

Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания

А.М. Алиева¹, И.И. Алмазова², Т.В. Пинчук¹, Е.В. Резник¹, А.М. Рахаев³, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской республике» Минтруда России, Нальчик, Россия

✉ amisha_alieva@mail.ru

Аннотация

Фракталкин (или хемокин CX3CL1) относится к семейству хемокинов и представляет собой белок с молекулярной массой 95 кДа, рассматривается в качестве маркера дисфункции эндотелия. Согласно имеющимся данным современных исследований, фракталкин можно позиционировать как маркер активности воспалительных процессов разного генеза; как важный прогностический показатель при хронической сердечной недостаточности не только ишемической, но и неишемической этиологии и маркер контроля эффективности проводимого лечения у этой группы больных; как предиктор неблагоприятных исходов и показатель эффективности чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда, ценный прогностический маркер для больных со стабильной стенокардией (с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий), а также предиктор тромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. В настоящее время весьма перспективным является исследование возможностей медикаментозного воздействия на фракталкин (CX3CL1) и его рецептор (CX3CR1) с целью патогенетической терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: фракталкин, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, левый желудочек.

Для цитирования: Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186

Review

Fractalkin and cardiovascular disease

Amina M. Alieva¹, Ilda I. Almazova², Tatiana V. Pinchuk¹, Elena V. Reznik¹, Alik M. Rakhaev³, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

✉ amisha_alieva@mail.ru

Abstract

Fractalkine (or chemokine CX3CL1) belongs to the chemokine family and is a protein with a molecular weight of 95 kDa, is considered as a marker of endothelial dysfunction. According to the available data of modern studies, fractalkine can be positioned as a marker of the activity of inflammatory processes of different genesis; as an important prognostic indicator in chronic heart failure of both ischemic and non-ischemic etiology and a marker for monitoring the effectiveness of the treatment in this group of patients; as a predictor of adverse outcomes and an indicator of the effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, a valuable prognostic marker for patients with stable angina (with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries), as well as a predictor of thrombotic and thromboembolic complications in atrial fibrillation. Currently, it is a highly promising to study drug effects on fractalkine (CX3CL1) and its receptor (CX3CR1) for the pathogenetic treatment of cardiovascular diseases.

Key words: fractalkine, atherosclerotic cardiovascular diseases, chronic heart failure, acute myocardial infarction, left ventricle.

For citation: Alieva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. et al. Fractalkin and cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Эндотелиальная дисфункция является одним из основных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у больных с АССЗ. Известно, что множество биологически активных молекул экспрессируется в эндотелии и секретируется из него как в физиологических, так и в патофизиологических условиях. В связи с этим исследование различных маркеров эндотелиальной дисфункции представляется очень важным для оптимального ведения пациентов и оценки прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров эндотелиальной дисфункции является фракталкин [2].

Фракталкин (или хемокин CX3CL1) относится к семейству хемокинов и представляет собой многодоменный белок с молекулярной массой 95 кДа. Молекула фракталкина состоит из внеклеточного N-концевого хемокинового домена, муциноподобного стержня, трансмембранного и внутриклеточного доменов [3].

Фракталкин вырабатывается в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах, а также в жировой ткани. Существует две формы фракталкина – фиксированная и растворимая. Исходно синтезируется внутриклеточный предшественник фракталкина массой 50–75 кДа, который быстро гликозилируется, образуя гликопротеин массой 95–100 кДа, и транспортируется на поверхность

клетки [4]. Фиксированная форма локализуется на мембране эндотелиальных клеток, выполняя функцию молекулы адгезии. При высвобождении хемокинового домена образуется растворимая форма массой 85 кДа, состоящая из 76 аминокислот, которая имеет хемоаттрактантное действие в отношении лейкоцитов, экспрессирующих рецептор фракталкина [3].

Хемокины (цитокины) играют значимую роль в патогенезе атеросклеротического процесса [5, 6]. Воспалительные цитокины вырабатываются главным образом моноцитами и лимфоцитами, а также эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками после стимуляции медиаторами воспаления или токсинами. Они поддерживают воспалительный процесс в сосудистой стенке, активируя лейкоциты, вызывая направленный хемотаксис, способствуя адгезии их к эндотелию, а также вызывают локальную вазоконстрикцию и процессы ремоделирования сосудистой стенки [7].

Представитель семейства хемокинов фракталкин играет важную роль в развитии атеросклероза и, как следствие, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Регуляция синтеза фракталкина эндотелиальными клетками происходит посредством фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ)-1, липополисахаридов и интерферона- γ , которые стимулируют экспрессию фракталкина, а также подавляющих его экспрессию факторов, таких как гипо-

ксия, растворимая форма рецептора ИЛ-6, 15-дезоксиди-14-простагландин J₂ [8].

На ранних стадиях атерогенеза окисленная форма липопротеинов низкой плотности стимулирует экспрессию фракталкина эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Фракталкин инициирует хемотаксис и адгезию моноцитов в зоне атеросклеротического поражения, процесс, которому способствует воздействие Р-селектина, экспрессируемого активированными тромбоцитами [9].

В ряде исследований показано, что фракталкин оказывает антиапоптотическое действие на гладкомышечные клетки и моноциты, потенцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, что является одним из существенных факторов формирования стенотических процессов при атеросклерозе [10, 11]. Клетки эндотелия и моноциты секретируют матриксные металлопротеиназы (ММП). При атеросклерозе происходит увеличение концентрации ММП-2 и одновременно усиление экспрессии ММП-9 как в гладкомышечных клетках, так и в макрофагах, что вызывает деградацию внеклеточного матрикса базальной мембраны сосудистой стенки, облегчает их миграцию в интиму и, следовательно, способствует формированию атеросклеротической бляшки. Чрезмерная протеолитическая активность ММП делает бляшку более уязвимой и склонной к дестабилизации [12].

На более поздних стадиях атеросклеротического процесса фракталкин потенцирует неоангиогенез и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [13].

Таким образом, фракталкин участвует практически во всех звеньях атеросклеротического процесса, а также вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Перечисленные факты свидетельствуют о том, что ось фракталкин – его рецептор (CX3CL1/CX3CR1) может быть важной перспективной терапевтической мишенью при лечении АССЗ [14].

Известно, что хемокины играют важную роль также в процессах ремоделирования миокарда, развитии кардиофиброза и других патологических процессов, приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН) при разных ССЗ. Установлено, что увеличение уровня хемокинов имеет корреляционную зависимость с клиническими проявлениями ХСН и неблагоприятным прогнозом у этой группы пациентов [5].

В ряде исследований повышенные сывороточные уровни фракталкина (CX3CL1) были ассоциированы со стенозом сонной артерии [15], нестабильной стенокардией [16], систолической сердечной недостаточностью (СН) [17], аневризмой брюшной аорты [18] и хроническими obstructивными заболеваниями легких, связанными с ССЗ [19]. Высокие уровни фракталкина являлись маркером тяжести течения заболевания и предиктором худшего прогноза.

Wanling Xuan и соавт. [20] предположили, что функциональное ингибирование фракталкина приводит к кардиопротективному эффекту. На мышечных моделях СН и инфаркта миокарда (ИМ) было обнаружено, что экспрессия этого хемокина в несостоятельном миокарде мышей усиливается. Данные исследователей свидетельствуют о том, что экспрессия хемокина положительно коррелирует с ухудшением фенотипов СН, в частности с уменьшением фракции укорочения левого желудочка (ЛЖ), измеренного при эхокардиографии, легочным застоем, измеренным отношением массы легких к массе тела, и более высокими значениями уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP). На основании этих данных авторы пришли к выводу, что индукция фракталкина тесно связана с прогрессированием дисфункции ЛЖ. Дальнейший эксперимент показал, что воздействие растворимого фракталкина увеличивает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), предсердного натрийуретического пептида в кардиомиоци-

тах, молекул клеточной адгезии (ICAM-1) в эндотелиальных клетках и MMP-9, проколлагена I типа и трансформирующего ростового фактора β в фибробластах. В условиях *in vitro* введение нейтрализующих хемокина антител ослабляло биологическое действие фракталкина. *In vivo* лечение фракталкин-нейтрализующими антителами уменьшало прогрессирующее снижение фракции укорочения ЛЖ. Кроме того, через 3 нед после ИМ у мышей, получавших нейтрализующие антитела, наблюдались уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ (оцениваемое по отношению массы сердца к массе тела), меньший размер зоны инфаркта и снижение активности ICAM-1 сосудистой эндотелия по сравнению с группой мышей, не получавших антитела. Введение фракталкин-нейтрализующих антител привело к уменьшению степени гипертрофии ЛЖ, уменьшению его диаметра, снижению выраженности периваскулярного и миокардиального фиброза, а также снижению отношения массы легких к массе тела. В исследовании также показано, что митогенактивируемая протеинкиназа p38 способствует активации хемокина в кардиомиоцитах; ингибирование p38 блокирует негативное влияние растворимого фракталкина *in vitro*. В эндотелиальных клетках экспрессия фракталкина индуцировалась фактором некроза опухоли- α и окислительным стрессом [20].

B. Richter и соавт. [17] оценивали прогностическую значимость фракталкина при СН. Уровни фракталкина в плазме были определены у 349 пациентов с систолической СН (средний возраст пациентов 75 лет, 66% мужчин). В течение медианного периода наблюдения 4,9 года (межквартильный интервал 4,6–5,2) умерли 55,9% больных. Фракталкин был значимым предиктором смертности от всех причин ($p < 0,001$) с коэффициентом риска 2,78 (95% доверительный интервал – ДИ 1,95–3,95) для третьего по сравнению с первым тертилем. Эта связь оставалась значимой после многопараметрической корректировки демографических показателей, клинических прогностических переменных и уровня N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа – NT-proBNP ($p = 0,008$). Прогностическая ценность фракталкина достоверно не различалась у пациентов с ишемической и неишемической этиологией СН ($p = 0,79$). Прогностическая значимость тертилей фракталкина не была существенно изменена тертиями NT-proBNP ($p = 0,18$), но была более выраженной в первом и третьем тертиле NT-proBNP. Фракталкин показал себя как независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,015$). Уровни фракталкина были значительно ниже у пациентов, получавших терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p < 0,001$). Таким образом, циркулирующий фракталкин с его провоспалительным и иммуномодулирующим эффектами показал свою значимость как независимый предиктор смертности у пациентов с СН. Полученные данные позволяют сделать вывод, что помимо NT-proBNP фракталкин улучшает прогнозирование риска при СН и, следовательно, может способствовать выявлению пациентов высокого риска, нуждающихся в особом наблюдении.

Исследование С. Ji и соавт. [11] было направлено на изучение изменений уровня растворимого фракталкина в плазме крови пациентов с ХСН. В исследование были включены 96 пациентов с ХСН и 45 здоровых пациентов. Уровни фракталкина в плазме, BNP и ИЛ-18 определяли в 1-й день госпитализации пациентов, также проводилось эхокардиографическое исследование с определением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Уровни фракталкина, BNP и ИЛ-18 в плазме крови у больных с ХСН были значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрации фракталкина и BNP увеличивались в зависимости от стадии СН, классифицированной по классификации NYHA ($p < 0,05$). Не было статистических различий между всеми группами ХСН, классифицированными по этиологии ($p > 0,05$). Уровень плазменного фракталкина в группе с ХСН положительно коррели-

рвал с BNP ($r=0,441$, $p<0,001$) и ИЛ-18 ($r=0,592$, $p<0,001$). Анализ показал, что площадь под значениями кривой фракталкина, BNP и ИЛ-18 составляла 0,885 (95% ДИ 0,810–0,960, $p<0,001$), 0,889 (95% ДИ 0,842–0,956, $p<0,001$) и 0,878 (95% ДИ 0,801–0,954, $p<0,001$) соответственно.

Российскими учеными проведено исследование по изучению изменения уровня фракталкина у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии заболевания [21]. Были обследованы 340 человек, из них 280 пациентов с ХСН разделены на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (с сохраненной и сниженной ФВ) и стадии заболевания (с I по III стадию заболевания). Исследователями констатировано повышение уровня фракталкина у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ по сравнению с контрольной группой. Отмечена достоверная обратная корреляционная зависимость уровня фракталкина и ФВ. В группе пациентов с ХСН IIБ + III стадии наблюдалось статистически значимое повышение показателей изучаемого хемокина по сравнению с пациентами с I по IIА стадию заболевания [21].

По данным Н.А. Лопиной и соавт. [22], у больных с ишемической болезнью сердца как с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, так и без него отмечено достоверное повышение концентрации фракталкина по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). В подгруппе больных с ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий статистически значимо повышен уровень фракталкина по сравнению с подгруппой пациентов без гемодинамически значимого стеноза артерий ($p<0,05$). При диффузном поражении сосудов показатели фракталкина статистически значимо выше, чем у лиц без данных изменений венечных артерий ($p<0,05$).

Недавно были представлены данные о роли фракталкина в разрыве атеросклеротической бляшки, ремоделировании и дисфункции сердца. В своем исследовании К. Yao и соавт. [23] оценили изменения фракталкина в сыворотке у пациентов с острым ИМ (ОИМ) с подъемом сегмента ST и влияние чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на его уровень. В исследование были включены 2 группы больных: 40 человек с ОИМ с подъемом сегмента ST и 40 – со стабильной стенокардией напряжения. В каждой из этих групп 20 пациентам проведено ЧКВ. В группе больных с ОИМ уровень фракталкина был статистически достоверно более высоким, чем в группе больных со стабильной стенокардией напряжения. В обеих группах больных ЧКВ привело к быстрому снижению хемокина в течение первых суток. В подгруппе больных с ОИМ и стабильной стенокардией, не подвергшихся ЧКВ, уровень фракталкина показал небольшое снижение в первые 24 ч. Уровень растворимого фракталкина через 30 дней наблюдения положительно коррелировал с уровнем NT-proBNP ($r=0,490$, $p=0,014$). Таким образом, ЧКВ у больных с ОИМ и стабильной стенокардией приводит к снижению уровня фракталкина, причем в группе ОИМ наблюдалась более выраженная динамика. Помимо прочего через месяц после госпитализации отмечалась положительная корреляция с уровнем BNP и проявлениями СН.

Весьма интересны данные исследования по оценке прогностической значимости хемокинов плазмы CCL2 (монокитарный хемотаксический протеин-1), CXCL4 (тромбоцитарный фактор-4) и CX3CL1 (фракталкин) и их связи со шкалой оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий (CHA2DS2) [2]. Плазменный уровень CCL2, CXCL4 и CX3CL1 был измерен у 441 больного с фибрилляцией предсердий (59% мужчин, средний возраст 75 лет, у 12% больных диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, 99% получали варфарин). Длительность наблюдения составила 25 мес. У 55 (6%) пациентов были отмечены неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. У пациентов, уровень фракталкина (хемокин CX3CL1) которых находился в самом низком

квартиле ($\leq 0,24$ нг / мл), отмечено меньшее количество неблагоприятных событий ($p=0,02$). В регрессионном анализе Кокса уровни CX3CL1 $> 0,24$ нг/мл (отношение рисков 2,8, 95% ДИ 1,02–8,2, $p=0,045$) и возраст ($p=0,042$) показали независимую связь с неблагоприятными исходами. Уровень фракталкина имел прямую корреляционную связь с количеством баллов шкалы CHADS2 ($p=0,009$). Не было отмечено связи между уровнями CXCL4 и CCL2 в плазме и неблагоприятными событиями [2].

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют рассматривать фракталкин как значимый лабораторный показатель при различных патологических процессах и заболеваниях сердечно-сосудистой системы: как маркер активности воспалительных процессов разной этиологии; как важный прогностический показатель при СН не только ишемического, но и неишемического генеза и маркер контроля эффективности проводимой терапии у этой группы пациентов; как предиктор неблагоприятных исходов и показатель эффективности ЧКВ у больных с ОИМ, ценный прогностический маркер для пациентов со стабильной стенокардией (с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий), а также предиктор тромботических и тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии. В настоящее время перспективным представляется исследование возможностей терапевтического воздействия на фракталкин (CX3CL1) и его рецептор (CX3CR1) с целью патогенетической терапии ССЗ.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№ госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Cherepanov D, Bentley TGK, Hsiao W et al. Real-world Cardiovascular Disease Burden in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Comprehensive Systematic Literature Review. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (3): 459–73. DOI: 10.1080/03007995.2017.1401529
- Guo Y, Apostolakis S, Blann AD, Lip GYH. Plasma CX3CL1 Levels and Long-Term Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation: The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38 (3): 204–11. DOI: 10.1159/000365841
- Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Рулева Н.Ю. и др. Пептидные фрагменты хемокинового домена фракталкина: влияние на миграцию моноцитов человека. *Биоорганич. химия*. 2012; 38 (6): 660–6. [Kukhtina N.B., Aref'eva T.I., Ruleva N.Yu. et al. Peptidnye fragmenty khemokinovogo domena fraktalkina: vlianiye na migratsiyu monotsitov cheloveka. *Biorganich. khimiya*. 2012; 38 (6): 660–6 (in Russian).]
- Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP et al. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem* 2001; 276: 37993–8001.
- Hildemann SK, Schulz C, Fraccarollo D et al. Fractalkine Promotes Platelet Activation and Vascular Dysfunction in Congestive Heart Failure. *Thromb Haemost* 2014; 111 (4): 725–35. DOI: 10.1160/TH13-08-0640
- Skoda M, Stangret A, Szukiewicz D. Fractalkine and Placental Growth Factor: A Duet of Inflammation and Angiogenesis in Cardiovascular Disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 39: 116–23. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.12.001
- Mizutani N, Sakurai T, Shibata T et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine. *J Immunol* 2007; 179 (11): 7478–87.
- Imazumi T, Yoshida H, Satoh K. Regulation of CX3CL1/fractalkine expression in endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 15–21.
- Schulz C, Schäfer A, Stolla M et al. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood: a critical role for P-selectin expressed on activated platelets. *Circulation* 2007; 116: 764–73.
- Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 17–24.
- Ji CL, Nomi A, Li B et al. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance. *Int Heart J* 2019; 60 (3): 701–7. DOI: 10.1536/ihj.18-422
- Butoi ED, Gan AM, Manduteanu I et al. Cross talk between smooth muscle cells and monocytes/activated monocytes via CX3CL1/CX3CR1 axis augments expression of pro-atherogenic molecules. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 2026–35.
- Apostolakis S, Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 1251–6.
- Zhou JJ, Wang YM, Lee VWS et al. DEC205-DC Targeted DNA Vaccine Against CX3CR1 Protects Against Atherosclerosis in Mice. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0195657. DOI: 10.1371/journal.pone.0195657
- Stolla M, Pelisek J, von Brühl ML et al. Fractalkine is expressed in early and advanced atherosclerotic lesions and supports monocyte recruitment via CX3CR1. *PLoS ONE* 2012; 7: e43572.
- Li J, Guo Y, Luan X et al. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques. *Circ J* 2012; 76: 2167–73.
- Richter B, Koller L, Hohensinner PJ et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1220–7.
- Patel A, Jagadeesham VP, Porter KE et al. Characterisation of fractalkine/CX3CL1 and fractalkine receptor (CX3CR1) expression in abdominal aortic aneurysm disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 20–7.
- Rius C, Company C, Piqueras L et al. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. *Thorax* 2013; 68: 177–86.
- Wanling Xuan, Yulin Liao, Baihe Chen et al. Detrimental Effect of Fractalkine on Myocardial Ischemia and Heart Failure. *Cardiovasc Res* 2011; 92 (3): 385–93. DOI: 10.1093/cvr/cvr221
- Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. и др. Уровень фракталкина при хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести. *Кардиология*. 2018; 58 (8S): 54–7. DOI: 10.18087/cardio.2473
- [Polunina E.A., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. et al. Fractalkine level in chronic heart failure of varying severity. *Cardiology*. 2018; 58 (8S): 54–7. DOI: 10.18087/cardio.2473 (in Russian).]
- Лопина Н.А., Журавлева Л.В. Уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2016; 2 (3): 11–7. [Lopina N.A., Zhuravleva L.V. Levels of fractalkin and asymmetric dimethylarginine in patients with ischemic heart disease depending on the presence of diabetes of the 2nd type and character of damage of coronary arteries. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2016; 2 (3): 11–7. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-11-17 [(in Russian).]
- Yao K, Zhang S, Lu H et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2015; 26 (6): 516–20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000273

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алиева Амина Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru

Алмазова Илья Исмаиловна – канд. мед. наук, врач-преподаватель ФГБУ НИИП ТПМ. E-mail: almazovai@rambler.ru

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, рук. экспертного состава ФКУ «Главное бюро МСЭ по КБР». E-mail: alikrahaev@yandex.ru

Никитин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Amina M. Alieva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru

Ilda I. Almazova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: almazovai@rambler.ru

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com

Alik M. Rakhaev – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic. E-mail: alikrahaev@yandex.ru

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020