические маркёры крови и маркёры, свидетельствующие об ухудшении состояния артериальной стенки.

У пациентов с атеросклерозом в крови отмечают повышенный уровень классических медиаторов воспаления, таких как цитокины, молекулы клеточной адгезии, в том числе селектины, и острофазовые маркёры, например высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген и сывороточный амилоид А. Кроме того, установлена положительная корреляция между уровнем селектинов Р и Е и жёсткостью артерий, толщиной меди и интимы сонной артерии, стабильностью атеросклеротических бляшек и наличием клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с разным уровнем риска [38].

Активно идёт изучение функционирования селектинов при атеросклерозе, как у пациентов, так и в экспериментах на животных и на клеточных моделях. Так, S. Colijn и соавт., изучая действие фермента RIPK 3 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3), повышение активности которого ассоциируется с некроптозом, выявили, что он способен играть противовоспалительную роль, подавляя экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 в макрофагах и экспрессию селектина Е в эндотелиальных клетках. Этот факт даёт новую ин-

формацию об участии последнего в воспалительных сосудистых заболеваниях и поднимает вопросы об эффективности и безопасности его таргетирования в клинических условиях [39].

Zhishuai Ye и соавт. изучали роль взаимодействия Р-селектина с его специфическим лигандом PSGL-1 при атеросклерозе. Было показано, что это взаимодействие ускоряет течение атеросклероза, что связано с активацией миелоидной дифференцировки в ходе первичного ответа MYD88-зависимого сигнального пути (цитозольный адаптерный белок, участвующий в сигналинге через Toll-подобные рецепторы) и MyD88-независимого сигнальных путей Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [40].

С целью изучения вклада молекул адгезии в патогенез атеросклероза применяют генетическое моделирование последнего у экспериментальных животных. Так, R.G. Collins и соавт. моделировали у мышей дефицит молекул межклеточной адгезии селектина Р и ICAM-1, при этом животные получали избыточное количество жиров. На фоне указанного сочетания условий уменьшалась площадь атеросклеротического поражения. У мышей же, нокаутированных по генам Apo E и ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1), по сравнению с мышами, нокаутированными лишь по гену Apo E, отмечено значительное уменьшение площади атеросклеротического поражения аорты. Последний факт может свидетельствовать об участии молекул адгезии в развитии атеросклероза на ранних стадиях. Кроме того, целенаправленное воздействие на определённые гены позволяет влиять на площадь, охватываемую атеросклеротическим процессом [41]. Также исследование таргетирования растворимого Р-селектина показало его отрицательную роль при атеросклерозе [42]. Можно предположить, что гетерогенность продукции молекул межклеточной адгезии эндотелиоцитами отражает неоднородность различных участков сосудистого русла для инфильтрации лейкоцитами и, возможно, развития атеросклеротических повреждений.

Селектины и варикозная болезнь вен нижних конечностей

В последние годы происходит стремительное развитие флебологии, сформулированы новейшие представления о патогенезе заболеваний вен и механизмах повреждения венозной стенки. При этом одной из теорий патологии вен остаётся флебостаз в сочетании с лейкоцитарной агрессией, что также может осуществляться с участием молекул адгезии [43].

G. Моїух и соавт. среди прочих маркёров эндотелиальной дисфункции изучали уровень P-селектина с целью оценки корреляционных связей между его концентрацией в плазме крови и состоянием сосудистой стенки. Так, было отмечено, что компрессионная терапия улучшает состояние стенки варикозно расширенной вены, влияя на уровень содержания биомаркёров, связанных с эндотелиальной функциональностью, воспалением, окислительным стрессом и коагуляцией [44].

J. Mikuła-Pietrasik и соавт. при прямом сравнении сывороток крови от пациентов с варикозом и здоровых доноров показали, что патологическая сыворотка содержит повышенные концентрации молекул межклеточной адгезии, в том числе P-селектина, при этом уровень последнего отрицательно коррелирует с календарным возрастом [45]. Далее исследователи подтвердили стареющие эндотелиальные клетки вен пуповины действию сыворотки крови от пациентов с варикозом и отмечали повышение уровня вырабатываемых этими клетками ICAM-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), P-селектина, uPA (plasminogen activator, urokinase), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) и ET-1.

V. Goshchynsky и соавт. при проведении своих исследований констатировали наличие значимых патоморфологических и патофизиологических изменений в стенке глубоких вен с нарушением целостности эндотелиальной выстилки. На 10-е и 60-е сутки послеоперационного периода зарегистрировано повышение концентраций маркёров эндотелиальной дисфункции: P-селектина, E-селектина, активатора плазминогена тканевого типа, эндотелина-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), циркулирующих эндотелиальных клеток. Также установлено, что, несмотря на оперативное вмешательство, показатели эндотелиальной дисфункции снижаются, но в отдалённом послеоперационном периоде не приходят в норму [46].

Селектины и пролапс митрального клапана

A.B. Ягода и соавт. выявили у пациентов с пролапсом митрального клапана гиперпродукцию циркулирующих молекул клеточной адгезии — селектина E, VCAM-1 и ICAM-1, что служит показателем процесса активации эндотелия, приводящего к возможным изменениям сосудистого гомеостаза. Параллельно у пациентов отмечено снижение содержания PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule), что, вероятно, доказывает защитную функцию данной молекулы в отношении развития тром-

бозов. Также снижение количества PECAM-1 может быть связано с определёнными ранее низкими показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с пролапсом митрального клапана [47].

Необходимо отметить, что в течение последних 5 лет увеличивается количество публикаций, посвящённых инструментальной молекулярной визуализации воспаления. И с этой целью используют P-селектин как маркёр воспаления, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний, для которых особенно важна ранняя диагностика. Так, доклиническая молекулярная визуализация P-селектина была продемонстрирована с помощью позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ультразвуковых методов с использованием различных агентов, в частности фукоидана или антител против P-селектина [48].

B. Li и соавт. также изучали действие капсул с фукоиданом. Исследование показывает, что они способны связываться с P-селектином и активированными агрегатами тромбоцитов, даже в условиях высокой скорости потока. Это свойство можно использовать с целью молекулярной диагностики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся повышенной экспрессией P-селектина [49].

Кроме того, всё больше публикаций, в которых обсуждают таргетные терапевтические подходы, нацеленные на взаимодействие рецептора/лиганда селективных, которые могут быть использованы с целью подавления воспалительной реакции или для лучшей миграции лейкоцитов в ткани. К примеру, путём модификации экспрессии рецепторов селективных можно целенаправленно управлять миграцией фагоцитирующих лейкоцитов [50].

Заключение

Таким образом, к настоящему времени многочисленные исследования, включая модели *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировали существенную роль селективных в инициации внутриклеточных сигнальных путей и регуляции межклеточных взаимодействий лейкоцитов с сосудистой стенкой. Участвуя в регуляции селективных-зависимой активации и адгезии лейкоцитов, указанные молекулы клеточной адгезии функционируют в различных физиологических и патологических процессах, в том числе при развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Прерывание каскада взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток — одно из

основных направлений исследований, и его терапевтический потенциал находится в стадии интенсивного изучения. Разработка реальных ингибиторов взаимодействий селектинов с их лигандами *in vivo* является сложной задачей из-за двойственной роли селектинов. В связи с вышеизложенным дальнейшее изучение биохимических сигнальных путей, связанных с селектин-зависимыми клеточными взаимодействиями, позволит лучше понять механизмы, участвующие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также поможет в поиске новых подходов к разработке терапевтических вмешательств.

Участие авторов. Р.Е.К. и И.А.С. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Н.В.К., Н.Д.М. и А.Н.Р. — анализ данных, подготовка текста, редактирование.

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Wayne Smith C. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):S375–S379; quiz S414. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
- Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: Implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;8:1878. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01878.
- Ludwig RJ, Schon MP, Boehncke WH. P-selectin: A common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation and tumour metastasis. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(8):1103–1117. DOI: 10.1517/14728222.11.8.1103.
- Tvaroška I, Selvaraj C, Koča J. Selectins — The two Dr. Jekyll and Mr. Hyde faces of adhesion molecules — a review. *Molecules*. 2020;25(12):2835. DOI: 10.3390/molecules25122835.
- Ashwell G, Modell AG. The role of surface carbohydrates in liver recognition and the transport of circulating glycoproteins. In: Meister A, editor. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. Vol. 41. New York: John Wiley & Sons; 1974. p. 99–128. DOI: 10.1002/9780470122860.ch3.
- Sperandio M, Gleissner CA, Ley K. Glycosylation in immune cell trafficking. *Immunol Rev*. 2009;230(1):97–113. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00795.x.
- Kappelmayer J, Nagy BJr. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. *Biomed Res Int*. 2017;6138145. DOI: 10.1155/2017/6138145.
- Ramachandran V, Yago T, Epperson TK, Kobzdej MM, Nollert MU, Cummings RD, Zhu C, McEver RP. Dimerization of a selectin and its ligand stabilizes cell rolling and enhances tether strength in shear flow. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(18):10166–10171. DOI: 10.1073/pnas.171248098.
- Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood*. 1996;88(9):3259–3287. DOI: 10.1182/blood.V88.9.3259.bloodjournal8893259.
- Kvietys PR, Granger DN. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(3):556–592. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.002.
- Liu Z, Miner JJ, Yago T, Yao L, Lupu F, Xia L, McEver RP. Differential regulation of human and murine P-selectin expression and function *in vivo*. *J Exp Med*. 2010;207(13):2975–2987. DOI: 10.1084/jem.20101545.
- Hossain M, Qadri SM, Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9:28. DOI: 10.1186/1476-9255-9-28.
- Chaitanya GV, Cromer W, Wells S, Jennings M, Mathis JM, Minagar A, Alexander JS. Metabolic modulation of cytokine-induced brain endothelial adhesion molecule expression. *Microcirculation*. 2012;19(2):155–165. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00141.x.
- Huang RB, Gonzalez AL, Eniola-Adefeso O. Laminar shear stress elicit distinct endothelial cell E-selectin expression pattern via TNF α and IL-1 β activation. *Biotechnol Bioeng*. 2013;110(3):999–1003. DOI: 10.1002/bit.24746.
- Huang RB, Eniola-Adefeso O. Shear stress modulation of IL-1 β -induced E-selectin expression in human endothelial cells. *PLoS One*. 2012;7(2):e31874. DOI: 10.1371/journal.pone.0031874.
- Chen TC, Chien SJ, Kuo HC, Huang WS, Sheen JM, Lin TH, Yen CK, Sung ML, Chen CN. High glucose-treated macrophages augment E-selectin expression in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2011;286(29):25564–25573. DOI: 10.1074/jbc.M111.230540.
- Nimrichter L, Burdick MM, Aoki K, Laroy W, Fierro MA, Hudson SA, Von Seggern CE, Cotter RJ, Bochner BS, Tiemeyer M, Konstantopoulos K, Schnaar RL. E-selectin receptors on human leukocytes. *Blood*. 2008;112(9):3744–3752. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149641.
- Sundt P, Pospieszalska MK, Cheung LS, Konstantopoulos K, Ley K. Biomechanics of leukocyte rolling. *Biorheology*. 2011;48(1):1–35. DOI: 10.3233/BIR-2011-0579.
- Nishiwaki Y, Yoshida M, Iwaguro H, Masuda H, Nitta N, Asahara T, Isobe M. Endothelial E-selectin potentiates neovascularization via endothelial progenitor cell-dependent and -independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):512–518. DOI: 10.1161/01.ATV.0000254812.23238.2b.
- Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М., Широков В.Ю., Жданова О.Ю. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(4):34–49. [Ivanov AN, Norkin IA, Puchinyan DM, Shirokov VY, Zhdanova OY. Endothelial cell adhesion molecules. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014;45(4):34–49. (In Russ.)]
- Jutila MA, Watts G, Walcheck B, Kansas GS. Characterization of a functionally important and evolutionarily well-conserved epitope mapped to the short consensus repeats of E-selectin and L-selectin. *J Exp Med*. 1992;175(6):1565–1573. DOI: 10.1084/jem.175.6.1565.
- Khodabandehlou K, Masehi-Lano J, Poon C, Wang J, Chung EJ. Targeting cell adhesion molecules with nanoparticles using *in vivo* and flow-based *in vitro* models of atherosclerosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(8):799–812. DOI: 10.1177/1535370217693116.
- Henning RJ, Bourgeois M, Harbison RD. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and PARP inhibitors: Mechanisms of action and role in cardiovascular disorders.

Cardiovasc Toxicol. 2018;18(6):493–506. DOI: 10.1007/s12012-018-9462-2.

24. Grilz E, Marosi C, Königsbrügge O, Riedl J, Posch F, Lamm W, Lang IM, Pabinger I, Ay C. Association of complete blood count parameters, D-dimer, and soluble P-selectin with risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1335–1344. DOI: 10.1111/jth.14484.

25. Schutzman LM, Rigor RR, Khosravi N, Galante JM, Brown IE. P-selectin is critical for *de novo* pulmonary arterial thrombosis following blunt thoracic trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):583–591. DOI: 10.1097/TA.0000000000002166.

26. Van der Laan AM, Hirsch A, Robbers LF, Nijveldt R, Lommerse I, Delewi RA, van der Vleuten P, Biemond BJ, Zwaginga JJ, van der Giessen WJ, Zijlstra F, van Rossum AC, Voermans C, van der Schoot CE, Piek JJ. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012;163:57–65.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.002.

27. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020;28(1):79–87. [Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, Egorov AA, Povarov VO. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(1):79–87. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87.

28. Weil BR, Neelamegham S. Selectins and immune cells in acute myocardial infarction and post-infarction ventricular remodeling: Pathophysiology and novel treatments. *Front Immunol.* 2019;10:300. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00300.

29. Ma Y, Yabluchanskiy A, Lindsey ML. Neutrophil roles in left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Fibrogen Tissue Repair.* 2013;6(1):11. DOI: 10.1186/1755-1536-6-11.

30. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DPV. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res.* 2012;94(2):276–283. DOI: 10.1093/cvr/cvs018.

31. Heusch G. The coronary circulation as a target of cardioprotection. *Circ Res.* 2016;118(10):1643–1658. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308640.

32. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, Robb S, Bertrand OF, Cournoyer D, Johnson D, Mann J, Guertin MC, L'Allier PL. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. Randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2048–2055. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.

33. Izzi B, Gianfagna F, Yang Wen-Yi, Cludts K, De Curtis A, Verhamme P, Di Castelnuovo A, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G, Staessen JA, Hoylaerts MF, Iacoviello L, Moli-family Investigators. Variation of PEAR1 DNA methylation influences platelet and leukocyte function. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):151. DOI: 10.1186/s13148-019-0744-8.

34. Lampka M, Grabczewska Z, Krajewska M, Piskorska E, Hołyńska-Iwan I, Kubica J. Soluble selectins in myocardial infarction. *Pol Merkur Lekarski.* 2013;34(202):188–191.

35. Zhang X, Liu S, Weng X. Brg1 deficiency in vascular endothelial cells blocks neutrophil recruitment and ameliorates cardiac ischemia-reperfusion injury in mice. *Int J Cardiol.* 2018;15(269):250–258. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.105.

36. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107(3):331–339. DOI: 10.1093/cvr/cvv154.

37. Pircher J, Engelmann B, Massberg S, Schulz C. Platelet-neutrophil crosstalk in atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1274–1282. DOI: 10.1055/s-0039-1692983.

38. Poredoš P, Ježovnik MK. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Vasa.* 2015;44(4):247–256. DOI: 10.1024/0301-1526/a000439.

39. Colijn S, Muthukumar V, Xie J, Gao S, Griffith CT. Cell-specific and athero-protective roles for RIPK3 in a murine model of atherosclerosis. *Dis Model Mech.* 2020;13(1):dmm041962. DOI: 10.1242/dmm.041962.

40. Ye Zi, Zhong L, Zhu S, Wang Y. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2019;10(7):507. DOI: 10.1038/s41419-019-1736-5.

41. Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med.* 2000;191(1):189–194. DOI: 10.1084/jem.191.1.189.

42. Woollard KJ, Chin-Dusting J. Therapeutic targeting of P-selectin in atherosclerosis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007;6(1):69–74. DOI: 10.2174/187152807780077345.

43. Шанаев И.Н. Современные теории патогенеза трофических язв венозной этиологии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2019;7(4):600–611. [Shanaev IN. Modern theories of pathogenesis of trophic ulcer of venous etiology. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2019;7(4):600–611. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ201974600-611.

44. Moñux G, Serna-Soto M, Plá-Sánchez F, Zamorano-León JJ, Segura A, Rial R, Freixer G, Zekri-Nechar K, Hugo-Martínez C, Serrano J, López-Farré A. Compression stockings attenuate the expression of proteins associated with vascular damage in human varicose veins. *Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):428–434. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.05.020.

45. Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Aniukiewicz K, Sosińska P, Krasieński Z, Tykarski A, Książek K. Serum from varicose patients induces senescence-related dysfunction of vascular endothelium generating local and systemic proinflammatory conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2069290. DOI: 10.1155/2016/2069290.

46. Goshchynsky V, Migenko B, Riabokon S. Pathophysiological and pathomorphological aspects of relapse of varicose veins after endovascular laser vein coagulation. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2468–2475. DOI: 10.36740/WLek202011124.

47. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(1):45–50. [Yagoda AV, Gladkikh NN, Gladkikh LN. The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016;15(1):45–50. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-45-50.

48. Perkins LA, Anderson CJ, Novelli EM. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin

expression as valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *J Nucl Med.* 2019;60(12):1691–1697. DOI: 10.2967/jnumed.118.225169.

49. Li B, Juenet M, Aid-Launais R, Maire M, Ollivier V, Letourneur D, Chauvierre C. Development of polymer microcapsules functionalized with fucoidan to target P-selec-

tin overexpressed in cardiovascular diseases. *Adv Healthc Mater.* 2017;6(4):1601200. DOI: 10.1002/adhm.201601200.

50. Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: Implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;8:1878. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01878.

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, докт. мед. наук., проф., зав. каф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Короткова Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доц., каф. биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; fnv8@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Сучков Игорь Александрович, докт. мед. наук., проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; i.suchkov@rzgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Мжаванадзе Нина Джансуговна, канд. мед. наук, доц., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Рябков Александр Николаевич, докт. мед. наук., доц., каф. фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; ryabkov.an@tfoms-rzn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4705-747X>

Author details

Roman E. Kalinin, M.D., D. Sci., Prof., Head, Depart. of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, Ryazan State Medical University; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Natalya V. Korotkova, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Depart. of biological chemistry with course of clinical laboratory diagnostics, Continuing Professional Education Faculty, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan; fnv8@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Igor A. Suchkov, M.D., D. Sci., Prof., Depart. of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, Ryazan State Medical University; i.suchkov@rzgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Nina D. Mzhavanadze, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Depart. of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, senior researcher at the central research laboratory, Ryazan State Medical University; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Alexander N. Ryabkov, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Depart. of Pharmacology with Course of Pharmacy, Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University; ryabkov.an@tfoms-rzn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4705-747X>