

Изучение возможностей нейтрализации кардиотонических стероидов в терапии преэклампсии

В. В. Ишкараева¹, Н. Г. Солодовникова¹,
И. Е. Зазерская¹, В. Е. Фролова²,
О. В. Фёдорова³, А. Я. Багров³

¹ Институт перинатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный институт старения, Национальные институты здоровья, Балтимор, Мериленд, Соединенные Штаты Америки

Контактная информация:

Ишкараева Валентина Владимировна,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: + 7(812)702-37-06.
E-mail: Yahont84@list.ru

Статья поступила в редакцию
24.04.14 и принята к печати 20.01.15.

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой тяжелое осложнение второй половины беременности. **Цель исследования** — изучение возможностей нейтрализации кардиотонических стероидов: определение возможных механизмов восстановления активности Na/K-АТФазы у беременных с ПЭ для предупреждения развития ангиоспазма. **Материалы и методы.** Исследование выполнено в 2 этапа. На первом этапе в исследование включены 2 группы беременных. Контрольную группу составили 6 женщин с физиологически протекающей беременностью с гестационным сроком 37–40–3/7 недель. В основную группу вошли 7 женщин с ПЭ с сопоставимым гестационным сроком беременности (среднее систолическое артериальное давление 157 ± 5 мм рт. ст., диастолическое — 94 ± 2 мм рт. ст., экскреция белка с мочой — $2,12 \pm 0,46$ г/сут). На втором этапе основную группу составили 12 пациентов с ПЭ (в возрасте 29 ± 1 год при сроке беременности $37,9 \pm 0,6$ недели с артериальным давлением $159 \pm 5 / 99 \pm 3$ мм рт. ст.). Контрольную группу составили 11 здоровых беременных, сопоставимых по сроку гестации и возрасту. У всех беременных производился забор венозной крови. Уровень маринобуфагенина определяли иммунофлуориметрическим методом, а активность Na/K-АТФазы эритроцитов спектрофотометрическим методом в присутствии и отсутствии моноклональных антител, DigiFab, сульфата магния. **Результаты.** На первом этапе уровень маринобуфагенина у беременных с ПЭ превысил результат контрольной группы почти в 2,5 раза ($1,056$ против $0,421$ нМ). При этом активность Na/K-АТФазы у беременных с ПЭ составила $1,47 \pm 0,1716$ против $2,65 \pm 0,16$ мкмоль Фн/мл/час ($p < 0,01$), при инкубации эритроцитов ПЭ в присутствии моноклональных антител активность Na/K-АТФазы восстанавливается до $2,41$ мкмоль Фн/мл/час. При изучении эффектов DigiFab получены следующие результаты. При ПЭ плазменные уровни маринобуфагенина были увеличены в 3,5 раза ($1,38 \pm 0,40$ против $0,38 \pm 0,10$ нмоль/л, $p < 0,01$), активность Na/K-АТФазы в эритроцитах снижена по сравнению с беременными группы контроля ($1,16 \pm 0,11$ против $2,80 \pm 0,2$ мкмоль Фн/мл/ч, $p < 0,01$). Ex vivo при концентрации 1 мкг/мл DigiFab восстанавливает активность Na/K-АТФазы эритроцитов ($1,72 \pm 0,13$ мкмоль Фн/мл/ч, $p < 0,01$), а 3 ммоль сульфата магния потенцируют эффект DigiFab ($2,3 \pm 0,2$ мкмоль Фн/мл/час, $p < 0,01$). **Выводы.** Полу-

ченные результаты открывают перспективы развития патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, кардиотонические стероиды, маринобуфагенин, моноклональные антитела, DigiFab.

Для цитирования: Ишкареева В.В., Солодовникова Н.Г., Зазерская И.Е., Фролова В.Е., Фёдорова О.В., Багров А.Я. Изучение возможностей нейтрализации кардиотонических стероидов в терапии преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):69–74.

Cardiotonic steroids neutralization as a therapeutic approach in preeclampsia

V. V. Ishkaraeva¹, N. G. Solodovnikova¹,
I. E. Zazerskaya¹, E. V. Frolova²,
O. V. Fedorova³, A. Y. Bagrov³

¹ Institute of Perinatology and Pediatrics, Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Laboratory of Pharmacology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St Petersburg, Russia

³ Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland, United States of America

Corresponding author:

Valentina V. Ishkaraeva, MD, 2 Akkuratov street, Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, 197341, Russia.

Phone: + 7(812)702–37–06.

E-mail: Yahont84@list.ru

Received 24 April 2014;
accepted 20 January 2015.

Abstract

Preeclampsia (PE) is a serious complication of late pregnancy. **Objective.** To study and to explore the possibilities of neutralization of cardiotonic steroids, to define the possible mechanisms of recovery activity Na/K-ATPase in pregnant women with PE for the prevention of vasospasm. **Design and methods.** The study was carried out in two stages. Firstly, two groups of pregnant women were included. Control group consisted of 6 women with normal pregnancy with gestational age 37–40–3/7 weeks. The main group consisted of 7 women with PE with a comparable gestational age (mean systolic blood pressure 157 ± 5 mm Hg, diastolic blood pressure 94 ± 2 mm Hg, and urinary protein excretion $2,12 \pm 0,46$ g/day). At the second stage, 12 patients with PE (aged 29 ± 1 year, gestation $37,9 \pm 0,6$ weeks, blood pressure $159 \pm 5 / 99 \pm 3$ mm Hg) formed the main group. The control group included 11 healthy pregnant women comparable by gestational age. Venous blood samples were taken. Marinobufagenin level was determined by fluoroimmunoassay, spectrophotometry was used to assess the activity of erythrocyte Na/K-ATPase in the presence and absence of monoclonal antibody, DigiFab, magnesium sulfate. **Results.** The level of marinobufagenin in pregnant women with preeclampsia was almost 2,5-fold higher than in control group (1,056 vs. 0,421 nM). The activity of erythrocyte Na/K-ATPase in pregnant women with preeclampsia was $1,47 \pm 0,1716$ and $2,65 \pm 0,16$ mcmol Fn/mL/h ($p < 0,01$), respectively. When incubated with monoclonal antibodies erythrocyte Na/K-ATPase activity was 2,41 mcmol Fn/mL/h. When incubated with DigiFab there was a 3,5-fold increase in PE marinobufagenin plasma levels ($1,38 \pm 0,40$ vs. $0,38 \pm 0,10$ nmol/L, $p < 0,01$) and a reduction of the erythrocyte Na/K-ATPase activity compared to control group ($1,16 \pm 0,11$ vs. $2,80 \pm 0,2$ mkmol Fn/ml/h, $p < 0,01$). Ex vivo, 1 ug/ml DigiFab restores the activity of Na/K-ATPase ($1,72 \pm 0,13$ mkmol Fn/ml/h, $p < 0,01$) and 3 mM magnesium sulfate amplifies DigiFab effect ($2,3 \pm 0,2$ mkmol Fn/mL/h, $p < 0,01$).

Key words: preeclampsia, cardiotonic steroids, marinobufagenin monoclonal antibody, DigiFab.

For citation: Ishkaraeva VV, Solodovnikova NG, Zazerskaya IE, Frolova EV, Fedorova OV, Bagrov AY. Cardiotonic steroids neutralization as a therapeutic approach in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(1):69–74.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. Данная патология повышает риск преждевременных родов, синдрома задержки развития плода, перинатальных и материнских потерь [1]. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени причины развития ПЭ неясны [2]. Однако общепризнанно, что ключевым звеном патогенеза заболевания является эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается дисбалансом различных факторов.

В последнее время уделяется внимание кардиотоническим стероидам (КТС) в развитии артериальной гипертензии при ПЭ [3–5]. У человека выявлено несколько эндогенных КТС. Среди них наиболее изучены оубаин, относящийся к классу карденолидов, и маринобуфагенин из класса буфадиенолидов. Маринобуфагенин стимулирует синтез коллагена в органах сердечно-сосудистой системы. Установлено, что при ПЭ данный кетостероид вызывает фиброз фетоплацентарных сосудов, что приводит к уменьшению эластичности сосудистой стенки и к нарушению ее релаксации. Физиологическими функциями эндогенных стероидов являются поддержание гомеостаза натрия и регуляция натрийуреза на уровне почек путем связывания с Na/K-АТФазой. Они не только ингибируют трансмембранный транспорт моновалентных катионов, а также активируют Src-EGF-опосредованный путь клеточной сигнализации, вызывая вазоконстрикцию [3]. Содержание маринобуфагенина в плазме крови возрастает при увеличении объема циркулирующей жидкости и при задержке натрия у больных эссенциальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью, при застойной недостаточности кровообращения [6]. После внедрения в практику иммунологических методов определения отдельных КТС было показано, что развитие тяжелой ПЭ сопровождается повышением концентрации оубаина и маринобуфагенина [4, 6].

В рамках изучения возможностей восстановления активности Na/K-АТФазы проводится поиск веществ, нейтрализующих КТС. К этой группе относят моноклональные антитела к маринобуфагенину. Данные антитела получены при иммунизации мышей иммуногеном (маринобуфагенин, сопряженный с бычьим сывороточным альбумином) [7, 8]. Единственным препаратом антител к дигоксину, зарегистрированным Администрацией по контролю качества лекарственных препаратов и продуктов питания Соединенных Штатов Америки (Food and Drug Administration), является DigiFab (BTG International Ltd., Велико-

британия). Кроме того, было исследовано действие DigiFab (фаб-фрагменты аффинно очищенных поликлональных антител к дигоксину) в присутствии сульфата магния. Принимая во внимание терапевтический эффект сульфата магния при ПЭ, возможно, связанный со способностью ионов магния модулировать связывание дигиталиса (КТС) с рецептором Na/K-АТФазы, мы предположили вероятность синергического взаимодействия DigiFab и сульфата магния в восстановлении Na/K-АТФазы, ингибированной КТС.

Целью исследования явилось изучение возможностей нейтрализации КТС, а именно — определение возможных механизмов восстановления активности Na/K-АТФазы у беременных с ПЭ для предупреждения развития ангиоспазма.

Материалы и методы

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе в исследование включены 2 группы беременных. Контрольную группу составили 6 женщин с физиологически протекающей беременностью с гестационным сроком 37–40 — 3/7 недель без соматических заболеваний, основную группу — 7 женщин с ПЭ с сопоставимым гестационным сроком беременности. Среднее систолическое артериальное давление в основной группе составило 157 ± 5 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление — 94 ± 2 мм рт. ст., экскреция белка с мочой $2,12 \pm 0,46$ г/сут, средняя оценка по шкале Г.М. Савельевой — 9 баллов.

Беременные были обследованы в течение первых 3–6 часов после госпитализации. После физического осмотра и сбора анамнеза производился забор 10 мл венозной крови в гепаринизированные пробирки. Из каждой пробы 4 мл крови было центрифугировано (1 500 г, 15 минут) и полученная плазма подвергнута замораживанию на хранение при температуре -20°C для иммунофлуорометрического определения содержания маринобуфагенина по ранее описанному методу [8].

В 6 мл крови по ранее описанной методике определяли активность Na/K-АТФазы в эритроцитах в присутствии и в отсутствие моноклональных антител к маринобуфагенину [9]. Антитела к маринобуфагенину использовали в концентрации, реверсирующей IC₅₀ по угнетению Na/K-АТФазы из мозгового вещества почек крыс линии Sprague-Dawley (альфа-1 изоформа), по описанной методике [10].

Алликвоты плазмы крови пациенток с ПЭ и обследованных из контрольной группы экстрагировали на C-18 обратноточных картриджах

80-процентным ацетонитрилом [11]. Содержание КТС в индивидуальных образцах определяли иммунофлуорометрическим методом [4].

На втором этапе для изучения эффектов DigiFab на фоне сульфата магния в исследование включены 2 группы беременных, у которых производился забор венозной крови. Основную группу составили 12 пациенток с ПЭ в возрасте 29 ± 1 год при сроке беременности $37,9 \pm 0,6$ недели с артериальным давлением $159 \pm 5 / 99 \pm 3$ мм рт. ст. Контрольная группа — 11 здоровых беременных в возрасте 30 ± 1 год при сроке гестации $39 \pm 0,2$ недели с артериальным давлением $111 \pm 2 / 72 \pm 2$ мм рт. ст. В эритроцитах у больных преэклампсией изучались эффекты DigiFab на активность Na/K-АТФазы спектрофотометрическим методом в отсутствие и в присутствии 3 ммоль/л сульфата магния [9]. Уровень маринобуфагенина определяли иммунофлуорометрическим методом [8].

Результаты обрабатывали статистически (программа GraphPad Prism 3) с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим post hoc анализом (тест Ньюмена-Кульса). Для парного сравнения использовали t-тест.

Результаты и их обсуждение

У беременных с ПЭ получены более высокие показатели уровня маринобуфагенина — 1,056 нМ по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы — 0,421 нМ (рис. 1). При этом активность Na/K-АТФазы у беременных с ПЭ составила $1,47 \pm 0,1716$ мкмоль Фн/мл/час, а в контрольной группе — $2,65 \pm 0,16$ мкмоль Фн/мл/час ($p < 0,01$) (рис. 2). Таким образом, повышение содержания маринобуфагенина в плазме крови пациенток с ПЭ в 2,5 раза сопровождалось 50-процентным угнетением активности Na/K-АТФазы в эритро-

Рисунок 1. Плазменные уровни маринобуфагенина у 6 нормотензивных беременных (контроль) и 7 пациенток с преэклампсией ($p = 0,03$)

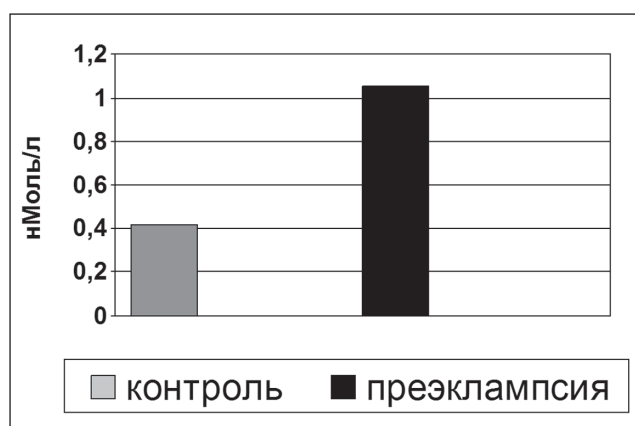
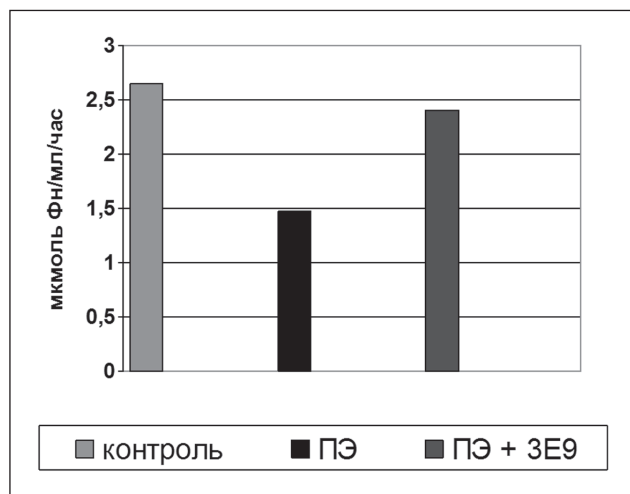


Рисунок 2. Активность Na/K-АТФазы эритроцитов у 6 пациенток группы контроля (контроль) и 7 пациенток с преэклампсией, а также с инкубацией эритроцитов преэклампсией с моноклональными антителами (преэклампсия + 3 Е9) ($p < 0,01$)



Примечание: ПЭ — преэклампсия; ПЭ + 3 Е9 — показатели у беременных женщин с преэклампсией при инкубации эритроцитов преэклампсией с моноклональными антителами.

цитах в сравнении с показателями контрольной группы.

Полученные данные подтверждают ранее опубликованные результаты, согласно которым развитие ПЭ сопровождается повышением концентрации маринобуфагенина в плазме крови [5, 8, 11–13]. Повышение продукции маринобуфагенина сопровождается стимуляцией синтеза коллагена, развитием фиброза артерий и ангиоспазма.

При инкубации эритроцитов в присутствии моноклональных антител к маринобуфагенину получено восстановление активности Na/K-АТФазы до уровня 2,41 мкмоль Фн/мл/час (рис. 2). Таким образом, присоединение антител к маринобуфагенину in vitro приводит к восстановлению активности Na/K-АТФазы эритроцитов практически до уровня значений контрольной группы (90,9%).

В настоящем исследовании анализ эффективности моноклональных антител выявил способность восстановления активности Na/K-АТФазы эритроцитов при ПЭ путем взаимодействия данных веществ с кардиотоническими стероидами, в частности с маринобуфагенином.

Моноклональные антитела к маринобуфагенину обладают высокой активностью и селективностью, что свидетельствует о принципиальной возможности применения их в клинике для нейтрализации кардиотонических стероидов с целью лечения и профилактики ангиоспазма при ПЭ [12, 14].

При изучении эффектов DigiFab получены следующие результаты. При ПЭ плазменные уровни

Рисунок 3. Плазменные уровни маринобуфагенина у 11 нормотензивных беременных (контроль) и 12 пациенток с преэклампсией ($p = 0,02$)

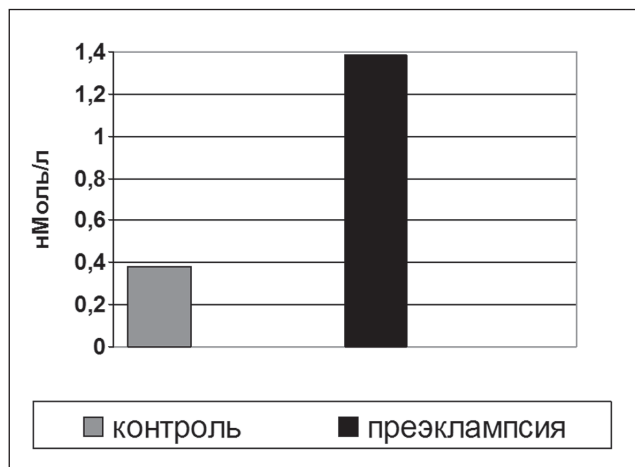
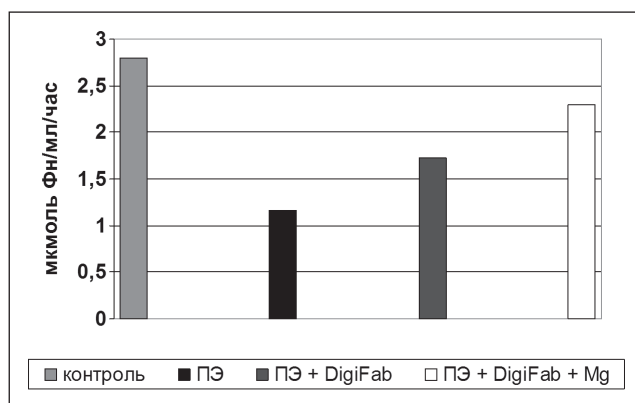


Рисунок 4. Активность Na/K-АТФазы эритроцитов у 11 пациенток группы контроля (контроль) и 12 пациенток с преэклампсией в присутствии DigiFab и в комбинации DigiFab и сульфата магния ($p < 0,01$)



маринобуфагенина были увеличены в 3,5 раза ($1,38 \pm 0,40$ против $0,38 \pm 0,10$ нмоль/л, $p < 0,01$) (рис. 3), активность Na/K-АТФазы в эритроцитах снижена по сравнению с беременными группы контроля ($1,16 \pm 0,11$ против $2,80 \pm 0,2$ мкмоль Фн/мл/ч, $p < 0,01$) (рис. 4). *Ex vivo* при концентрации 1 мкг/мл DigiFab восстанавливает активность Na/K-АТФазы эритроцитов ($1,72 \pm 0,13$ мкмоль Фн/мл/ч, $p < 0,01$), а 3 ммоль сульфата магния потенцируют эффект DigiFab ($2,3 \pm 0,2$ мкмоль Фн/мл/час, $p < 0,01$). *In vitro* в эритроцитах у больных контрольной группы в присутствии 3 ммоль/л сульфата магния отмечается 12-кратное снижение чувствительности Na/K-АТФазы для ингибирующего эффекта маринобуфагенина.

Проведенное исследование позволяет рассматривать нейтрализацию кардиотонических стероидов как компонент патогенетически обоснованной терапии ПЭ. Описанные результаты указывают

на способность сульфата магния усиливать эффективность иммунонейтрализации кардиотонических стероидов при данной патологии. Полученные данные о сочетанном применении поликлональных антител к маринобуфагенину и сульфата магния открывают новые возможности в лечении ПЭ и подготовке беременных к родоразрешению.

Благодарности / Acknowledgement

Исследования поддержаны федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (№ 14.740.11.0928). / The study is supported by the Federal Program “Scientific and Scientific-Pedagogical Personnel of the Innovative Russia” (№ 14.740.11.0928).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):533–538.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785–799.
- Bagrov AY, Shapiro JI, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev.* 2009;61(1):9–38.
- Graves SW. The possible role of digitalis-like factors in pregnancy-induced hypertension. *Hypertension.* 1987;10(5 Pt 2):184–186.
- Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI, Shpen VM, Fedorova OV, Doris PA et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens.* 1999;17(8):1179–1187.
- Fedorova OV, Shapiro JI, Bagrov AY. Endogenous cardiotonic steroids and hypertension. *Biochem Biophys Acta — Mol Bas Dis.* 2010;1802(12):1230–1236.
- Bagrov AY, Fedorova OV, Dmitrieva RI, French AW, Anderson DE. Plasma marinobufagenin-like and ouabain-like immunoreactivity during acute saline volume expansion in anesthetized dogs. *Cardiovasc Res.* 1996;31(2):296–305.
- Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, Kotov AY, Agalakova NI, Kashkin VA et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition in lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens* 2008;26(12):2414–2425.
- Adair CD, Buckalew VM, Kipikasa J, Torres C, Stallings SP, Briery CM. Repeated dosing of digoxin-fragmented antibody in preterm eclampsia. *J Perinatol.* 2009;29(2):163–165.
- Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain-like and marinobufagenin-like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats. *Circulation.* 2000;102:3009–3014.
- Fedorova OV, Tapilskaya NI, Bzhelyansky AM, Frolova EV, Nikitina ER, Reznik VA et al. Interaction of DigiBind with endogenous cardiotonic steroids from preeclamptic placentae. *J Hypertension.* 2010;28(2):361–366.
- Яковлева В. В., Солодовникова Н. Г., Фролова Е. В., Адэр Д. С., Федорова О. В., Зазерская И. Е. и др. DigiFab

и иммунонейтрализация кардиотонических стероидов при преэклампсии (краткое сообщение). Артериальная гипертензия. 2011;17(4):391–396. [Yakovleva VV, Solodovnikova NG, Frolova EV, Adair CD, Fedorova OV, Zazerskaya IE et al. DIGIFAB and immunoneutralization cardiotonic steroids in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2011;17(4):391–396. In Russian].

13. Fedorova OV, Kolodkin NI, Agalakova NI, Namikas AR, Bzhelyansky A, St-Louis J et al. Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake. J Hypertens. 2005;23(4):835–842.

14. Zazerskaya IE, Ishkaraeva VV, Frolova EV, Solodovnikova NG, Grigorova YN, David Adair C et al. Magnesium sulfate potentiates effect of Digifab on marinobufagenin-induced Na/K-ATPase inhibition. Am J Hypertens. 2013;26(11):1269–1272.

Информация об авторах

Ишкараева Валентина Владимировна — акушер-гинеколог, научный сотрудник лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Солодовникова Нелля Григорьевна — кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог, научный сотрудник лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины, заместитель директора по научной работе Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Фролова Елена Васильевна — научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН;

Федорова Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, штатный научный исследователь секции артериальной гипертензии Национального института старения Национальных институтов здоровья, Мериленд, США;

Багров Алексей Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель секции артериальной гипертензии Национального института старения Национальных институтов здоровья, Мериленд, США.

Author information:

Valentina V. Ishkaraeva — MD, obstetrician-gynecologist, Perinatal Center, Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia;

Nellya G. Solodovnikova — MD, PhD, an obstetrician-gynecologist, Researcher, Laboratory of Reproduction and Women's Health Institute of Perinatology, Pediatrics, Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia;

Irina E. Zazerskay — MD, PhD, Deputy Director for Research Activities, Institute of Perinatology and Pediatrics, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia;

Elena V. Frolova — Researcher at Laboratory of Pharmacology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St Petersburg, Russia;

Olga V. Fedorova — PhD, Staff Researcher, Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA;

Alexei Y. Bagrov — MD, PhD, Professor, Head, Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA.