

ОЦЕНКА УРОВНЯ СЕЛЕКТИНОВ И ИХ ЛИГАНДА PSGL-1 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ

Н.В. Короткова

к.м.н., доцент, кафедра биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО,
ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(г. Рязань, Россия)
E-mail: fnv8@yandex.ru

Р.Е. Калинин

д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(г. Рязань, Россия)
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

И.А. Сучков

д.м.н., профессор, кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(г. Рязань, Россия)
E-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

Н.Д. Мжаванадзе

к.м.н., доцент, кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики,
ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(г. Рязань, Россия)
E-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

А.А. Никифоров

к.м.н., доцент, кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО,
заведующий ЦНИЛ,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(г. Рязань, Россия)
E-mail: alnik003@yandex.ru

Б.К. Романов

д.м.н., зав. кафедрой фармакологии, педиатрический факультет,
ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
(Москва, Россия)

О.В. Бодрова

студентка, лечебный факультет,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(г. Рязань, Россия)
E-mail: bodrowa.olga2015@yandex.ru

Актуальность. В настоящее время нарушение адгезивной функции эндотелия считается одной из составляющих эндотелиальной дисфункции, в связи с чем находится в центре неослабевающего внимания врачей различных специальностей. Нарушение адгезивной функции проявляется изменением синтеза молекул клеточной адгезии: гипер- или гипопэкспрессия последних приводит к изменению каскада адгезии лейкоцитов и нарушению их взаимодействий с эндотелиоцитами.

Цель работы – оценить концентрацию молекул клеточной адгезии – селектинов Р, Е, L и их гликопротеинового лиганда в сыворотке крови пациентов с острым венозным тромбозом.

Материал и методы. В исследовании представлены результаты обследования 20 пациентов с диагнозом острый венозный тромбоз, проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Больница скорой медицинской помощи». Материалом для исследования явилась сыворотка крови. Количественное определение селектинов Р, L, Е и гликопротеинового лиганда PSGL-1 проводили с использованием сэндвич-метода ИФА в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе StatFax 2100 (microplatereader) (Awareness technology Inc. PalmCity, FL 34990, США). Результаты выражали в пикограммах на миллилитр для селектинов и в нанogramмах на миллилитр для PSGL-1.

Результаты. При определении концентрации селектинов в периферической крови у пациентов с острым венозным тромбозом было выявлено статистически значимое снижение концентрации селектина Р в 2,5 раза. Концентрация селектина Е демонстри-

рвала тенденцию к снижению, но оно не явилось статистически значимым, что может свидетельствовать о меньшей степени вовлечённости данного селектина в патогенез венозного тромбоза. Концентрация селектина L имела тенденцию к повышению. Концентрация гликопротеинового лиганда селектинов PSGL-1 статистически значимо повышалась в периферической крови пациентов с острым венозным тромбозом.

Выводы. Острый венозный тромбоз сопровождается статистически значимым снижением концентрации селектина P, тенденцией к снижению селектина E, повышением концентраций селектина L и гликопротеинового лиганда селектинов PSGL-1 в сыворотке крови.

Ключевые слова: адгезивная функция эндотелия, селектины P, E, L, венозный тромбоз, гликопротеиновый лиганд селектинов PSGL-1.

Для цитирования: Короткова Н.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А., Романов Б.К., Бодрова О.В. Оценка уровня селектинов и их лиганда PSGL-1 у пациентов с острым венозным тромбозом. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(5):22–27. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-04>

Развитие фундаментальных представлений в области патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний привело к такому понятию, как эндотелиальная дисфункция (ЭД). Многие учёные современности рассматривают ЭД как доминирующий обособленный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, артериальная гипертензия.

В настоящее время нарушение адгезивной функции эндотелия считается одной из составляющих ЭД, в связи с чем находится в центре неослабевающего внимания врачей различных специальностей. Нарушение адгезивной функции проявляется изменением синтеза молекул клеточной адгезии: гипер- или гипоэкспрессия последних приводит к изменению каскада адгезии лейкоцитов и нарушению их взаимодействий с эндотелиоцитами [1].

К молекулам межклеточной адгезии наряду с интегринами, кадгеринами, иммуноглобулинами и муцинами относится семейство селектинов. Селектины – это трансмембранные сложные белки мозаичного строения. Класс селектинов включает в себя селектин P (CD62P) – тромбоцитарный, селектин L (CD62L) – лейкоцитарный и селектин E (CD62E) – эндотелиальный [2]. Паттерны клеточной экспрессии указанных представителей семейства несколько отличаются. Так, селектин P высоко экспрессируется тромбоцитами и хранится в α-гранулах последних, эндотелиальными клетками и хранится в тельцах Вейбеля-Паладе эндотелиоцитов. Селектин E конститутивно экспрессируется в эндотелиоцитах костного мозга и кожи. Селектин L конститутивно экспрессируется на лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах [3].

Тем не менее все три представителя семейства имеют ряд объединяющих их черт. В структуре каждого из них имеется N-концевой кальций-

зависимый лектиновый домен, специфически взаимодействующий с углеводами; домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF-подобный домен), трансмембранный домен, домен консенсусных повторов (вариабелен для каждого из селектинов) и короткий цитоплазматический домен.

Высокоаффинный лиганд селектина P, гликопротеин PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand 1*), экспрессируется на поверхности миелоидных и лимфоидных клеток, взаимодействует со всеми тремя селектинами, но с разным сродством [4]. Посредством указанных взаимодействий осуществляется каскад клеточной адгезии, включающий первичное клеточное взаимодействие, последующую прокатку лейкоцитов вдоль сосудистой стенки и дальнейшую экстравазацию в прилежащие ткани.

Селектины являются посредниками в процессах адгезии гемопоэтических и раковых клеток к эндотелиальным клеткам, лейкоцитам и тромбоцитам. Доказано их участие в воспалительных, инфекционных, онкологических и иммунных процессах [5].

Для селектина P, экспрессия которого происходит как на тромбоцитах, так и на эндотелиальных клетках, в настоящее время накоплены сведения, демонстрирующие его участие в таких процессах, как воспаление и коагуляция, что может сопровождать сердечно-сосудистые заболевания [6]. Представляется интересным участие других селектинов, экспрессирующихся на лейкоцитах и эндотелиоцитах, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельный интерес представляет взаимодействие селектинов с PSGL-1 в условиях патологии.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – оценка содержания селектинов P, E, L, а также их гликопротеинового лиганда PSGL-1 в сыворотке крови пациентов с острым венозным тромбозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено на заседании ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 15.04.2020, соответствует требованиям надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования».

В исследовании представлены результаты обследования 20 пациентов с диагнозом острый венозный тромбоз, проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Больница скорой медицинской помощи» и в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областная клиническая больница» в 2021 г. Средний возраст пациентов составил 57,3 года; среди них лица женского пола преобладали – 60% от испытуемых. Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие, верифицированный диагноз острый венозный тромбоз, отсутствие патологии со стороны бронхолегочной системы, отсутствие онкологических заболеваний, травм и продолжительной иммобилизации. Контрольную группу составили 12 клинически здоровых доноров, сопоставимых с испытуемыми по возрасту и полу. Статистически значимых различий изучаемых показателей по возрасту и полу между исследуемыми группами больных и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$).

Забор крови у доноров и пациентов производили однократно из локтевой вены утром натощак. Полученные образцы оставляли при комнатной температуре на 2 ч. Затем образцы центрифугировали в течение 20 мин при ускорении 1000 g. Аликвотированные образцы хранились при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение трёх недель.

Количественное определение селектинов P, L, E и гликопротеинового лиганда PSGL-1 проводили с использованием сэндвич-метода ИФА в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе StatFax 2100 (microplatereader) (Awareness technology Inc. PalmCity, FL 34990, США). Результаты выражали в пикограммах на миллилитр для селектинов и в нанogramмах на миллилитр для PSGL-1.

Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием программ Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 26 (StatSoftInc., США). Нор-

мальность распределения выборки оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Для всех значений выборка оказалась непараметрической. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сосудистый тромбоз является одним из основных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Среди сосудистых патологий после ишемической болезни сердца и ишемического инсульта стоит венозный тромбоэмболизм. По данным ряда авторов частота его развития велика и составляет, например, до 30% у пациентов общехирургического профиля, до 80% – при ортопедической патологии, до 70% – при сочетанной травме [7]. Кроме того, высока частота рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений, что, в свою очередь, является потенциально опасным для жизни [8].

Венозный тромбогенез связан с повышением системной гиперкоагуляции и замедлением кровотока. Способствующим фактором является поражение венозной стенки, при этом адгезивные белки осуществляют рекрутирующую для тромбоцитов и лейкоцитов функцию, вовлекая их в процесс образования тромба. В экспериментальных условиях было показано, что селектины P и E играют, по-видимому, решающую роль в рекрутировании указанных клеток в венозные тромбы [9]. Селектин P проявляет прокоагулянтное действие, а также он повышает экспонирование фосфатидилсерина на поверхности моноцитов, тем самым увеличивая синтез тромбина, что усугубляет тромбогенез [10].

Результаты, полученные при определении концентрации селектинов в периферической крови у пациентов с острым венозным тромбозом, показаны на рис. 1.

Концентрация селектина P снижалась в 2,5 раза, причем снижение оказалось статистически значимым. Это согласуется с данными литературы и может свидетельствовать о высокой степени участия данного представителя семейства в рекрутировании тромбоцитов.

Концентрация селектина E также имела тенденцию к снижению, но оно не явилось статистически значимым, что может свидетельствовать о меньшей степени вовлечённости данного селектина в патогенез венозного тромбоза.

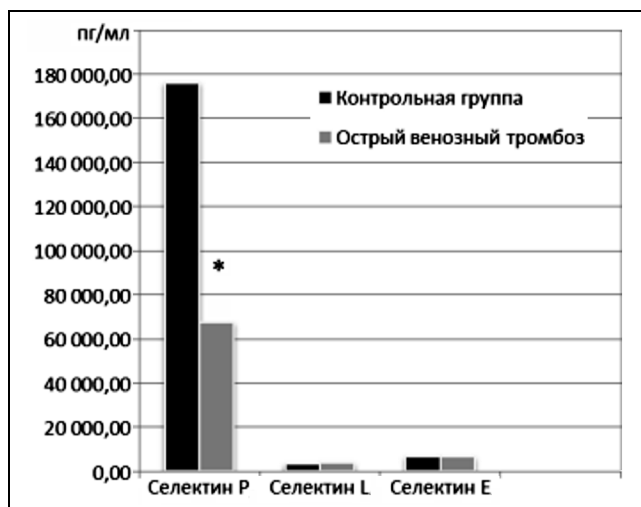


Рис. 1. Концентрация селектинов Р, Е и L (пг/мл) в периферической крови пациентов с острым венозным тромбозом; * – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p \leq 0,05$)

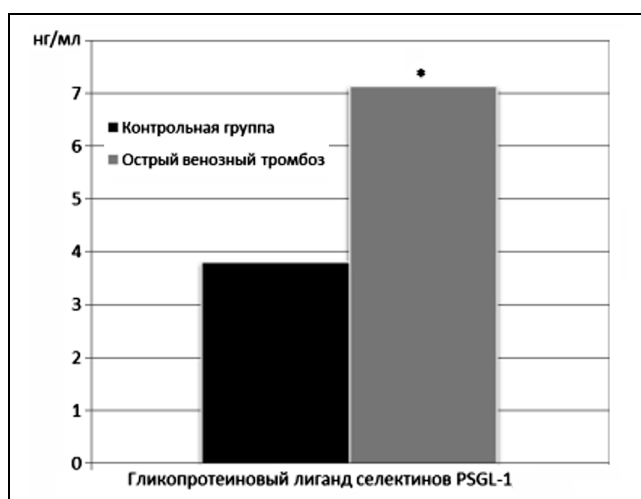


Рис. 2. Концентрация PSGL-1 (нг/мл) в периферической крови пациентов с острым венозным тромбозом; * – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p \leq 0,05$)

При определении концентрации лейкоцитарного селектина L отмечалось некоторое его повышение по сравнению с контрольной группой, которое не явилось статистически значимым. Известно, что при активации лейкоцитов уровень селектина L на клеточной поверхности может снижаться за счет протеолитического отщепления растворимого внеклеточного домена фрагмента, вследствие этого может повышаться растворимая форма в периферической крови [11].

Однонаправленная тенденция отмечалась и при определении концентрации гликопротеинового лиганда селектинов PSGL-1 (рис. 2): она статистически значимо повышалась в периферической крови пациентов с острым венозным тромбозом.

Указанные изменения вполне могут явиться проявлением воспалительной реакции при венозном тромбозе, с одной стороны, и увеличением количества лейкоцитов в периферической крови, с другой.

ВЫВОДЫ

Острый венозный тромбоз сопровождается статистически значимым снижением концентрации селектина Р, тенденцией к снижению селектина Е, повышением концентраций селектина L и гликопротеинового лиганда селектинов PSGL-1 в сыворотке крови.

Таким образом, дальнейшее изучение биохимических сигнальных путей, связанных с клеточными взаимодействиями, опосредуемыми молекулами межклеточной адгезии – селектинами, поможет понять механизмы участия последних в патогенезе острого венозного тромбоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина. 2014; (3): 5–15. DOI.org/10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15
2. Tvaroška I., Selvaraj C., Koča J. Selectins – The Two Dr. Jekyll and Mr. Hyde Faces of Adhesion Molecules – A Review. *Molecules*. 2020; 25(12): 2835. DOI:org/10.3390/molecules25122835
3. McEver R.P. Selectins: Initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc. Res.* 2015;107: 331–339. DOI: 10.1093/cvr/cvv154
4. Wagner D.D., Frenette P.S. The vessel wall and its interactions. *Blood*. 2008; 111(11): 5271–81. DOI: 10.1182/blood-2008-01-078204
5. Silva M., Videira P.A., Sackstein R. E-Selectin Ligands in the Human Mononuclear Phagocyte System: Implications for Infection, Inflammation, and Immunotherapy. *Front.Immunol.* 2018; 8: 1878. DOI:10.3389/fimmu.2017.01878
6. Ludwig R.J., Schon M.P., Boehncke W.H. P-selectin: A common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation and tumour metastasis. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2007; 11: 1103–1117. DOI: 10.1517/14728222.11.8.1103
7. Леонченко С.В. Генетические факторы венозного тромбоза в свете персонализированного подхода к лечению пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8(1): 116–123. DOI:10.23888/HMJ202081116-123
8. Петриков А.С., Простов И.И. Продленная терапия и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020; 28(4): 548–566. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020284548-566
9. Sullivan V.V., Hawley A.E., Farris D.M., Knipp B.S., Varga A.J., Wroblewski S.K., Thanapron P., Eagleton M.J., Myers D.D., Fowlkes J.B., Wakefield T.W. Decrease in fibrin content of

- venous thrombi in selectin-deficient mice. *J SurgRes.* 2003; 109:1–7. DOI: 10.1016/s0022-4804(02)00041-0
10. *Зубаирова Л. Д., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М.* Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 94(5): 685–691. DOI.org/10.17816/KMJ1920
11. *Silva M., Videira P.A., Sackstein R.* E-Selectin Ligands in the Human Mononuclear Phagocyte System: Implications for Infection, Inflammation, and Immunotherapy. *Frontiers in Immunology.* 2018; 8: 1878. DOI.org/10.3389/fimmu.2017.01878

Поступила 17 марта 2022 г.

ASSESSMENT OF THE SELECTINS AND THEIR LIGAND PSGL-1 LEVEL IN PATIENTS WITH ACUTE VENOUS THROMBOSIS

© Authors, 2022

N.V. Korotkova

Ph.D. (Med.), Associate Professor, Department of Biological Chemistry with Course of Clinical Laboratory Diagnostics of Continuing Professional Education Faculty, Senior Research Scientist at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)
E-mail: fnv8@yandex.ru

R.E. Kalinin

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

I.A. Suchkov

Dr.Sc. (Med.), Professor, the Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)
E-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

N.D. Mzhavanadze

Ph.D. (Med.), Associate Professor, the Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Senior Research Scientist at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)
E-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

A.A. Nikiforov

Ph.D. (Med.), Associate Professor in the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)
E-mail: alnik003@yandex.ru

B.K. Romanov

Dr.Sc. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, the Pediatric Faculty, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

O.V. Bodrova

Student, the Faculty of Medicine, Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)
E-mail: bodrova.olga2015@yandex.ru

Relevance. Currently, the violation of the adhesive function of the endothelium is considered one of the components of endothelial dysfunction, and therefore is in the center of attention of doctors of various specialties. Violation of the adhesive function is manifested by a change in the synthesis of cell adhesion molecules: hyper- or hypo-expression of the latter leads to a change in the adhesion cascade of leukocytes and disruption of their interactions with endotheliocytes.

Aim. To evaluate the concentration of cell adhesion molecules – selectins P, E, L and their glycoprotein ligand in the blood serum of patients with acute venous thrombosis.

Materials and Methods. The study included 20 patients with acute venous thrombosis and 12 subjects were used as control (healthy volunteers). The participants of the study were comparable in age and gender. Serum samples were isolated from peripheral venous whole blood samples. Quantitative measurement of P-selectin and its glycoprotein ligand PSGL-1 was performed using the Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) with ELISA Kit for Selectin, Platelet (SELP) (catalogue № SEA569Hu), PSGL-1 ELISA kit (catalogue № SEA985Hu), and Stat Fax 2100 analyzer (microplate reader) (Awareness technology Inc. PalmCity, FL 34990, USA).

Results. The concentration of selectin P in peripheral blood in patients with acute venous thrombosis statistically significant decrease by 2.5 times was discovered. The concentration of selectin E showed a downward trend, but it was not statistically significant, which may indicate a lesser degree of involvement of E selectin in the pathogenesis of venous thrombosis. The concentration of selectin L

tended to increase. Concentrations of the glycoprotein ligand of selectins PSGL-1 were statistically significantly increased in the peripheral blood of patients with acute venous thrombosis.

Conclusions. Acute venous thrombosis is accompanied by a statistically significant decrease in the concentration of P-selectin, a tendency to decrease in E-selectin, an increase in the concentrations of L selectin and the ligand of selectins PSGL-1 in the blood serum.

Key words: adhesive function of the endothelium, selectins P, E, L, venous thrombosis, glycoprotein ligand of selectins PSGL-1.

For citation: Korotkova N.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Nikiforov A.A., Romanov B.K., Bodrova O.V. Assessment of the selectins and their ligand PSGL-1 level in patients with acute venous thrombosis. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(5):22–27. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-04>

REFERENCES

1. Petrishhev N.N., Vasina L.V. Narushenie adgezionnoj aktivnosti kak forma jendotelial'noj disfunkcii. Transljacionnaja medicina. 2014; (3): 5–15. DOI.org/10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15
2. Tvaroška I., Selvaraj C., Koča J. Selectins – The Two Dr. Jekyll and Mr. Hyde Faces of Adhesion Molecules – A Review. Molecules. 2020; 25(12): 2835. DOI.org/10.3390/molecules25122835
3. McEver R.P. Selectins: Initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. Cardiovasc. Res. 2015;107: 331–339. DOI: 10.1093/cvr/cvv154
4. Wagner D.D., Frenette P.S. The vessel wall and its interactions. Blood. 2008; 111(11): 5271–81. DOI: 10.1182/blood-2008-01-078204
5. Silva M., Videira P.A., Sackstein R. E-Selectin Ligands in the Human Mononuclear Phagocyte System: Implications for Infection, Inflammation, and Immunotherapy. Front.Immunol. 2018; 8: 1878. DOI:10.3389/fimmu.2017.01878
6. Ludwig R.J., Schon M.P., Boehncke W.H. P-selectin: A common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation and tumour metastasis. Expert Opin. Ther. Targets. 2007; 11: 1103–1117. DOI: 10.1517/14728222.11.8.1103
7. Leonchenko S.V. Geneticheskie faktory venoznogo tromboza v svete personificirovannogo podhoda k lecheniju pacientov s venoznymi tromboembolicheskimi oslozhenijami. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2020; 8(1): 116–123. DOI:10.23888/HMJ202081116-123
8. Petrikov A.S., Prostov I.I. Prodlennaja terapija i vtorichnaja profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2020; 28(4): 548–566. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020284548-566
9. Sullivan V.V., Hawley A.E., Farris D.M., Knipp B.S., Varga A.J., Wroblecki S.K., Thanapron P., Eagleton M.J., Myers D.D., Fowlkes J.B., Wakefield T.W. Decrease in fibrin content of venous thrombi in selectin-deficient mice. J SurgRes. 2003; 109:1–7. DOI: 10.1016/s0022-4804(02)00041-0
10. Zubairova L. D., Mustafin I.G., Nabiullina R.M. Patogeneticheskie podhody k issledovaniju markjorov venoznogo tromboza. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2013; 94(5): 685–691. DOI.org/10.17816/KMJ1920
11. Silva M., Videira P.A., Sackstein R. E-Selectin Ligands in the Human Mononuclear Phagocyte System: Implications for Infection, Inflammation, and Immunotherapy. Frontiers in Immunology. 2018; 8: 1878. DOI.org/10.3389/fimmu.2017.01878



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Хелепин (таблетки, мазь) рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7 – противовирусное средство при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспедецы копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

Хелепин Д (таблетки, мазь, глазные капли), рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11 – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru