



Научные обзоры / Scientific reviews

© ЧУЯНОВА А. А., ПОНАСЕНКО А. В.

УДК 616.131.-005.755.-151.5; 575.224.22.

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СЕЛЕКТИНОВ И ЭНДОТЕЛИНА-1 С РАЗВИТИЕМ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. А. Чуюнова, А. В. Понасенко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово 650002, Российская Федерация

Резюме. В статье приведены данные обзора литературы фундаментальных и клинических исследований, посвященных молекулярным механизмам формирования эндотелиальной дисфункции при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на достаточное научное обоснование роли дискоординации функций клеток эндотелия при развитии тромботических процессов, молекулярно-генетические механизмы ее реализации изучены лишь с отдельных сторон. Среди биологически активных веществ, участвующих в поддержании сосудистого гомеостаза, акцентировано внимание на менее изученных предикторах ТЭЛА. Выявлены кандидатные молекулярно-генетические маркеры генов Е-селектина, Р-селектина и Эндотелина-1, имеющие научное обоснование для использования их в качестве прогностических факторов при ведении пациентов с ТЭЛА.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, тромбоэмболия легочной артерии, эндотелиальная дисфункция, молекулы клеточной адгезии, селектины, эндотелин-1, одиночные нуклеотидные полиморфизмы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Чуюнова АА, Понасенко АВ. Ассоциация полиморфизмов генов селектинов и эндотелина-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(4):5-12. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12

ASSOCIATION OF SELECTIN GENES POLYMORPHISMS AND ENDOTELIN-1 WITH THE DEVELOPMENT OF PULMONARY EMBOLISM

A. A. Chuyanovа, A. V. Ponasenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

Abstract. The article reviews the literature on fundamental and clinical studies devoted to the problems of molecular mechanisms of endothelial dysfunction formation of pulmonary embolism (PE). Despite the sufficient scientific justification of the role of discoordination of endothelial cell functions in the development of thrombotic processes, only some aspects of molecular genetic mechanisms of its realization have been studied. The main attention is paid to the less studied predictors of PE among the biologically active substances that are involved in the process of maintaining vascular homeostasis. Candidate molecular genetic markers of genes E- and P-selectin, Endothelin-1, with scientific substantiation for their use as prognostic factors while treating patients with PE, are revealed.

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, endothelial dysfunction, cell adhesion molecules, selectins, endothelin-1, single nucleotide polymorphisms.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chuyanovа AA, Ponasenko AV. Association of selectin genes polymorphisms and endothelin-1 with the development of pulmonary embolism. *Siberian Medical Review.* 2018;(4):5-12. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12

Введение

Несмотря на значительные достижения современной медицины, тромбоэмболические заболевания остаются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения в индустриально развитых странах и представляют, таким образом, серьезную медико-социальную проблему.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является наиболее опасным осложнением венозной тромбоэмболии (ВТЭ), обусловленная окклюзией артериального русла легких тромботическими массами, формирующимися в венах большого круга кровообращения, правом предсердии, правом желудочке

сердца с наиболее частой фиксацией эмбола в бифуркациях сосудов легких [1]. ТЭЛА – одна из наиболее важных проблем современной клинической медицины и занимает третье место по частоте летальности от острых кардиоваскулярных заболеваний. Смертность при ТЭЛА, осложнившейся артериальной гипотензией, достигает 67 % и более даже в условиях проведения сердечно-легочной реанимации [2]. Риск неблагоприятного исхода в острой фазе варьирует в широких пределах в зависимости от клинической тяжести и наличия дисфункции правого желудочка, причем ранняя (30-дневная) смертность варьируется от 0,5 % гемодинамически стабильных, «пациентов с

низким риском», до более чем 20 % пациентов с кардиогенным шоком [3]. Более того, и что важно, риск смертности и заболеваемости, связанной с ТЭЛА, простирается далеко за пределы острой фазы заболевания. По данным исследования Focus, опубликованного в 2016 году, смертность пациентов после перенесенной ТЭЛА в течение трех лет составляет 30 % [2]. Довольно трудно оценить эпидемиологию ТЭЛА в силу ее частого асимптомного течения. Кроме того, в ряде случаев первой и единственной манифестацией ТЭЛА является внезапная смерть [4].

В последнее время существует мнение, что ТЭЛА является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого значимую роль играют факторы неспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5].

Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе артериального тромбоза

Эндотелий представляет собой тонкий монослой эпителиальных клеток мезенхимального происхождения, отделяющий кровоток от более глубоких слоев стенки сосуда. Он выполняет не только барьерную функцию, но и является крупнейшим паракринным органом, играющим важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза, тонуса и анатомической структуры сосудистой стенки. Эти функции эндотелия осуществляются за счет синтеза ряда биологически активных веществ, таких как оксид азота, простагландин, натрийуретический пептид, эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂, факторы роста и пролиферации сосудов (в том числе молекулы клеточной адгезии (САМ)) [6]. Первоначально под ЭД понимали лишь нарушение тонуса сосудов с преобладанием вазоконстрикции над вазодилатацией. В настоящее же время это понятие расширено и обозначает состояние эндотелия, сопровождающееся вазоконстрикцией и усиленной выработкой веществ, обладающих провоспалительными и протромботическими свойствами.

В частности, молекулы клеточной адгезии в нормальных условиях опосредуют взаимодействия матриксных клеток эндотелия и регулируют проницаемость сосудов. Адгезивная функция эндотелиальных клеток реализуется путем продукции селектинов, интегринов и иммуноглобулинов и других молекул межклеточной адгезии, которые участвуют в тромбообразовании на фоне атеросклеротического процесса, вызывая тяжелые осложнения в виде инфарктов миокарда, инсультов и тромбозов легочной артерии [7]. Клеточные молекулы адгезии представляют собой вещества белковой природы, выраженные на клеточной поверхности всех тканей. Они функционируют как рецепторы, которые запускают внутриклеточные пути и участвуют в контроле основных жизненно важных процессов, таких как эмбриогенез,

миграция, клеточный рост и дифференцировка, гибель клеток, обеспечение взаимодействия клеток с окружающей средой [8].

Помимо их ключевой функции в физиологическом обеспечении целостности ткани, молекулы адгезии играют выдающуюся роль в различных патологических процессах, связанных с функционированием эндотелия и активацией лейкоцитов. При сердечно-сосудистых заболеваниях молекулы клеточной адгезии особенно вовлечены в атерогенез и прогрессирование атеросклеротической бляшки, инфаркт миокарда и реперфузионное повреждение, васкулопатию аллотрансплантата, миокардит, гипертрофическую миокардиопатию и незначительную роль в клапанных стенозах и кардиомиопатии и т. д. [7]. Сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции воспалительного ответа. Поверхностная экспрессия молекул адгезии изменяется в процессе воспаления. Таким образом, цитоадгезивные молекулы играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [9], а их уровень может быть диагностическим маркером системного повреждения эндотелия.

Исследования последних лет существенно расширили наши представления о молекулярных механизмах формирования тромботических состояний [10-13]. Во многом это объясняется успехами в изучении такой фундаментальной составляющей эндогенного риска, как генетическая предрасположенность. Главным вектором этого поиска является концепция о полигенном характере предрасположенности к тромбозу, сформулированная в связи со значительной степенью вариабельности, т.е. полиморфизмом (SNP), генов практически всех компонентов гемостаза и постулирующая наличие в большинстве тромботических эпизодов сразу нескольких генетических факторов риска. Большинство исследователей к числу наследственных тромботических состояний относят лишь дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), а также мутации в генах факторов V (Лейденская мутация) и II. Мнение же о причастности к развитию ВТЭ множества других качественных или количественных дефектов системы гемостаза остается спорным [14]. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований в области молекулярного патогенеза ТЭЛА с целью поиска новых генетических факторов риска этого заболевания.

В настоящее время основными классами известных молекул цитоадгезии являются интегрины, кадгеринины, селектины, члены суперсемейства генов иммуноглобулинов (IgSF), CD44.

Селектины являются лектинами, как связывающие трансмембранные гликопротеины, которые опосредуют начальное низкоаффинное взаимодействие

лейкоцитов и эндотелиальных клеток, которое проявляется при прокатывании (роллинге) лейкоцитов по стенке сосудов. Это временное связывание приводит к дальнейшей активации лейкоцитов и последующей адгезии фибробластов и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [15]. Существует три близких члена семейства селектинов: E-селектин, L-селектин, P-селектин. Каждый член содержит N-концевой лектиновый домен С-типа (домен распознавания углеводов), за ним следует мотив эпидермального фактора роста (EGF), варьирующееся количество коротких консенсусных повторов, сходных с таковыми в комплементарных регуляторных белках, трансмембранный домен и короткий цитоплазматический хвост.

Исследования с использованием химерных селектинов показывают, что оба домена лектина и EGF непосредственно участвуют в клеточной адгезии и могут определять специфический связующий лиганд [16]. В противоположность большинству других САМ, селектиновая роль строго ограничена взаимодействием между лейкоцитами и сосудистым эндотелием.

E-селектин

E-селектин представляет собой немембранный белок, кодируемый геном SELE, экспрессирующийся исключительно в активированных эндотелиальных клетках [16]. Ген SELE человека расположен на хромосоме 1q22-q25 и состоит из 12 экзонов. E-селектин опосредует взаимодействие циркулирующих лейкоцитов в различных физиологических и патологических условиях. Связывая лейкоциты, E-селектин способствует адгезии лейкоцитов на эндотелиальных клетках [17]. E-селектин также участвует в активации внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [18]. Разнообразные кардиохирургические процедуры вызывают полиорганные повреждения и стимуляцию эндотелия, которая приводит к гиперкоагуляции и высокому обороту E-селектина и маркеров воспаления [19]. Кроме того, системный воспалительный ответ связан с усилением тенденции к развитию эндотелиальной дисфункции, пополнением лейкоцитов в местах повреждения тканей и активацией тромбоцитов. Так, самый высокий пик уровня E-селектина наблюдается через 12 часов после шунтирования коронарной артерии (АКШ) и сохраняется до 3 дней [20]. E-селектин был идентифицирован как важный регулятор образования тромбов и содержания фибрина в модели тромбоза у мышей. Масса тромбов у мышей дикого типа E-селектина была в 3 раза выше, чем у мышей с нокаутом E-селектина [21].

Известно несколько аллельных вариантов гена SELE, но мы рассмотрим лишь те из них, которые связаны с тромбозами. Так, S/A SNP (rs 5361) с заменой аминокислоты серина (Ser) на аргинин (Arg) в 128

позиции (Ser128Arg) связан с широким спектром нарушений, включая заболевание коронарных артерий, венозный тромбоз, ишемическое церебральное сосудистое заболевание, послеоперационный инфаркт миокарда, рестеноз после успешной коронарной ангиопластики, тяжесть атеросклеротического артериального заболевания, окклюзионное поражение периферических артерий и коронарная кальцификация [22, 23, 24, 25]. Кроме того, эндотоксин-индуцированная коагуляция, опосредуемая тканевым фактором, усиливается у людей, несущих S128R E-селектиновый аллель [26]. Таким образом, можно предположить, что этот полиморфизм также может быть связан с увеличением частоты рецидивов ВТЭ после прекращения антикоагулянтной терапии у пациентов с предыдущим эпизодом ВТЭ. Так, в исследовании 585 пациентов с ВТЭ, Bernd Jilma et al. обнаружили, что у пациентов, гомозиготных по отношению к Arg, повышен риск преждевременного рецидива ВТЭ [24].

Следующий полиморфный сайт гена SELE представляет собой замену одного нуклеотида A>C (rs5361), приводящую к замещению аргинина (R) на серин (S) в положении 149 (S149R) внутри домена эпидермального фактора роста. Эта замена приводит к потере потребности E-селектина в альфа-1-3-связанной фукозе, специфическому связыванию лиганда. С полиморфным сайтом S149R ассоциированы риски увеличения частоты осложнений после оперативного лечения сердечно-сосудистой патологии. На 152 пациентах было доказано, что аллель 149R ассоциируется с развитием периоперационного воспалительного ответа [27]. В исследовании Ewa Stepień et al. было обнаружено, что у носителей 149R аллеля SELE проведение аортокоронарного шунтирования оказывает значимое влияние на тромбоциты, отражающееся в увеличении их количества и усилении активации, а также сопровождается более высокими уровнями гликированного гемоглобина (bTG) в послеоперационном периоде, по сравнению с 149S гомозиготами [27]. Это явление также может быть связано с развитием ТЭЛА [29].

P-селектин

P-селектин представляет собой индуцибельный гранулярный мембранный белок, который экспрессируется на поверхности активированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток и опосредует их взаимодействие с лейкоцитами. У человека ген SELP, который кодирует P-селектин, расположен на хромосоме 1q21-q24 и состоит из 17 экзонов [30].

P-селектин имеет молекулярную массу 140 кДа и хранится в специфических гранулах, которые присутствуют в тромбоцитах (α -гранулах) и эндотелиальных клетках (тела Weibel-Palade), откуда они могут быть быстро мобилизованы на поверхность клетки в от-

вет на различные воспалительные агенты, такие как тромбин, факторы комплемента, гистамина, свободные радикалы и цитокины [31]. Экспрессия Р-селектина на поверхности клеток обычно короткоживущая (в минутах), что делает ее идеальным кандидатом для опосредования ранних лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий [16].

В целом активация Р-селектина, рассматриваемая как индикатор активации тромбоцитов, может индуцировать быструю клеточную транслокацию поверхности, приводящую к агрегации тромбоцитов и индукции прокоагулянтного состояния, а затем способствовать образованию микрососудистых тромбов. Это указывает на то, что Р-селектин может служить прямым и важным медиатором в развитии атероматозного поражения [32]. Хорошо известно, что патогенез атеросклероза включает важный воспалительный компонент, включающий рекрутирование и адгезию циркулирующих лейкоцитов к сосудистому эндотелию, как и в случае с ТЭЛА [33]. Myers et al. (2002, 2003) продемонстрировали достоверно более низкие массы тромбов у генетически модифицированных животных, у которых отсутствовали Р- и Е-селектины по сравнению с контрольными животными дикого типа, и показали, что высокие концентрации циркулирующего Р-селектина вызывают более крупные тромбы [34, 35]. Интересно, что ингибирование взаимодействия между Р-селектином и PSGL-1 ассоциировалось с сильным антитромботическим эффектом, уменьшало степень экспериментально индуцированного венозного тромбоза и способствовало лизису тромбов [36, 37].

Cihan Ay et al. обнаружили, что концентрации sP-селектина у пациентов с рецидивом ВТЭ значительно выше, чем у контрольных пациентов. У пациентов с рецидивом ВТЭ повышенная концентрация sP-селектина имела сходную или даже более важную роль, чем повышенная концентрация фактора VIII, гипергомоцистеинемия и мутация фактора V Leiden [10]. Высокие концентрации sP-селектина наблюдались при ишемической болезни сердца, атеросклерозе и остром ишемическом инсульте. Пациенты с венозной тромбозом продемонстрировали увеличение концентрации sP-селектина сразу после острого события [38] и через несколько месяцев после ВТЭ [10].

Только в нескольких публикациях было рассмотрено отношение sP-селектина к ВТЭ. В исследовании лейденской тромбофилии, измерения sP-селектина в подгруппе из 89 пациентов выявили достоверно более высокие концентрации в крови у пациентов через 6 месяцев и более после острой тромбоза, чем у контрольных пациентов [39].

Описано несколько вариантов гена Р-селектина (SELP), которые влияют на последовательность белка.

Один такой вариант, единичный нуклеотидный полиморфизм T/G SNP (rs 6136), который производит аминокислотную замену треонина (Thr) на пролин (Pro) в 715 позиции (Thr715Pro), стимулирует экспрессию и уровень секреции тромбоцитарного селектина [29, 40, 41]. Выявлено, что Pro715 последовательно ассоциируется с более низкими концентрациями sP-селектина в плазме. Из полученных данных в работе Cihan Ay et al. следует, что аллель Pro715 может иметь протективный эффект, обеспечивая защиту от увеличения концентрации sP-селектина, которая обычно наблюдается у гомозигот Thr 715 [10].

В исследовании J. A. Heit et al. (2011) A/G SNP (rs3917862) был ассоциирован с ВТЭ. Авторы доказали, что гаплотип, содержащий аллель T rs6025 F5 и аллель G rs3917862 SELP, связан с повышенным риском развития тромбоза легочной артерии по сравнению с гаплотипом TA (rs6025-rs3917862) [11].

Эндотелин-1

Среди вышеперечисленных биологически активных веществ, участвующих в поддержании сосудистого гомеостаза стоит выделить эндотелин 1 (EDN1) – эндотелиальный вазоконстриктор.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстрикторным пептидом, продуцируемым эндотелиальными и сосудистыми гладкомышечными клетками. Ген EDN1 локализован на хромосоме 6, занимает 5,5 kb и содержит 5 экзонов и 4 интрона. Вазоконстрикторный потенциал EDN1 в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. Синтез EDN1 кодируется различными генами. Среди трех изоформ эндотелина (EDN1, -2 и -3) EDN1 является единственной изоформой, продуцируемой эндотелиальными клетками. Он был идентифицирован как ген-кандидат для сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Кроме того, EDN1 является маркером коронарного атеросклероза и дисфункции эндотелия сосудов коронарного русла, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Высокие уровни EDN1 в плазме наблюдаются при различных состояниях: ишемии, после гемодиализа и сильной гипертензии, после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга.

Различные стимулы, такие как тромбин, медиаторы воспаления и гипоксия, увеличивают уровни EDN1, которые играют ключевую роль в регуляции сосудистой функции и действуют через гладкие мышцы, вызывая вазоконстрикцию, рост клеток и клеточную адгезию. Кроме того, полиморфный ген, кодирующий EDN1, повышает сосудистую реактивность при некоторых сосудистых расстройствах [43]. Однако, несмотря на это, роль EDN1 непосредственно в развитии венозных и артериальных тромбозов остается мало изученной.

Известно, что эндотелин регулирует уровень белковой РНК, уровни белка и активность ингибитора 1-активатора плазминогена, который ингибирует фибринолиз. Таким образом, более высокие концентрации EDN1 могут вызывать протромботическое состояние. Повышенный уровень EDN1 также был связан с каротидным атеросклерозом и бессимптомными цереброваскулярными поражениями у пациентов с гипертонической болезнью. Полиморфизм EDN T1370G расположен в 5-фланкирующей промоторной области гена и, следовательно, может участвовать в его дифференциальной транскрипционной регуляции и в увеличенном уровне EDN1. В. Kumari et al. (2016) выявили ассоциацию EDN T1370G с ВТЕ. В исследовании, проведенном на 133 пациентах и 164 здоровых людях, наблюдался большой процент пациентов, гомозиготных по 1370G аллелю, по сравнению с контролем. Среди пациентов, носители 1370G аллеля имели высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, по сравнению с гомозиготами по 1370T [30].

Трансверсия G > T в положении 566 гена, вызывающая переход от Lys (K, лизин) к Asn (N, аспарагин) в кодоне 198 (K198N, rs3570), была связана с реактивностью артериального давления, индексом массы тела и концентрацией EDN1 в плазме. Предыдущие исследования показали, что носители аллеля T значительно увеличивают действие EDN1, что может привести к увеличению синтеза EDN1 и, таким образом, способствовать развитию ЭД и, как следствие, ТЭЛА [44]. G. Pousada с коллегами (2015) в своем исследовании подтвердил эти данные. Было также продемонстрировано, что пациенты, носители по крайней мере одного аллеля T полиморфизма K198N, имеют более высокую концентрацию в плазме EDN1 по сравнению с другими генотипами. В данном исследовании наиболее частым генотипом в контрольной группе был G/G, тогда как в группе пациентов – G/T [45].

Заключение

Таким образом, говоря о молекулярных механизмах ТЭЛА, следует отметить роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе тромбозов. Научные данные о причинно-следственных связях ТЭЛА и ЭД быстро накапливаются. Однако чтобы подтвердить мнение о том, что ассоциированные с лейкоцитами и эндотелиальными клетками биологически активные вещества, такие как эндотелины, селектины, являются критическими участниками сосудистой дисфункции и повреждения тканей, которые связаны с широким спектром воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний, требуются дальнейшие исследования. Кроме того, успехи в этой области научных изысканий в значительной степени обусловлены появлением новых иммунологических и молекулярно-биологических подходов к традиционным экспериментальным

стратегиям в отношении физиологии сердечно-сосудистой системы. Но, несмотря на большое число работ, посвященных изучению особенностей аллельного полиморфизма генов, кодирующих компоненты различных биохимических систем организма, четких представлений об их роли в патогенезе ЭД, в частности, у больных с ТЭЛА до сих пор нет.

В этой связи, наиболее перспективным для дальнейшей разработки диагностических панелей, а также эффективных схем лечения и профилактики эпизодов ТЭЛА представляется изучение взаимодействий между этими системами, в том числе, на генетическом уровне, с целью установления молекулярных механизмов ЭД, участвующих в возникновении и/или прогрессии тромботического процесса. Детальное понимание всех патогенетических механизмов формирования тромба при развитии ТЭЛА может предотвратить манифестацию заболевания или возможность рецидива. Такой персонализированный подход к лечению жизнеугрожающего заболевания несомненно поможет продлить жизнь пациента и улучшить ее качество.

Литература / References

1. Кузнецов АБ, Бояринов ГА. Ранняя диагностика тромбоэмболии легочной артерии (обзор). Ссылка активна на 18.04.2017. [Kuznetsov AB, Boyarinov G A. Early diagnostics of pulmonary embolism (review). Accessed April 18, 2017. (In Russian)] <http://cyberleninka.ru/article/n/rannaya-diagnostika-tromboembolii-legochnoy-arterii-obzor> (cited 2017 Apr 18)]
2. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(8):976-990. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.061
3. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):780-786. DOI: 10.1183/13993003.00024-2016
4. Малышенко ЕС, Попов ВА, Хаес БЛ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП, Херасков В Ю, Радивилко АС, Григорьев ЕВ, Барбараш ЛС. Алгоритм интенсивного лечения острых тромбоэмболий легочной артерии: акцент на инвазивность. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(1):71-77. [Malyshenko ES, Popov VA, Haes BL, Shukevich DL, Plotnikov GP, Heraskov VY, Radivilko AS, Grigoryev EV, Barbarash LS. Algorithm of intensive care of acute pulmonary embolism: emphasis on the invasiveness. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(1):71-77. (In Russian)] DOI: 17802/2306-1278-2015-1-71-77

5. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, Fantoni C, Lupoli R, Brondi B, Borretta V, Bonfanti C, Ageno W, Dentali F. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(3):511–21. DOI: 10.1160/TH14-01-0081
6. Марков ХМ. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;(12):62-72. [Markov HM. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya*. 2005;(12):62-72. (In Russian)]
7. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. *International Medicine Journal*. 2003;33(8):380–386.
8. Goliass C, Tsoutsis E, Matziridis A, Makridis P, Batistatou A, Charalabopoulos K. Review. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease. *In Vivo*. 2007;21(5):757–69.
9. Borowska K, Jedrych B, Czerny K, Zabielski S. The role of integrins in the physiologic and pathogenic processes. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2006;21(124):362–366.
10. Ay C, Jungbauer L, Sailer T, Tengler T, Koder S, Kaidler A, Panzer S, Quehenberger P, Mannhalter C, Pabinger I. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clinical Chemistry*. 2007;53(7):1235–43. DOI: 10.1373/clinchem.2006.085068
11. Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, Sebastian MS, Armasu M, Rider DN, Andrade M. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(6):1133–1142. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04272.x
12. Yadav U, Mahemuti A, Hu X, Abudurehman K, Xia Y, Tang B, Upur H. Single nucleotide polymorphisms in interleukin-6 and their association with venous thromboembolism. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(6):4664–4670. DOI: 10.3892/mmr.3248
13. Полякова АП, Шмелева ВМ, Блинов МН, Солдатенков ВЕ, Каргин ВД, Папаян ЛП, Капустин СИ. Роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в развитии венозного тромбоза у лиц молодого возраста. *Медицинская иммунология*. 2014;16(2):155-164. [Polyakova AP, Shmeleva VM, Blinov MN, Soldatenkov VE, Kargin VD, Papayan LP, Kapustin SI. Role of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in patients with early onset venous thromboembolism. *Medical Immunology*. 2014;16(2):155-164. (In Russian)]
14. Демьяненко АВ, Капустин СИ, Сорока ВВ, Чечулов ПВ. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоза (обзор литературы). *Гематология*. 2013;(14):819-844. [Demjanenko AV, Kapustin SI, Soroka VV, Chechulov PV. The role of genetic polymorphism in plasma hemostasis components in the pathogenesis of venous thromboembolism (literature review). *Gematologiya*. 2013;(14):819-844. (In Russian)]
15. Chavakis T, Orlova V. The role of junctional adhesion molecules in interactions between vascular cells. *Methods Molecular Biology*. 2006;(341):37–50. DOI:10.1385/1-59745-113-4:37
16. Goliass C, Batistatou A, Bablekos G, Charalabopoulos A, Peschos D, Mitsopoulos P, Charalabopoulos K. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IGSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis. *Cell Communication & Adhesion*. 2011;18(3):19–32. DOI: 10.3109/15419061.2011.606381
17. Jubeli E, Moine L, Vergnaud-Gauduchon J, Barratt G. E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2012;158(2):194–206. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.09.084
18. van Buul JD, Hordijk PL. Endothelial adapter proteins in leukocyte transmigration. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009, 101(4):649–655. DOI:10.1160/TH08-11-0714
19. Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, Brambilla M, Biancardi C, Mussoni L, Biglioli P, Tremoli E. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month followup. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(3):823–828. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.048
20. Lehle K, Preuner JG, Vogt A, Rupprecht L, Keyser A, Kobuch R, Schmid C, Birnbaum DE. Endothelial cell dysfunction after coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;32(4):611-6. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.06.027
21. Myers D Jr, Farris D, Hawley A, Wroblewski S, Chapman A, Stoolman L, Knibbs R, Strieter R, Wakefield T. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *The Journal of Surgical Research*. 2002;108(2):212–21.
22. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart*. 2002;87(2):107–112.
23. Flex A, Gaetani E, Papaleo P, Straface G, Proia AS, Pecorini G, Tondi P, Pola P, Pola R. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(10):2270–2275. DOI:10.1161/01.STR.0000140740.19421.fe

24. Jilma B, Kovar FM, Hron G, Endler G, Marsik CL, Eichinger S, Kyrle PA. Homozygosity in the single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-selectin gene associated with recurrent venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine journal*. 2006;166(15):1655-1659. DOI:10.1001/archinte.166.15.1655
25. Podgoreanu MV, White WD, Morris RW, Mathew JP, Stafford-Smith M, Welsby IJ, Grocott HP, Milano CA, Newman MF, Schwinn DA. Perioperative genetics and safety outcomes study (PEGASUS) investigative team: inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(1):I275-I281. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001032
26. Jilma B, Marsik C, Kovar F, Wagner OF, Jilma-Stohlawetz P, Endler G. The single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-selectin gene is associated with enhanced coagulation during human endotoxemia. *Blood*. 2005;105(6):2380-2383. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3752
27. Stepien E, Wypasek E, Krawczyk S. The E-selectin (S149R) gene polymorphism is involved with increase in C-reactive protein levels after coronary by-pass grafting. International conference held at the European Society for Clinical Investigation: 2009 April 1-4; Frankfurt am Main, Germany. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(10):11-14.
28. Stepien E, Krawczyk S, Kapelak B, Sobczynski R, Stolinski J, Wypasek E, Undas A, Sadowski J. Effect of the E-selectin gene polymorphism (S149R) on platelet activation and adverse events after coronary artery surgery. *Archives of Medical Research*. 2011;42(5):375-81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.07.007
29. Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Francomme C, Bickel C, Hafner G, Nicaud V, Meyer J, Cambien F, Tiret L. Association between P-Selectin gene polymorphisms and soluble P-Selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21(10):1668-1673. DOI: 10.1161/hq1001.097022.
30. Kumari B, Prabhakar A, Sahu A, Chatterjee T, Tyagi T, Gupta N, Nair V, Ashraf MZ. Endothelin-1 Gene Polymorphism and Its Level Predict the Risk of Venous Thromboembolism in Male Indian Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(5):429-437. DOI: 10.1177/1076029616661416
31. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85(2):195-204. DOI: 10.1189/jlb.0708400
32. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2011;106(5):827-838. DOI: 10.1160/TH11-08-0592
33. Motawi T, Shaker O, Taha N, Abdel Raheem M. Genetic variations in E-selectin and ICAM-1: relation to atherosclerosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;8(6):381-389. DOI: 10.12659/MSM.882908
34. Myers D, Wroblewski S, Londy F, Fex B, Hawley A, Schaub R, Wakefield TW. New and effective treatment of experimentally induced venous thrombosis with anti-inflammatory rPSGL-Ig. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002;87(3):374-82.
35. Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):1075-89. DOI: 10.1016/S0741-5214(03)01033-4
36. Eppihimer MJ, Schaub RG. P-selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(11):2483-8.
37. Myers DD Jr, Rectenwald JE, Bedard PW, Kaila N, Shaw GD, Schaub RG. Decreased venous thrombosis with an oral inhibitor of P selectin. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;42(2):329-36. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.04.045
38. Rectenwald JE, Myers DD Jr, Hawley AE, Longo C, Henke PK, Guire KE, Schmaier AH, Wakefield TW. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis: a pilot study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(6):1312-7. DOI: 10.1160/TH05-06-0426
39. Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *British Journal of Haematology*. 2000;108(1):191-3.
40. Volcik KA, Ballantyne CM, Coresh J, Folsom AR, Wu KK, Boerwinkle E. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):74-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.010
41. Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble P-selectin levels, P-selectin polymorphisms and cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(8):1718-23.
42. Treiber FA, Barbeau P, Harshfield G, Kang H-S, DM Pollock, Pollock JS, Snieder H. Endothelin-1 gene LYS198ASN polymorphism and blood pressure reactivity. *Hypertension*. 2003;42(4):494-499. DOI: 10.1161/01.HYP.0000091266.41333.15
43. Vilas-Boas W, Figueiredo CVB, Pitanga TN, Carvalho MOS, Santiago RP, Santana SS, Guarda CC, Zanette AMD, Cerqueira BAV, Gonçalves MS. Endothelial Nitric Oxide Synthase (-786T>C) and Endothelin-1 (5665G>T) Gene Polymorphisms as Vascular Dysfunction Risk Fac-

tors in Sickle Cell Anemia. *Gene Regulation and Systems Biology*. 2016;(10):67–72. DOI:10.4137/GRSB.S38276

44. Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki T. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension*. 2003;41(1):163–7.

45. Pousada G, Baloirac A, Vilarinod C, Valverde D. K198N polymorphism in the EDN1 gene in patients with pulmonary arterial hypertension. *Medicina Clínica*. 2015;144(8):348–352. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.037

Сведения об авторах

Чуянова Анна Александровна, к.б.н., младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)2644156; e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Понасенко Анастасия Валерьевна, заведующая лабораторией геномной медицины, к.б.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)2644156; e-mail: ponaav@kemocardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Author information

Anna A. Chuyanova, Junior Researcher, Cand. Biol. Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(384)2644156; e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Anastasiya V. Ponasenko, Head of the laboratory of genomic medicine, Cand. Biol. Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(384)2644156; e-mail: ponaav@kemocardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Поступила 22.06.2017 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 22 June 2018

Accepted for publication 05 April 2018