

О влиянии гликокаликса на биосинтез NO: роль сулодексида

О.А. Громова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@yahoo.com

А.Г. Чучалин², <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Гликокаликс – это особая сверхтонкая структура из гликозамино- и протеогликанов толщиной 0,2–5 мкм, покрывающей эндотелий. Поддержание механизмов синтеза и секреции сигнальной молекулы NO, этого регулятора сосудистого тонуса, митохондриального дыхания, нейротрансмиссии и иммунитета, происходит посредством реконструкции гликокаликса. Сулодексид – комбинация природных гликозаминогликанов – гепарана сульфата и дерматана сульфата, входящих в состав гликокаликса. Хорошо известно антитромботическое действие сулодексида, реализуемое через подавление адгезии и агрегации тромбоцитов, мягкий антикоагулянтный и профибринолитический эффекты. Помимо профилактики тромбообразования, применение сулодексида – одно из важных направлений терапии эндотелиальной дисфункции через восстановление гликокаликса и биосинтеза NO. Доказательные данные показывают, что использование сулодексида перспективно для лечения как артериальных, так и венозных тромботических расстройств у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), артериальной гипертензией (АГ), коронавирусной инфекцией COVID-19, после хирургических вмешательств, при тромбофилии и др. Метаанализ данных исследований демонстрирует снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин при применении сулодексида. В рамках персонализированного назначения сулодексида следует учитывать результаты диагностики эндотелиальной дисфункции. При наличии у пациента риска тромботических событий следует использовать антикоагулянты и антиагреганты в соответствии с клиническими рекомендациями. Сулодексид обладает антитромботическими свойствами и характеризуется низким уровнем кровотечений, его следует использовать при невозможности применения антикоагулянтов при высоком риске кровотечения, а также при наличии у пациента АГ, СД2, хронических заболеваний вен, заболеваний артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: оксид азота (II), действующие начала лекарств, эндотелиопатия, гликозаминогликаны, топологический анализ данных, сулодексид

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ, Чучалин АГ. О влиянии гликокаликса на биосинтез NO: роль сулодексида. *Медицинский совет*. 2025;19(5):196–205. <https://doi.org/10.21518/ms2025-008>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the influence of glycocalyx on NO biosynthesis: The role of sulodexide

Olga A. Gromova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin¹, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@yahoo.com

Alexander G. Chuchalin², <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

¹ Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The glycocalyx is a special ultra-fine structure of glycosamino- and proteoglycans, 0.2–5 μm thick, covering the endothelium. Maintenance of the mechanisms of synthesis and secretion of the signaling molecule NO, this regulator of vascular tone, mitochondrial respiration, neurotransmission and immunity, occurs through the reconstruction of the glycocalyx. Sulodexide is a combination of natural glycosaminoglycans – heparan sulfate and dermatan sulfate, which are part of the glycocalyx. The antithrombotic effect of sulodexide, realized through the suppression of platelet adhesion and aggregation, mild anticoagulant and profibrinolytic effects, is well known. In addition to the prevention of thrombus formation, the use of sulodexide is one of the important areas of endothelial dysfunction therapy through the restoration of glycocalyx and NO biosynthesis. Evidence shows that the use of sulodexide is promising for the treatment of both arterial and venous thrombotic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension (AH), coronavirus infection COVID-19,

after surgery, with thrombophilia, etc. A meta-analysis of study data demonstrates a reduced risk of death from cardiovascular causes with the use of sulodexide. As part of the personalized prescription of sulodexide, the results of endothelial dysfunction diagnostics should be taken into account. If the patient has a risk of thrombotic events, anticoagulants and antiplatelet agents should be used in accordance with clinical guidelines. Sulodexide has antithrombotic properties and is characterized by a low level of bleeding; it should be used when it is impossible to use anticoagulants with a high risk of bleeding, as well as if the patient has hypertension, type 2 diabetes, chronic venous diseases, and diseases of the arteries of the lower extremities.

Keywords: nitric oxide (NO), active principles of drugs, endotheliopathy, glycosaminoglycans, topological data analysis, sulodexide

For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG. On the influence of glycocalyx on NO biosynthesis: The role of sulodexide. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):196–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-008>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сулодексид (стандартизированная смесь глюкозаминогликанов: 80% гепаран сульфата – гепариноподобной фракции, обеспечивающей сродство к антитромбину III и 20% дерматансульфата со сродством к ко-фактору II гепарина) оказывает антитромботическое и фибринолитическое, противовоспалительное, сосудорасширяющее, антиатерогенное, ангиопротекторное действие и широко используется в терапии хронических заболеваний артерий и вен, в т. ч. микроангиопатий, возникающих в результате сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1], нефропатий [2], флебопатий, тромбозов глубоких вен и различных протромботических состояний [3].

Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 7\,596$, наблюдения в течение 1 года) показал, что использование сулодексида ассоциировано со снижением смертности от всех причин (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,52–0,85, $p = 0,001$), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,22–0,89, $p = 0,02$) и инфаркта миокарда (ОР 0,70, 95% ДИ 0,51–0,96, $p = 0,03$). Применение сулодексида также снижало риск венозной тромбозии (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,24–0,81, $p = 0,008$), включая тромбоз глубоких вен (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,26–0,65, $p < 0,001$) [4].

Будучи аналогом гепарина (гепариноидом), сулодексид наиболее известен своим антитромботическим действием. Противодействие тромбозу осуществляется как антикоагулянтными (ингибирование коагуляционного фактора X, снижение концентрации фибриногена), так и антиагрегантными эффектами (синтез простагличина). Кроме того, сулодексид способствует разрушению тромбов посредством повышения концентрации плазминогена и снижения уровней ингибитора плазминогена [5]. При пероральном приеме в отличие от инъекционного введения отсутствие пика концентрации в крови не позволяет реализоваться антикоагулянтному эффекту. Антитромботическая активность сулодексида, назначаемого внутрь, является главным образом результатом всех видов действия, которые сулодексид оказывает на сосудистую стенку (ангиопротекторное действие), фибринолиз (профибринолитическое действие) и ингибирование адгезии

тромбоцитов. Антитромботическая активность без выраженного влияния на коагуляцию обуславливает наименьший риск кровотечений среди других препаратов, применяемых для профилактики тромбозов, даже при длительном непрерывном применении [6].

Сулодексиду присущ очень важный фармакологический механизм действия, связанный с реконструкцией гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудов и с нормализацией NO-зависимой вазодилатации [7]. Повреждение эндотелиального гликокаликса типично для пациентов с травмами, септическим шоком, ишемией и после обширных хирургических вмешательств [8]. Состояние гликокаликса определяет восприимчивость пациентов к сепсису – состоянию, характеризующемуся критическими показателями воспаления, нитрозативно-оксидативному стрессу и неадекватному иммунному ответу на инфекцию. В плазме крови пациентов с сепсисом отмечена деформация эндотелиального гликокаликса с формированием нейтрофильных ловушек, резко повышены экспрессия нейтрофильной эластазы и ферроптоз эндотелиоцитов [9].

Физиологические функции оксида азота NO весьма разнообразны (вазодилатация, поддержка притока крови к скелетной мускулатуре, нейромедиаторные эффекты [10], противовирусный и антибактериальный иммунитет, противовоспалительное действие [11], регуляция апоптоза, ферроптоза, пироптоза, аутофагии и функции митохондрий). Кроме того, NO является важной промежуточной молекулой в посттрансляционном нитрозилировании белков протеома человека [12]. Поэтому поддержание сулодексидом гомеостаза NO в эндотелии сосудов имеет непреходящее значение для терапии пациентов в тяжелом состоянии и при реабилитации после этих состояний.

Нутрицевтические подходы к нормализации обмена NO включают дотации аргинина, нитрат-содержащих продуктов (прежде всего свеклы), фолатов, витаминов B12, B1, B2, B7, C, E, D3, магния и кальция [13]. Активно изучается модуляция продукции NO биофлавоноидами через активацию и/или повышение уровней экспрессии эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) по сигнальному пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

и протеинкиназы В (АКТ) [14]. Биофлавоноид диосмин в смеси с ферментом бромелаином, улучшающим биодоступность диосмина, стимулирует высвобождение NO в эндотелиоцитах и эффективен в терапии пациентов с варикозным расширением вен [15]. Биофлавоноид гесперидина влияет на обмен NO через ваниллоидный рецептор TRPV1, рецептор MasR, ингибирование Ca²⁺/кальмодулин-зависимой киназы II и eNOS [16] и калиевые Kv-каналы [17].

Особый интерес к сулодексиду именно как к средству поддержки эндогенного биосинтеза NO обусловлен выраженным эффектом данного действующего начала на эндотелий-зависимую вазодилатацию. В эксперименте на крысах была оценена эндотелий-зависимая вазодилатация ингибиторов АПФ (лизиноприл), бета-адреноблокаторов (биспролол, небиволол), ингибитора кальциевых каналов (нифедипин), статина (симвастатин) и гепариноида сулодексида. По положительному влиянию на эндотелий-зависимую вазодилатацию наибольший эффект был установлен именно для сулодексида. При этом по влиянию на NO-зависимую вазодилатацию последовательность этих препаратов выглядела следующим образом: сулодексид > лизиноприл = симвастатин = небиволол > биспролол > нифедипин [18]. Поэтому представляет особый интерес рассмотреть более подробно свойства сулодексида, воздействующего на структуру гликокаликса и функцию эндотелия.

Нарушения гликокаликса участвуют в патогенезе атеросклероза, ишемии, воспаления и диабетических сосудистых осложнений [19]. Для функционирования эндотелия необходимо наличие гликокаликса достаточной толщины (высоты) с нормальной молекулярной структурой (рис. 1). В частности, сохранность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) во многом контролируется эндотелиальным гликокаликсом микрососудов мозга – критически важным компонентом структуры ГЭБ [20].

Заметим, что участие гликокаликса в формировании ГЭБ неразрывно связано с регуляцией «нейровоспаления» – особой воспалительной реакции мозга, характерной для старта нейродегенеративной патологии. Нейровоспаление задействует разные механизмы устранения погибающих нейронов и глии: апоптоз, пироптоз, некроз, ферроптоз и аутофагию. Инициация гибели нейронов при нейровоспалении включает ферроптоз и неразрывно связана с дисфункцией обмена NO и с деструкцией эндотелиального гликокаликса микрососудистой сети [21].

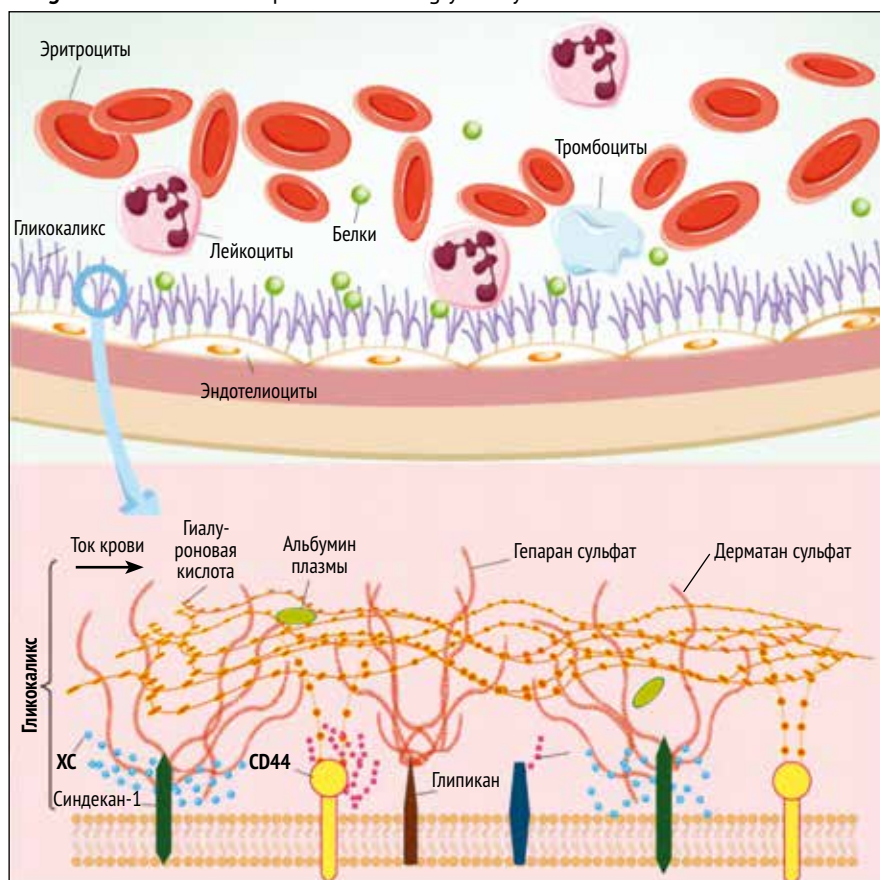
Как показано на рис. 1, гликокаликс действует как интерактивный каркас, регулирующий взаимодействие эндотелия сосудов с клетками крови, и, таким образом, является важнейшим компонентом обеспечения эндотелия. В норме белки, которые адсорбируются на гликокаликсе, участвуют в прикреплении к сосудистой стенке необходимых клеток, регуляции миграции клеток, воспаления, свертывания крови и метаболизма липидов.

ГЛИКОКАЛИКС И БИОСИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА

Дотации аргинина, нитрат-содержащих продуктов, и особенно фармацевтических нитровазодилаторов, прежде всего нитроглицерина, имеют непосредственный, достаточно быстрый эффект – минуты, часы [13]. Помимо прямого воздействия на биосинтез NO, экзогенные молекулы могут влиять на эндотелий опосредованно, например через воздействие на гликокаликс.

Гликокаликс представляет собой «желеобразный» слой особой разновидности соединительной ткани, покрывающей эндотелий и состоящей из «шубки» гликозаминогликанов (в т. ч. гепаран сульфата и дерматан сульфата), протеогликанов и адсорбированных белков плазмы крови. Гликокаликс действует как механосенсор напряжения сдвига сосудистой стенки и участвует в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости, коагуляции и активации иммунной подсистемы комплемента, регулируя взаимодействие клеток крови с эндотелиоцитами.

● **Рисунок 1.** Молекулярные компоненты гликокаликса
● **Figure 1.** Molecular components of the glycocalyx



ХС – хондроитин сульфаты; СК – сиаловая кислота

Если физиологически нормальный эндотелиальный гликокаликс выполняет важнейшую адаптивную функцию, то дисфункциональный гликокаликс способствует формированию и прогрессированию сердечно-сосудистых/цереброваскулярных заболеваний. Повреждение гликокаликса при хирургических вмешательствах вызывает гиперплазию эндотелия, тромбообразование, стеноз и артериосклероз. При повреждении гликокаликса происходит отрыв молекул синдекана-1 от гликокаликса. Поэтому повышенные уровни синдекана-1 в крови являются биомаркером деградации гликокаликса и ассоциированы с повышенной смертностью пациентов [22]. В исследовании пациентов с ИБС ($n = 528$) высокие уровни синдекана-1 были достоверно ассоциированы с нарушенной вазодилатацией микрососудистого русла [23].

Потенциальный механизм деградации гликокаликса при различных заболеваниях включает экзоцитоз органелл лизосом и высвобождение их высококислотного содержимого во внеклеточную среду, т. е. на гликокаликс. Промежуточное вещество в синтезе NO, NG-гидрокси-L-аргинин (ингибитор фермента аргиназы, продукт трансформации L-аргинина при участии eNOS), тормозит экзоцитоз этих органелл и, соответственно, деградацию гликокаликса [22–25].

Следует отметить важность адекватной физической нагрузки и для нормализации обмена NO, и для восстановления эндотелиального гликокаликса. Регулярные упражнения усиливают эффект снижения артериального давления ацетилхолином за счет увеличения продукции NO [26, 27]. Тренировки на выносливость улучшают целостность слоя эндотелиального гликокаликса и обмен NO у здоровых молодых мужчин. После тренировки у испытуемых отмечались значительно более низкие концентрации сывороточных маркеров конечных продуктов повреждения гликокаликса (синдекана-1 и гепарансульфата) на фоне повышения антиоксидантной защиты [28].

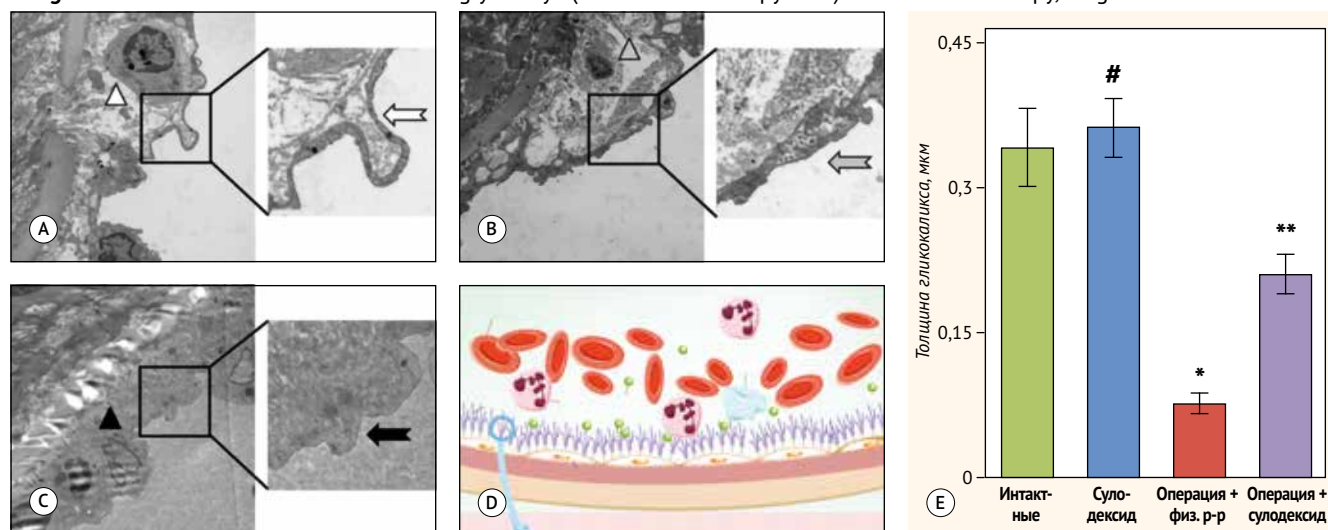
СУЛОДЕКСИД КАК ВЕЩЕСТВО, СТИМУЛИРУЮЩЕЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ ГЛИКОКАЛИКСА И ВЫРАБОТКУ NO: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сулодексид (2 мг/кг в/б, 7 сут.) способствовал восстановлению эндотелиальной функции посредством реконструкции гликокаликса в модели ишемии головного мозга при повреждении сонной артерии у крыс. Сулодексид улучшал цитоархитектуру эндотелиоцитов, повышал уровень eNOS, ослаблял эндотелиальную гиперплазию, снижал связанную с повреждением гликокаликса экспрессию рецепторов межклеточной адгезии (CD31 и ICAM-1) на фоне снижения количества лейкоцитов, C-реактивного белка и факторов, связанных с атеросклерозом (остеокальцин, ICAM-1) [29].

На рис. 2 все изображения представляют люминальную сторону эндотелия. Контрольная группа (рис. 2А) с нормальным питанием и без хирургического вмешательства имела четкую клеточную структуру (белый треугольник), которая была покрыта гликокаликсом (белая стрелка). Контрольная группа с сулодексидом, которая получила внутривенные инъекции сулодексида без хирургического вмешательства (рис. 2В), также имела четкую клеточную структуру (пятнистый треугольник), которая была покрыта гликокаликсом (пятнистая стрелка). Нормальная интима сонной артерии покрыта интегрированным гликокаликсом (рис. 2А, В), который был достаточно густым и однородным. После повреждения «баллоном» на эндотелиальных клетках появились участки без гликокаликса (рис. 2С), а эндотелиоциты характеризовались нечеткой цитоархитектурой. Группа «операция + физраствор», которая имела травму, вызванную баллоном, и которой вводили физраствор (7 сут., рис. 2С), показала слабую цитоархитектуру и нечеткие органеллы (черный треугольник), а также «оголенный» эндотелий без гликокаликса (черная стрелка). Сулодексид (рис. 2Д, Е) стимулировал

● **Рисунок 2.** Сулодексид восстанавливал эндотелиальный гликокаликс (данные электронной микроскопии). Электронная микроскопия, увеличение $\times 10000$

● **Figure 2.** Sulodexide restored endothelial glycocalyx (electron microscopy data). Electron microscopy, magnification $\times 10000$



А – контрольная группа с нормальным питанием; В – контрольная группа с сулодексидом; С – группа «операция + физраствор»; Д – группа «хирургия + сулодексид»; Е – количественный анализ. * $p > 0,05$ контроль сулодексида по сравнению с нормальным контролем. * $p < 0,05$ «операция + физраствор» по сравнению с нормальным контролем. ** $p < 0,05$ «операция + сулодексид» по сравнению с «операция + физраствор»

значительную реконструкцию гликокаликса и улучшение внешнего вида клеток и их органелл. Группа «хирургия + сулодексид», у которой была травма, вызванная баллоном, и которой вводили сулодексид (7 сут., *рис. 2D*), характеризовалась неповрежденной citoархитектурой (треугольник сетки) и частично реконструированным гликокаликсом (стрелка сетки). Количественный анализ толщины гликокаликса (*рис. 2E*) подтверждал приведенные выше качественные наблюдения.

Сулодексид способствовал функциональному и конструктивному восстановлению эндотелия посредством реконструкции гликокаликса. Группа «операция + физраствор» показала признаки неинтимальной гиперплазии по сравнению с нормальной контрольной группой, тогда как группа «операция + сулодексид» восстановила нормальную структуру эндотелия. Группа «операция + физраствор» показала признаки чрезмерной пролиферации эндотелиальных клеток на фоне более низких уровней eNOS по сравнению с контрольными группами. Напротив, в группе «операция + сулодексид» поврежденная баллоном сонная артерия восстановила свою естественную структуру, а уровни функциональной eNOS повышались до нормы [29].

Сулодексид защищал эндотелиоциты сосудов от апоптоза в условиях ишемии (депривация кислорода и глюкозы) путем увеличения экспрессии генов и белков супероксиддисмутазы-1 и глутатионпероксидазы-1. Сулодексид (0,25 и 0,5 Ед/мл) значительно ослабил продукцию активных форм кислорода (АФК) [30].

Сулодексид нормализует эндотелиальную дисфункцию у крыс с моделью стрептозототин-индуцированного

диабета. Воспроизведение модели приводило к развитию эндотелиальной дисфункции (о чем свидетельствовало снижение экспрессии eNOS и повышение экспрессии эндотелина-1). Сулодексид увеличивал экспрессию eNOS и снижал уровень эндотелина-1 в большей степени, чем молекула сравнения (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [31].

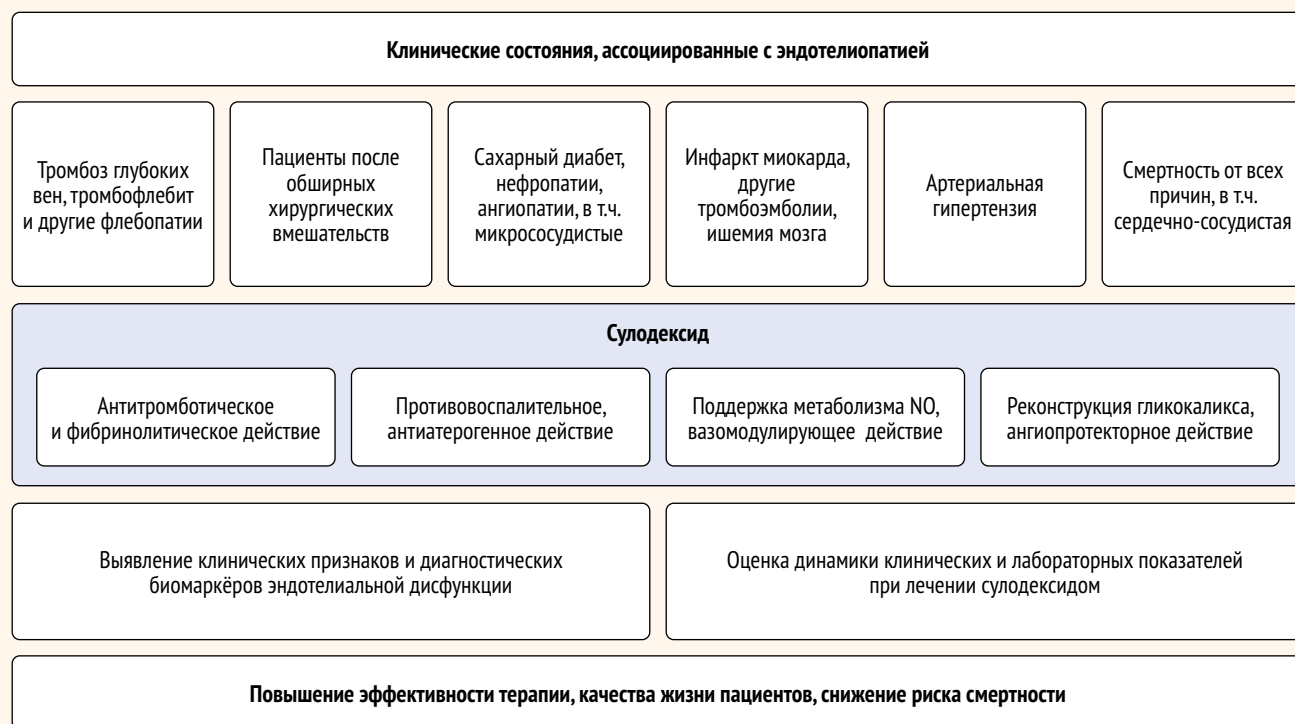
После лечения сулодексидом крыс с нефрэктомией (5/6) заметно снижалась протеинурия, а через 4 нед. было зарегистрировано значительное снижение уровня креатинина сыворотки, торможение формирования гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза. Сулодексид обратил вспять снижение экспрессии eNOS, вызванное нефрэктомией [32].

СУЛОДЕКСИД КАК ВЕЩЕСТВО, СТИМУЛИРУЮЩЕЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ ГЛИКОКАЛИКСА И ВЫРАБОТКУ NO: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сулодексид широко используется в лечении как артериальных, так и венозных тромботических расстройств. Эндотелиопротекция сулодексидом целесообразна у пациентов с СД2, артериальной гипертензией (АГ), коронавирусной инфекцией COVID-19, после хирургических вмешательств, при тромбофилии и др. (*рис. 3*). Благодаря фармако-токсикологическим свойствам сулодексида применение препарата не требует особых мер предосторожности. Контроль за свертываемостью крови только при совместном приеме с антикоагулянтами.

Сахарный диабет характеризуется повышенной проницаемостью сосудов вследствие нарушений структуры

- Рисунок 3. Сулодексид, гликокаликс и клиническая практика
- Figure 3. Sulodexide, glyocalyx and clinical practice



и толщины гликокаликса. Прием сулодексида (200 мг/сут 2 мес.) пациентами с СД2 ($n = 10$) показал достоверное увеличение толщины эндотелиального гликокаликса ($p < 0,05$) [33]. Пациенты с СД2 характеризовались более тонким гликокаликсом по сравнению со здоровыми (0,64 мкм, 95% ДИ 0,57–0,75 мкм, здоровые: 0,78 мкм, 95% ДИ 0,71–0,85 мкм). После лечения сулодексидом средняя толщина гликокаликса у пациентов с СД2 увеличилась до 0,93 мкм (95% ДИ 0,83–0,99 мкм, $p < 0,05$ при сравнении с плацебо, *рис. 4*).

Метаанализ 8 исследований ($n = 3\,019$, средний возраст 61 год) подтвердил снижение АД посредством сулодексида как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у участников без АГ. Исследования были разделены на исследования гипертоников ($>140/90$ мм рт. ст.) и нормотоников ($<140/90$ мм рт. ст.). По сравнению с контролем сулодексид приводил к значительному снижению систолического АД ($-2,2$ мм рт. ст., 95% ДИ $-4,1 - -0,3$, $p = 0,02$) и диастолического АД ($-1,7$ мм рт. ст., 95% ДИ $-2,9 - -0,6$, $p = 0,004$). У пациентов с АГ наблюдалось наибольшее снижение систолического АД и диастолического АД ($-10,2/-5,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Снижение как систолического ($r = 0,64$, $p = 0,03$), так и диастолического АД ($r = 0,78$, $p = 0,005$) коррелировало со снижением альбуминурии [34]. Таким образом, реконструкция гликокаликса и улучшение обмена NO в эндотелии посредством сулодексида могут улучшать эффективность гипотензивной терапии.

Сулодексид значительно улучшал эндотелиальную дисфункцию, облегчал боль в груди и сильное сердцебиение у пациентов с длительным, застойным течением COVID-19 ($n = 290$). Усталость, одышка и боль в груди были наиболее распространенными симптомами. Через 21 день приема сулодексида снизилась частота боли в груди (43,6%, контроль 83,7%, $p < 0,001$) и усиленного сердцебиения (52,9%, контроль 85,2%, $p = 0,009$). Таким

образом, улучшение функции эндотелия, зависящее от NO, значительно коррелировало со снижением боли в груди и сердцебиения при включении сулодексида в терапию COVID-19 ($p = 0,03$) [35].

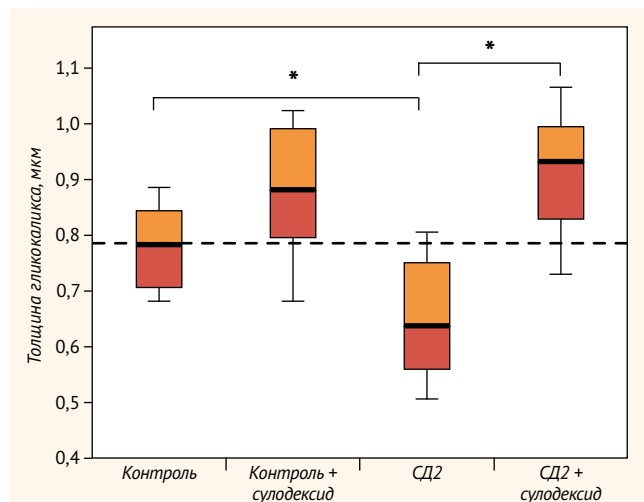
Поддержка состояния эндотелиального гликокаликса гепарином, контроль нитрозативно-окислительного стресса и воспаления улучшали прогноз при кардиохирургических вмешательствах и сделали возможным сердечно-легочное шунтирование даже при остановке сердца. Так же как и гепарин, сулодексид используется при кардиохирургии, проявляя дополнительный вазорегуляторный эффект. Сулодексид подавляет спазм артерий и артериол через эндотелий-зависимый путь NO в тканях пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование ($n = 8$) [36].

Метаанализ 11 исследований подтвердил, что сулодексид улучшал безболезненную дистанцию ходьбы у пациентов с заболеванием периферических артерий нижних конечностей (облитерирующий эндартериит), что важно для повышения качества жизни пациентов [37].

Метаанализ 23 исследований ($n = 7\,153$) подтвердил эффективность сулодексида для терапии хронического тромбоза. Сулодексид, снижая уровни провоспалительных медиаторов, уменьшал интенсивность боли, спазмов, отека и общий балл симптоматики. Риск нежелательных явлений достоверно не отличался между сулодексидом и плацебо (ОР 1,31, 95% ДИ 0,74–2,32). Общий риск побочных эффектов применения сулодексида был низким (3%, 95% ДИ 1–4%). Сулодексид оказывал благоприятное веноактивное действие на основные признаки и симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, реализующиеся через механизмы, связанные с NO и реконструкцией гликокаликса [38]. Результаты эффективности и безопасности сулодексида по сравнению с контролем по доказательным данным суммированы на *рис. 5* [4].

● **Рисунок 4.** Влияние сулодексида на эндотелиальный гликокаликс при СД2 и здоровых контролей

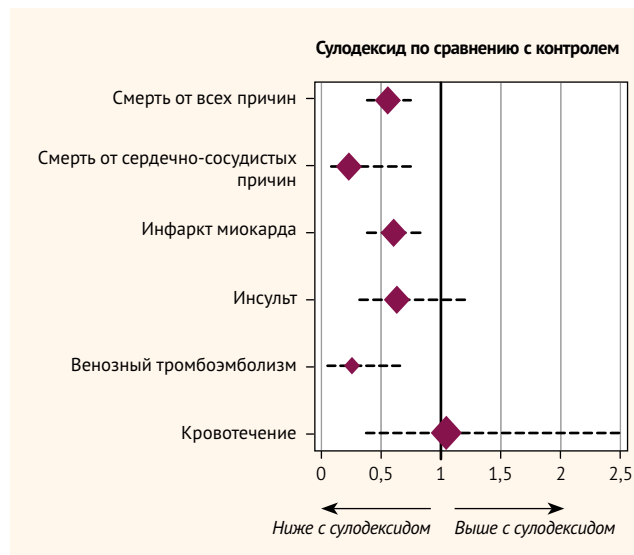
● **Figure 4.** Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx in T2DM and healthy controls



Черная полоса, разделяющая цветные прямоугольники, соответствует среднему значению, цветные прямоугольники обозначают 25–75%-ный достоверный интервал, «усы» – 95%-ный достоверный интервал

● **Рисунок 5.** Результаты эффективности и безопасности сулодексида по сравнению с контролем

● **Figure 5.** Efficacy and safety outcomes with sulodexide versus control



Размер ромбов пропорционален количеству пациентов в каждом анализе

О ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ НАЗНАЧЕНИИ СУЛОДЕКСИДА

Хорошо известно, что повседневная деятельность врача связана с постоянным поиском решений по выбору тактики лечения индивидуального пациента. Такой выбор бывает отнюдь не прост, поскольку необходимо учитывать влияние большого числа факторов. Одним из важнейших является наличие у пациента нарушений коагуляции крови и тромбообразования [39].

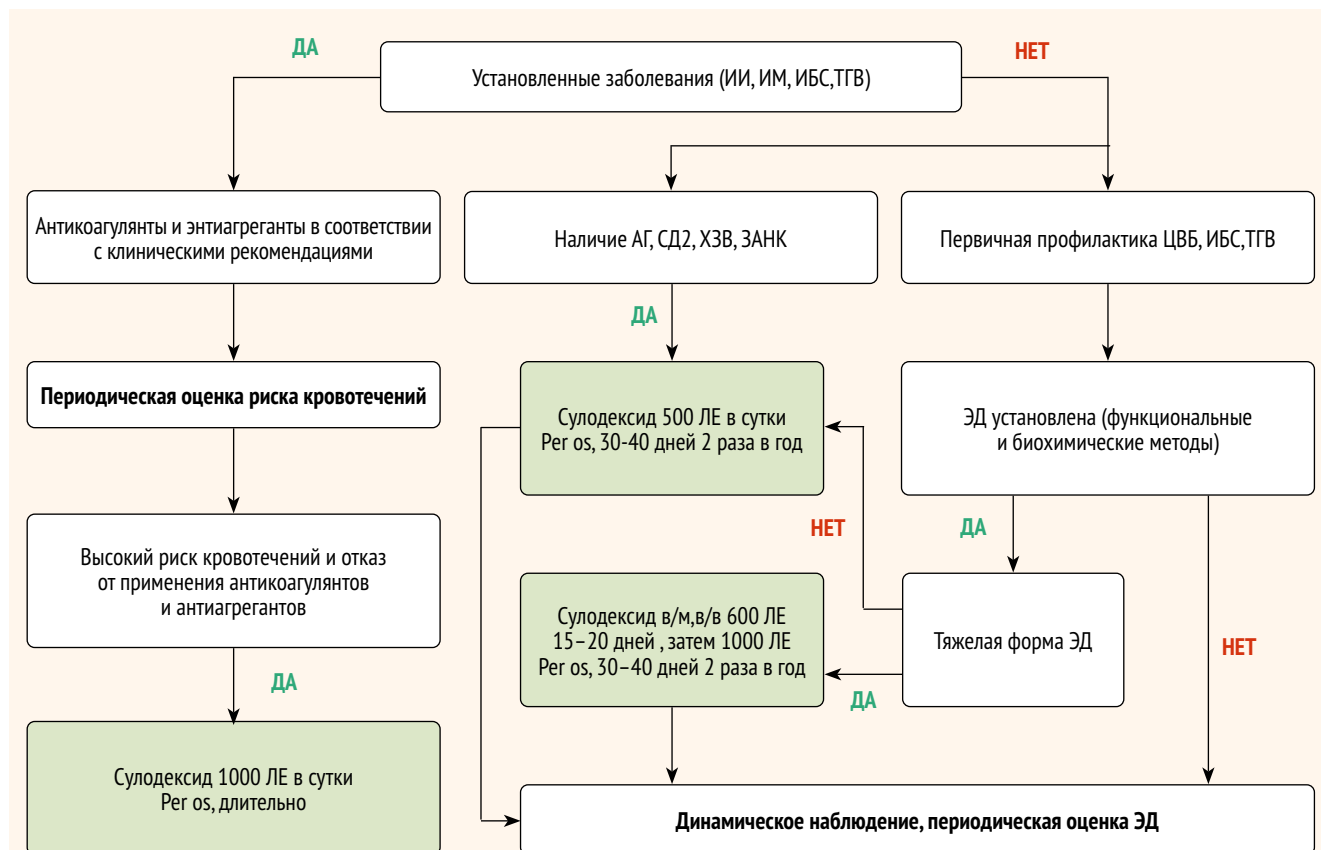
При назначении тех или иных средств, в т. ч. антиромботического характера, следует учитывать состояние эндотелия пациента: ведь гистогематический барьер, поддерживаемый эндотелием, регулирует проницаемость сосудистой стенки для различных веществ и клеток. Поэтому эндотелиальная дисфункция (ЭД), или эндотелиопатия, является важным патогенетическим звеном широкого круга заболеваний.

Эндотелиопатия определяется прежде всего как дисбаланс продукции вазоконстрикторов и вазодилататоров, а в более широком смысле – как прогрессирующее повреждение эндотелия. Диагностика ЭД имеет фундаментальное и прикладное значение. В работе А. Иванова и соавт. систематизирована информация о неинвазивных, биохимических и цитологических подходах к диагностике ЭД, важных для формирования

диагностических и терапевтических алгоритмов ведения пациента [40].

Методы неинвазивной функциональной диагностики ЭД основаны на оценке вазомоторной функции эндотелия: определение эндотелий-зависимой вазодилатации, жесткости сосудистой стенки, распространения пульсовой волны, периферического артериального тонуса посредством таких методов, как поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии, определяемая при помощи ультразвуковых датчиков, плетизмография (запись колебаний объема различных органов при разнообразных условиях), лазерная доплеровская флоуметрия и спекл-контрастная визуализация. Лазерные методы позволяют регистрировать скорость движения эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла кожи и слизистых и оценить как индуцированную, так и базальную продукцию NO, в т. ч. с функциональными пробами (окклюзионная, тепловая, фармакологическая). Окклюзионная (манжеточная) проба связана с кратковременной блокировкой артериального и/или венозного кровотока в сосудах конечности. Тепловая/холодовая проба проводится путем нагрева/охлаждения участка кожи в области регистрации потока крови, а фармакологическая проба основана на сравнении сосудистых реакций в ответ на введение специфических агентов, вызывающих эндотелий-зависимую

● **Рисунок 6.** Принципы назначения сулодексида в различных клинических ситуациях
● **Figure 6.** Principles of prescribing sulodexide in various clinical situations



ИИ – ишемический инсульт. ИМ – инфаркт миокарда. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ТГВ – тромбоз глубоких вен. АГ – артериальная гипертензия. СД2 – сахарный диабет 2-го типа. ХЗВ – хронические заболевания вен. ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь. ЭД – эндотелиальная дисфункция

и эндотелий-независимую вазодилатацию (нитропруссид натрия, ацетилхолин и др.).

Биохимические методы оценки дисфункции эндотелия включают исследования (1) маркеров нарушений вазомоторной функции эндотелия (ферменты метаболизма NO, метаболиты обмена NO – нитриты, нитраты, асимметричный диметиларгинин; повышение эндотелина I), (2) маркеров нарушения тромборезистентности эндотелия (фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена, ингибиторы тканевого активатора плазминогена), (3) маркеры нарушений адгезионной функции эндотелия (селектины, интегрины, кадгерина, в т. ч. ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), (4) факторы, повреждающие эндотелий (гомоцистеин, окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним, С-реактивный белок, антифосфолипидные антитела, липопротеин (а), цитокины MCP-1, ФНО- α , С-реактивный белок, показатели антиоксидантного статуса крови).

Цитологические подходы к диагностике ЭД включают оценку количества циркулирующих эндотелиоцитов с помощью фазово-контрастной микроскопии, проточной цитофлуориметрии, иммуногистохимии. Увеличение числа эндотелиоцитов в крови (которые, очевидно, были «слущены», прежде всего с поверхности сосудистой стенки) указывает на усиление ЭД. Цитологические методы позволяют не только установить степень повреждения эндотелия при ЭД, но и оценивать восстановление эндотелия в динамике терапии.

Диагностика ЭД имеет важное значение для ведения пациента. При установлении у пациента выраженных нарушений показателей профиля свертывания крови, особенно на фоне имеющейся сосудистой патологии (ИБС, ИМ, ИИ, ТГВ и др.), необходимо использовать антикоагулянты и антиагреганты по алгоритмам и шкалам, систематизированным в клинических рекомендациях [38].

При высоком риске кровотечений и отказе от приема антикоагулянтов и антиагрегантов может быть рассмотрено назначение сулодексида в качестве вторичной профилактики тромботических событий. При наличии у пациента АГ, СД2, хронических заболеваний вен, заболеваний артерий нижних конечностей (состояний, неразрывно связанных с ЭД) следует использовать сулодексид (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляция сосудистого тонуса посредством воздействия на обмен оксида азота известна в медицине с конца XIX в. Нитровазодилатор нитроглицерин проявляет чрезвычайно быстрое действие: при сублингвальном применении эффект развивается в течение одной минуты и длится примерно 30 мин. Это позволяет снять приступ стенокардии, но не оказывает влияние на состояние гликокаликса сосудов. Сулодексид не проявляет столь быстрого действия на биосинтез оксида азота и стенки сосудов. Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) является стимулятором регенерации гликокаликса и ингибитором ферментов, разрушающих гликокаликс, и стимулирует вазорелаксацию посредством NO. Тем самым сулодексид занимает особое место среди фармакологических препаратов группы B01AB «Гепарин и его производные». В работе приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, подтверждающие протективное воздействие сулодексида на гликокаликс и функцию сосудистого эндотелия при различных заболеваниях (артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, СД2 и др.).

Поступила / Received 10.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.12.2024
Принята в печать / Accepted 29.12.2024

Список литературы / References

1. Böhm EW, Buonfiglio F, Korb CA, Dauth A, Pfeiffer N, Bręborowicz A, Gericke A. Potential of Sulodexide in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Thromb Haemost.* 2025;125(04):291–307. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791232>.
2. Wang T, Xu J, Sun Y, Liu L, Li Y, Cai X, Chen M, Fang Y. Efficacy of sulodexide in treating idiopathic membranous nephropathy among Chinese patients: a meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2024;16(7):2756–2764. <https://doi.org/10.62347/RNLQ2888>.
3. Zieliński A, Jasińska-Sumińska K, Bręborowicz A, Kowalska K, Zabel M, Wysocka T et al. Changes of the serum properties and its effect on the endothelial cells restoration in patients with chronic venous disease treated with sulodexide. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(5):101941. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101941>.
4. Bikkeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ, Parikh SA, Andreozzi GM, Desai NR et al. Sulodexide versus Control and the Risk of Thrombotic and Hemorrhagic Events: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(8):908–918. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716874>.
5. Mauro M, Palmieri GC, Palazzini E, Barbanti M, Calanni Rindina F, Milani MR. Pharmacodynamic effects of single and repeated doses of oral sulodexide in healthy volunteers. A placebo-controlled study with an enteric-coated formulation. *Curr Med Res Opin.* 1993;13(2):87–95. <https://doi.org/10.1185/03007999309111537>.
6. Pompilio G, Integlia D, Raffetto J, Palareti G. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis. *TH Open.* 2020;4(2):e80–e93. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731>.
7. Ors Yildirim N, Yildirim AK, Demeli Ertus M, Dastan AO, Pehlivanoglu B, Chi YW et al. Sulodexide Inhibits Arterial Contraction via the Endothelium-Dependent Nitric Oxide Pathway. *J Clin Med.* 2024;13(8):2332. <https://doi.org/10.3390/jcm13082332>.
8. Federici M, Menghini R, Mauriello A, Hribal ML, Ferrelli F, Lauro D et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation.* 2002;106(4):466–472. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000023043.02648.51>.
9. Schlichting D, McCollam JS. Recognizing and managing severe sepsis: a common and deadly threat. *South Med J.* 2007;100(6):594–600. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31804aa29f>.
10. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>.
11. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A. Adipose organ dysfunction and type 2 diabetes: Role of nitric oxide. *Biochem Pharmacol.* 2024;221:116043. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116043>.
12. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1141–1151. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1141::AID-ART2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1141::AID-ART2>3.0.CO;2-S).
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Майорова ЛА. Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(6):89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-89-96>.

- Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Mayorova LA. Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-89-96>.
14. Bai J, Wang Q, Qi J, Yu H, Wang C, Wang X et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Phytomedicine*. 2019;63:153035. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153035>.
 15. Gwozdziński L, Bernasinska-Słomczewska J, Hikisz P, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E, Pieniazek A. The Effect of Diosmin, Escin, and Bromelain on Human Endothelial Cells Derived from the Umbilical Vein and the Varicose Vein-A Preliminary Study. *Biomedicines*. 2023;11(6):1702. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061702>.
 16. Gao G, Nakamura S, Asaba S, Miyata Y, Nakayama H, Matsui T. Hesperidin Preferentially Stimulates Transient Receptor Potential Vanilloid 1, Leading to NO Production and Mas Receptor Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *J Agric Food Chem*. 2022;70(36):11290–11300. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c04045>.
 17. Dobiaś L, Petrová M, Vojtko R, Kristová V. Long-term Treatment with Hesperidin Improves Endothelium-dependent Vasodilation in Femoral Artery of Spontaneously Hypertensive Rats: The Involvement of NO-synthase and K(v) Channels. *Phytother Res*. 2016;30(10):1665–1671. <https://doi.org/10.1002/ptr.5670>.
 18. Воронков АВ, Тиуренков ИН. Влияние сердечно-сосудистых средств на вазодилатирующую функцию эндотелия у животных с экспериментальной недостаточностью половых гормонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(10):23–25. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/422>.
Voronkov AV, Tiurenkov IN. Effect of cardiovascular drugs on vasodilating endothelial function in animals with experimental deficiency of sex hormones. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2011;74(10):23–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238982>.
 19. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
 20. Zhao F, Zhong L, Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(1):26–35. <https://doi.org/10.1111/cns.13560>.
 21. Shen Y, He Y, Pan Y, Liu L, Liu Y, Jia J. Role and mechanisms of autophagy, ferroptosis, and pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury. *Front Pharmacol*. 2024;15:1415145. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1415145>.
 22. Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Dragovich M, Zhang FX, Fu B, Goligorsky MS. Endothelial glycocalyx-the battleground for complications of sepsis and kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):203–211. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx076>.
 23. Liu Y, Chen S, Liu S, Sun G, Sun Z, Liu H. Association of endothelial glycocalyx shedding and coronary microcirculation assessed by an angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with suspected coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:950102. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.950102>.
 24. Håna L, Kočí J, Pohnán R, Řehák D, Astapenko D. The significance of glycocalyx in surgery. *Rozhl Chir*. 2023;102(12):453–458. <https://doi.org/10.33699/PIS.2023.102.12.453-458>.
 25. Fei Y, Huang X, Ning F, Qian T, Cui J, Wang X, Huang X. NETs induce ferroptosis of endothelial cells in LPS-ALI through SDC-1/HS and downstream pathways. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116621>.
 26. Dörnyei G, Monos E, Kaley G, Koller A. Regular exercise enhances blood pressure lowering effect of acetylcholine by increased contribution of nitric oxide. *Acta Physiol Hung*. 2000;87(2):127–138. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205960>.
 27. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K(+) channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci*. 2001;8(3):248–255. <https://doi.org/10.1007/BF02256598>.
 28. Majerczak J, Grandys M, Duda K, Zakrzewska A, Balcerczyk A, Kolodziejewski L et al. Moderate-intensity endurance training improves endothelial glycocalyx layer integrity in healthy young men. *Exp Physiol*. 2017;102(1):70–85. <https://doi.org/10.1113/EP085887>.
 29. Li T, Liu X, Zhao Z, Ni L, Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 2017;8(53):91350–91361. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
 30. Gabryel B, Jarząbek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowski D, Obuchowicz E, Urbanek T. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res*. 2016;103:26–35. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001>.
 31. Tiurenkov IN, Voronkov AV, Slietans AA, Snigur GL. [Effects of mexidol and sulodexide on the level of specific markers of endothelial dysfunction in animals with experimental diabetes mellitus]. *Eksp Klin Farmakol*. 2012;75(5):14–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834122>.
 32. Li P, Ma LL, Xie RJ, Xie YS, Wei RB, Yin M et al. Treatment of 5/6 nephrectomy rats with sulodexide: a novel therapy for chronic renal failure. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33(5):644–651. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.2>.
 33. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(12):2646–2655. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>.
 34. Olde Engberink RH, Rorije NM, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born BJ, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1245–1253. <https://doi.org/10.1111/bcp.12722>.
 35. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Bahloul A et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866113. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.866113>.
 36. Čurko-Cofek B, Jenko M, TaleskaStupica G, Batičić L, Krsek A, Batinac T et al. The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery-Exploring the Molecular Connections. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):10891. <https://doi.org/10.3390/ijms252010891>.
 37. Gaddi AV, Capello F, Gheorghe-Fronea OF, Fadda S, Darabont RO. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020;9:2048004020907002. <https://doi.org/10.1177/2048004020907002>.
 38. Bignamini AA, Matuška J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(3):1013–1033. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01232-1>.
 39. Бурячковская ЛИ, Ломакин НВ, Сумароков АБ, Широков ЕА. Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы: клинические рекомендации. М.; 2018. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/21453749>.
 40. Иванов АН, Гречихин АА, Норкин ИА, Пучиньян ДМ. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4–11. Режим доступа: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/303>.
Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchinyan DM. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2014;13(4):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/303>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Г. Чучалин, О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Концепция и дизайн исследования – И.Ю. Торшин

Написание текста – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин

Обзор литературы – О.А. Громова

Анализ материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Статистическая обработка – И.Ю. Торшин

Редактирование – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Громова, А.Г. Чучалин, И.Ю. Торшин

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander G. Chuchalin, Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin

Study concept and design – Ivan Yu. Torshin

Text development – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Collection and processing of material – Ivan Yu. Torshin

Literature review – Olga A. Gromova

Material analysis – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Statistical processing – Ivan Yu. Torshin

Editing – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Approval of the final version of the article – Olga A. Gromova, Alexander G. Chuchalin, Ivan Yu. Torshin

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; tiy135@yahoo.com

Чучалин Александр Григорьевич, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Phys-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; tiy135@yahoo.com

Alexander G. Chuchalin, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia