

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.217.3:616.379-053.2

Уровни циркулирующей микроРНК-21-5р у детей с сахарным диабетом 1-го типа

К. А. Кондратов¹, О. В. Мельник¹,
Т. А. Петрова¹, А. В. Федоров¹, И. Л. Никитина¹,
И. Ю. Артемьева¹, Т. М. Первунина^{1,2},
А. Ю. Бабенко^{1,3}, А. А. Костарева¹, Е. В. Шляхто^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет», медицинский факультет,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Федоров Антон Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава
России, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-77.
E-mail: antonfedorow@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
06.10.17 и принята к печати 09.12.17.*

Резюме

Цель исследования — определить уровни циркулирующей микроРНК-21-5р в различных фракциях плазмы крови у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и изучить их взаимосвязь с клинико-лабораторными характеристиками пациентов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 12 пациентов с подтвержденным СД1 (средний возраст 12 лет, мальчики/девочки = 6/6). Группу контроля составили 12 условно здоровых детей без СД1 и других метаболических нарушений (средний возраст 9 лет, мальчики/девочки = 5/7). Ультрацентрифугирование применяли для разделения плазмы крови на фракцию экзосом и фракцию, не содержащую мембранные везикулы. Количественный анализ уровней зрелой микроРНК-21-5р во фракциях плазмы проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** В контрольной группе возраст не связан ни с уровнями микроРНК-21-5р во фракции экзосом, ни с уровнями микроРНК-21-5р во фракции супернатанта. В группе пациентов с СД1 возраст не связан с уровнем микроРНК-21-5р во фракции экзосом. Во фракции супернатанта были выявлены статистически значимые обратные корреляции между уровнем микроРНК-21-5р и возрастом пациентов с СД1 ($r = -0,75$, $p = 0,005$), а также между уровнем микроРНК-21-5р и долей гликированного гемоглобина ($r = -0,59$, $p = 0,045$). У детей с СД1 возрастом 10 лет и старше наблюдается статистически значимое понижение в 1,6 раза ($p = 0,026$) уровней микроРНК-21-5р из фракции супернатанта по сравнению с контрольной группой ровесников. Статистически значимых различий в уровнях микроРНК-21-5р между разнополыми когортами детей, как в контрольной группе, так и среди пациентов с СД1 выявлено не было. **Заключение.** У пациентов с СД1 детской возрастной категории (2–16 лет) отмечается связь уровней циркулирующих во вневезикулярной фракции плазмы крови микроРНК-21-5р с возрастом и долей гликированного гемоглобина. У детей с СД1 от 10 лет и старше наблюдается снижение уровня цир-

кулирующей вневезикулярной микроРНК-21-5p по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой, включавшей условно здоровых детей.

Ключевые слова: циркулирующие микроРНК, возраст, дети, сахарный диабет 1-го типа, дисфункция эндотелия, экзосомы, биомаркеры

Для цитирования: Кондратов К. А., Мельник О. В., Петрова Т. А., Федоров А. В., Никитина И. Л., Артемьева И. Ю., Первунина Т. М., Бабенко А. Ю., Костарева А. А., Шляхто Е. В. Уровни циркулирующей микроРНК-21-5p у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):597–603. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-597-603

Levels of circulating microRNA-21-5p in children with type 1 diabetes mellitus

K. A. Kondratov¹, O. V. Melnik¹, T. A. Petrova¹,
A. V. Fedorov¹, I. L. Nikitina¹, I. Y. Artemeva¹,
T. M. Pervunina^{1,2}, A. Y. Babenko^{1,3},
A. A. Kostareva¹, E. V. Shlyakhto^{1,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anton V. Fedorov,
Almazov National Medical Research
Centre, St Petersburg, 197341, Russia.
Phone: +7(812)702–37–77.
E-mail: antonfedorow@gmail.com

Received 6 October 2017;
accepted 9 December 2017.

Abstract

Objective. To determine the levels of circulating microRNA-21-5p in various fractions of blood plasma in children with type 1 diabetes mellitus (DM1) and to study their relationship with the clinical and laboratory characteristics. **Design and methods.** The study included 12 patients with confirmed DM1 (mean age 12 years, boys/girls = 6/6). The control group consisted of 12 healthy children without diabetes mellitus and other metabolic disorders (mean age 9 years, boys/girls = 5/7). Ultracentrifugation was used to separate blood plasma into the exosome fraction and the fraction without membrane vesicles. A quantitative analysis of the levels of mature microRNA-21-5p in plasma fractions was carried out by real-time polymerase chain reaction. **Results.** In the control group, age is not associated with either the levels of microRNA-21-5p in the exosome fraction, or with the levels of microRNA-21-5p in the supernatant fraction. In patients with DM1, the age is not associated with the level of microRNA-21-5p in the exosome fraction. In the supernatant fraction, the level of microRNA-21-5p negative correlated with the age of patients with DM1 ($r = -0,75$; $p = 0,005$), as well as with the glycated hemoglobin level ($r = -0,59$, $p = 0,045$). In children with DM1 aged 10 years and older, a 1,6-fold decrease ($p = 0,026$) in the levels of microRNA-21-5p from the supernatant fraction compared to the control group is observed. There were no differences in the levels of microRNA-21-5p between the sex-different cohorts of children, both in the control group and among patients with diabetes mellitus. **Conclusions.** In 2–16-year-old children with DM1, levels of circulating extravesicular microRNA-21-5p correlate with age and the level of glycated hemoglobin. DM1 is accompanied by a decrease of circulating extravesicular microRNA-21-5p levels in 10–16 years old children.

Key words: circulating microRNA, age, children, type 1 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, exosomes, biomarkers

For citation: Kondratov KA, Melnik OV, Petrova TA, Fedorov AV, Nikitina IL, Artemeva IYu, Pervunina TM, Babenko AYU, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Levels of circulating microRNA-21-5p in children with type 1 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):597–603. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-597-603

Введение

Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии и прогрессировании осложнений при сахарном диабете [1–3]. В связи с этим необходимы надежные и неинвазивные биомаркеры функционирования эндотелиальных клеток. Одним из классов таких биомаркеров являются микроРНК.

МикроРНК — это нетранслируемые РНК, которые демонстрируют специфичный паттерн экспрессии, определяемый типом и состоянием клеток. Показано, что микроРНК участвуют в регуляции дифференцировки, апоптоза и реакции клеток на стресс [4, 5]. Такой контроль осуществляется посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [6]. МикроРНК выделяются клетками в физиологические жидкости в стабильной к деградации форме в составе мембранных везикул, в частности экзосом, или вне везикул в комплексах с белками [7]. Это делает микроРНК перспективными диагностическими маркерами ряда серьезных заболеваний человека [8]. Потенциальными кандидатами на роль ранних биомаркеров дисфункции эндотелия являются микроРНК, играющие ключевую роль в функционировании эндотелиальных клеток, в частности микроРНК-21-5p [9].

Следует учитывать, что наличие зависимости уровней циркулирующих микроРНК от таких параметров, как возраст, масса тела или пол обследуемых, может оказывать влияние на клиническую значимость выявленных отклонений. Поэтому информация о связи уровней циркулирующих микроРНК с этими характеристиками исследуемых индивидуумов необходима для корректной интерпретации их диагностического потенциала. В настоящее время такая связь для когорты пациентов детского возраста остается неизученной.

Цель исследования — определить уровни циркулирующей микроРНК-21-5p в различных фракциях плазмы крови у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и изучить их взаимосвязь с клинико-лабораторными характеристиками пациентов.

Материалы и методы

Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями локального этического

комитета. В исследование было включено 12 пациентов с СД1, средний возраст 12 ± 3 лет, гендерный состав: мальчики/девочки — 6/6, средний индекс массы тела 19 ± 3 кг/м². У всех детей сахарный диабет манифестировал большими симптомами (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, слабость) с уровнем гликемии в дебюте 13–36 ммоль/л. На момент включения в исследование у пациентов регистрировались целевые значения артериального давления (в пределах нормы), повышенный уровень гликированного гемоглобина (7,3–12,5%), гиперхолестеринемия была зафиксирована у 4 из 12 больных, дислипидемия — у 5 больных, сенсорная форма диабетической дистальной полинейропатии — у 5 больных. Группу контроля составили 12 детей, у которых СД1 и другие метаболические нарушения не были диагностированы, средний возраст 9 ± 5 лет, гендерный состав: мальчики/девочки — 5/7, средний индекс массы тела 20 ± 6 кг/м². Пациенты с СД1 и дети из контрольной группы не различались по возрасту ($p = 0,147$). Дополнительные клинико-лабораторные характеристики пациентов с СД1 представлены в таблице.

Цельную кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Плазму крови и ее фракции получали по описанной ранее методике [10]. С помощью ультрацентрифугирования при 100 000 g каждый образец плазмы был разделен на две фракции — фракцию осадка, содержащую экзосомы, и фракцию супернатанта, не содержащую мембранные везикулы.

Общую РНК из фракций плазмы выделяли с помощью реагента Тризол ЛС (LifeTechnologies, США) по описанной ранее методике [11]. Водные растворы РНК хранили при температуре -80°C .

Количественный анализ уровней зрелой микроРНК-21-5p проводили с помощью набора для детекции 000397 (LifeTechnologies, США). Обратную транскрипцию и амплификацию в реальном времени выполняли по описанным ранее методикам [11]. Относительные количества зрелых микроРНК определяли как $2^{-(40-Cq)}$, где Cq — значение цикла квантификации.

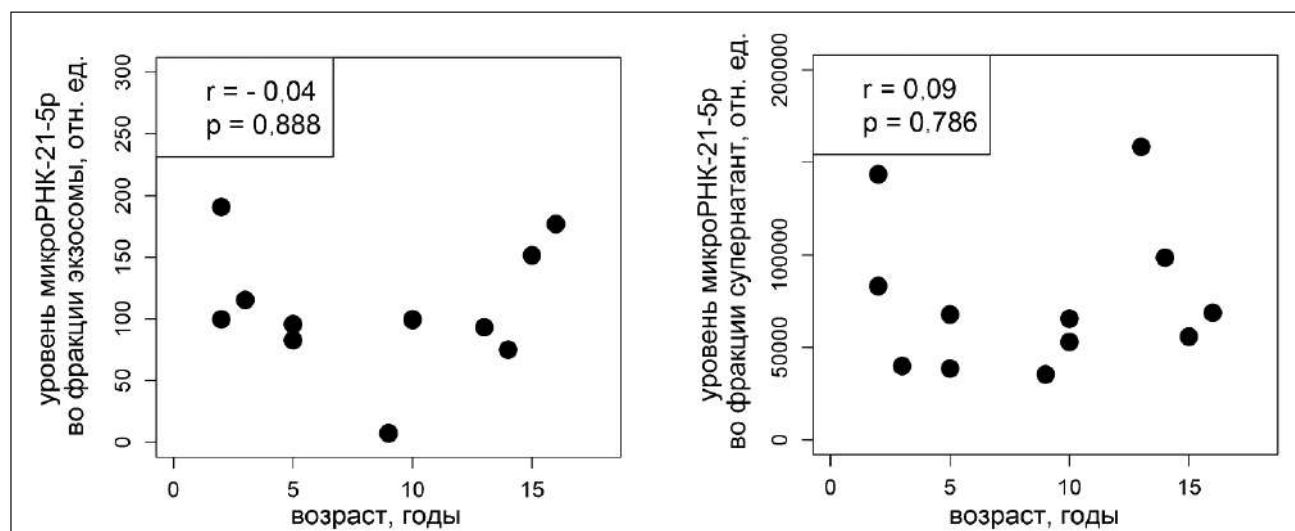
Статистический анализ и визуализацию результатов измерений проводили с помощью про-

Таблица

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Параметр	Значение (среднее $\pm$ стандартное отклонение)
Продолжительность заболевания, годы	$4,4 \pm 2,9$
Гликированный гемоглобин, %	$9,60 \pm 1,53$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,72 \pm 0,82$
Триглицериды, ммоль/л	$0,91 \pm 0,37$

Рисунок 1. Связь возраста с уровнями микроРНК-21-5р во фракциях плазмы крови у контрольной группы



граммного пакета R версии 2.15.2. Для анализа различий уровней микроРНК между группами пациентов использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для исследования связи между параметрами использовали корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и его фактический уровень значимости (p-значение). P-значение $< 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

При сравнении уровней микроРНК-21-5р, как из фракции супернатанта, так и из фракции экзосом, между контрольной группой и группой детей с СД1 статистически значимых различий выявлено не было. Не было обнаружено и статистически значимых различий в уровнях

микроРНК-21-5р между разнополыми группами детей — как в контрольной группе (фракция экзосомы: $p = 0,334$; фракция супернатант: $p = 0,092$), так и среди пациентов с СД1 (фракция экзосомы: $p = 0,343$; фракция супернатант: $p = 0,231$). Для количественной оценки связи характеристик индивидуумов и уровней циркулирующей в различных фракциях плазмы микроРНК-21-5р был применен корреляционный анализ. В контрольной группе не обнаружено статистически значимой связи возраста пациентов ни с уровнями микроРНК-21-5р во фракции экзосом ($r = -0,04$, $p = 0,888$), ни с уровнями микроРНК-21-5р/во фракции супернатанта ($r = 0,09$, $p = 0,786$) (рис. 1). В группе детей с СД1 возраст не связан с уровнями микроРНК-21-5р во фракции экзосом ($r = 0,48$, $p = 0,114$), тогда как во фракции супер-

Рисунок 2. Связь возраста с уровнями микроРНК-21-5р во фракциях плазмы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

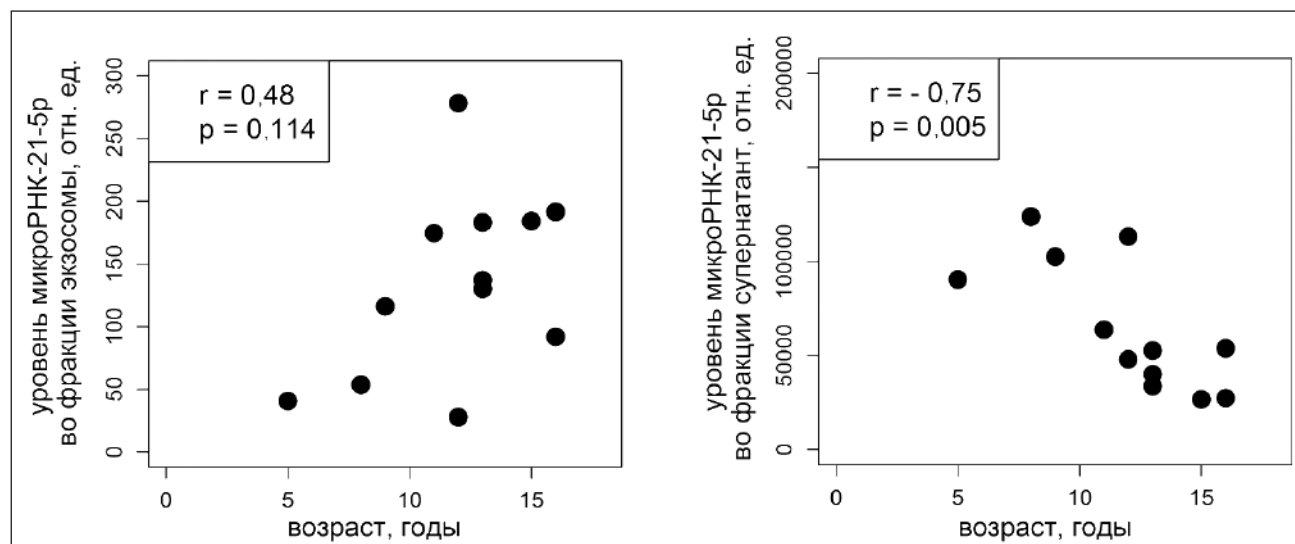
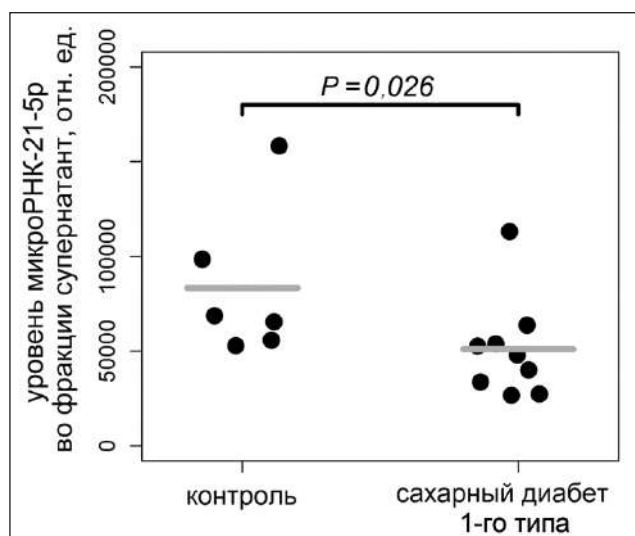


Рисунок 3. Относительные уровни микроРНК-21-5р во вневезикулярной фракции плазмы крови у контрольной группы и пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте 10–16 лет

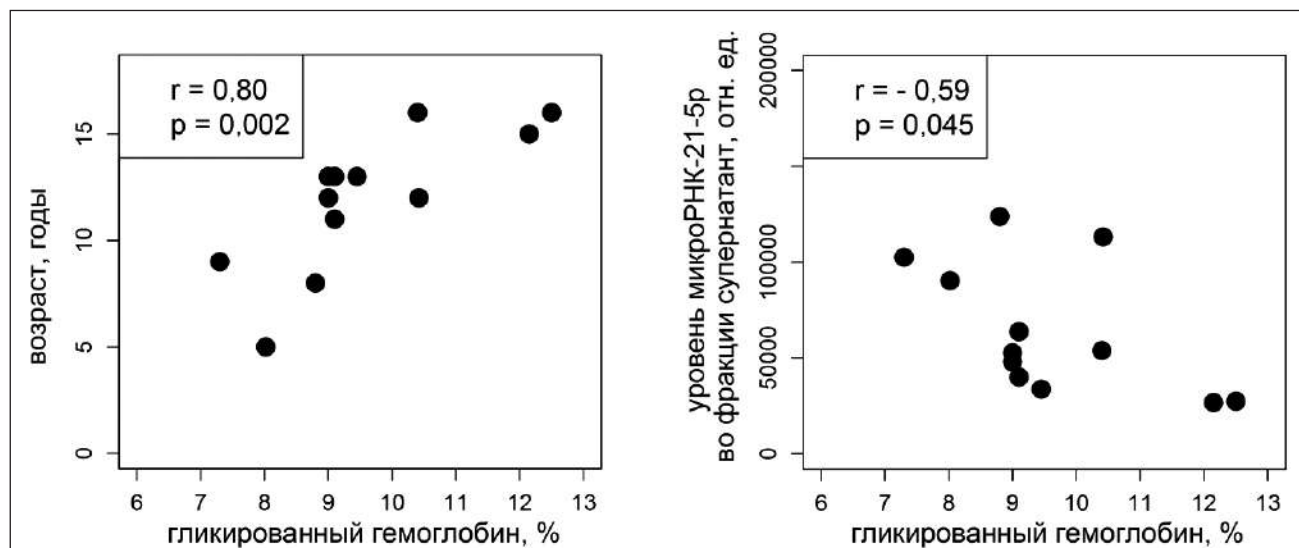


натанта между этими параметрами была выявлена статистически значимая обратная корреляция ($r = -0,75$, $p = 0,005$) (рис. 2). При этом у детей с СД1 в возрасте 10 лет и старше наблюдается статистически значимое понижение в 1,6 раза ($p = 0,026$) уровней микроРНК-21-5р из фракции супернатанта по сравнению с контрольной группой ровесников (рис. 3). В группе детей с СД1 доля гликированного гемоглобина прямо коррелирует с возрастом ($r = 0,8$, $p = 0,002$) и обратно коррелирует с уровнем микроРНК-21-5р во вневезикулярной фракции ($r = -0,59$, $p = 0,045$) (рис. 4). При этом не обнаружено статистически значимой связи уровня вневезикулярной микроРНК-21-5р и длительности заболевания ($r = 0,24$, $p = 0,441$).

Обсуждение

Циркулирующие микроРНК активно исследуются в качестве потенциальных биомаркеров патологических процессов. В работах последних лет выявлен ряд микроРНК, уровни которых в биологических жидкостях зависят от таких факторов, как возраст, масса тела или пол обследуемых [12, 13]. В частности, установлено, что у взрослых здоровых индивидуумов уровни циркулирующей микроРНК-21-5р повышаются с увеличением возраста [14, 15]. Авторы предполагают, что изменения уровней микроРНК в плазме взрослых индивидуумов могут быть обусловлены процессами старения [16]. Старение не является существенным фактором в нашем исследовании, включающем детей в возрасте от 2 до 16 лет. При этом и связи уровней исследуемых микроРНК с возрастом детей в контрольной группе нами обнаружено не было. Данное наблюдение подчеркивает важность изучения связи возраста и уровней циркулирующих микроРНК для узких возрастных диапазонов, поскольку для таких диапазонов характерны специфичные наборы физиологических процессов. Обращает на себя внимание выявленная корреляция уровня вневезикулярной микроРНК-21-5р с возрастом у детей с СД1, но не у детей из контрольной группы. Таким образом, в данном случае наличие патологии влияет на зависимость уровней циркулирующих микроРНК от возраста. Связь уровней циркулирующих микроРНК с возрастом пациентов может отражать как процессы нормального развития организма или физиологического старения, так и быть следствием прогрессирующего во времени патологического процесса. Известно, что уровни циркулирующей микроРНК-21-5р понижены у взрос-

Рисунок 4. Связь доли гликированного гемоглобина с возрастом и уровнями микроРНК-21-5р во вневезикулярной фракции плазмы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа



лых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [17]. Результаты нашей работы показали, что у детей с СД1 в возрасте от 10 лет и старше наблюдается понижение уровней циркулирующей вневезикулярной микроРНК-21-5р. При этом у пациентов с СД1 уровни вневезикулярной микроРНК-21-5р обратно коррелируют с долей гликированного гемоглобина, но не с длительностью заболевания. Учитывая эти данные, можно предположить, что обнаруженная в настоящем исследовании обратная корреляция уровней микроРНК-21-5р и возраста детей с СД1 определяется факторами, связанными с течением заболевания. Так, дети старшего возраста имеют более высокий уровень гликированного гемоглобина, и понижение у них уровней циркулирующей микроРНК-21-5р может быть обусловлено гипергликемией, способной вызывать дисфункцию эндотелия.

В нашей работе не было выявлено различий в уровнях микроРНК-21-5р между группами детей разных полов, как в контроле, так и среди пациентов с СД1. В литературе описаны примеры циркулирующих микроРНК, уровни которых связаны с полом взрослых индивидуумов, однако число таких микроРНК значительно меньше тех, чьи уровни связаны с возрастом [12]. Предполагают, что гендерное различие в количестве клеток крови [18] вносит основной вклад в наблюдаемое явление [14]. Поэтому при планировании работы с циркулирующими микроРНК, имеющими высокий уровень экспрессии в клетках крови, особое внимание необходимо уделять гендерному составу исследуемых групп.

Следует отметить, что небольшое количество обследованных является ограничением данной работы, которая представляет поисковое пилотное исследование и, безусловно, требует проверки выявленных закономерностей на более крупных выборках пациентов.

Выводы

У детей от 10 лет и старше СД1 сопровождается понижением уровней циркулирующей вневезикулярной микроРНК-21-5р. У пациентов с СД1 детской возрастной категории (2–16 лет) отмечается связь уровней циркулирующих во вневезикулярной фракции плазмы крови микроРНК-21-5р с возрастом и долей гликированного гемоглобина. Для учета подобных связей в исследованиях уровней циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров патологических состояний рекомендуется проводить пилотные эксперименты по анализу зависимости уровней этих биомолекул от базовых клинико-лабораторных характеристик пациентов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–75–30052). / The study was supported by the grant of Russian Science Foundation (project № 17–75–30052).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Grover-Paez F, Zavalza-Gomez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(1):1–10. doi:10.1016/j.diabres.2008.12.013
2. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328(23):1676–85. doi:10.1056/NEJM199306103282306
3. Pomilio M, Mohn A, Verrotti A, Chiarelli F. Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(4):343–361.
4. Wang J, Liew OW, Richards AM, Chen YT. Overview of MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):749.
5. LaPierre MP, Stoffel M. MicroRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes. *Mol Metab.* 2017;6(9):1010–1023.
6. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet.* 2010;11(9):597–610. doi:10.1038/nrg2843
7. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res.* 2012; 110(3):483–495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.247452
8. Reid G, Kirschner MB, van Zandwijk N. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(2):193–208. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.11.004
9. Hu J, Ni S, Cao Y, Zhang T, Wu T, Yin X et al. The angiogenic effect of microRNA-21 targeting TIMP3 through the regulation of MMP2 and MMP9. *PLoS One.* 2016;11(2): e0149537. doi:10.1371/journal.pone.0149537.
10. Кондратов К. А., Петрова Т. А., Михайловский В. Ю., Иванова А. Н., Костарева А. А., Федоров А. В. Изучение внеклеточных везикул, выделенных из плазмы крови, с помощью сканирующей электронной микроскопии низкого напряжения. *Цитология.* 2017;59(3):169–177. [Kondratov KA, Petrova TA, Mikhailovskii VU, Ivanova AN, Kostareva AA, Fedorov AV. Extracellular vesicles from blood plasma studied by low voltage scanning electron microscopy. *Tsitologiya = Cytology.* 2017; 59(3):169–177. doi:10.1134/S1990519X17030051. In Russian]
11. Kondratov K, Kurapeev D, Popov M, Sidorova M, Minasian S, Galagudza M et al. Heparinase treatment of heparin-contaminated plasma from coronary artery bypass grafting patients enables reliable quantification of microRNAs. *Biomolecular detection and quantification* 2016;8:9–14. doi:10.1016/j.bdq.2016.03.001
12. Meder B, Backes C, Haas J, Leidinger P, Stahler C, Großmann T et al. Influence of the confounding factors age and sex on microRNA profiles from peripheral blood. *Clin Chem.* 2014;60(9):1200–1208. doi:10.1373/clinchem.2014.224238
13. Noren Hooten N, Fitzpatrick M, Wood WH 3rd, De S, Ejiogu N, Zhang Y et al. Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging (Albany NY).* 2013;5(10):725–740. doi:10.18632/aging.100603

14. Ameling S, Kacprowski T, Chilukoti RK, Malsch C, Liebscher V, Suhre K et al. Associations of circulating plasma microRNAs with age, body mass index and sex in a population-based study. *BMC Med Genomics*. 2015;8:61. doi:10.1186/s12920-015-0136-7

15. Olivieri F, Spazzafumo L, Santini G, Lazzarini R, Albertini MC, Rippo MR et al. Age-related differences in the expression of circulating microRNAs: miR-21 as a new circulating marker of inflammaging. *Mech Ageing Dev*. 2012;133(11–12):675–685. doi:10.1016/j.mad.2012.09.004

16. Olivieri F, Bonafè M, Spazzafumo L, Gobbi M, Prattichizzo F, Recchioni R et al. Age- and glycemia-related miR-126–3p levels in plasma and endothelial cells. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(9):771–787. doi:10.18632/aging.100693

17. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*. 2010;107(6):810–817. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.226357

18. Ambayya A, Su AT, Osman NH, Nik-Samsudin NR, Khalid K, Chang KM et al. Haematological reference intervals in a multiethnic population. *PLoS One*. 2014;9(3): e91968. doi:10.1371/journal.pone.0091968

Информация об авторах

Кондратов Кирилл Александрович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельник Олеся Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ хирургии наследственной и врожденной патологии Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Татьяна Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федоров Антон Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артемьева Ирина Юрьевна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры педиатрии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО СПбГУ;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Kirill A. Kondratov, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Olesya V. Melnik, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Surgery for Hereditary and Congenital Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana A. Petrova, PhD in Biology Sciences, Researcher, Laboratory of Molecular Cardiology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anton V. Fedorov, PhD in Biology Sciences, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Irina L. Nikitina, MD, PhD, Head, Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Irina Yu. Artemeva, MD, Researcher, Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana M. Pervunina, MD, PhD, Head, Pediatrics Department, Almazov National Medical Research Centre; Assistant, Pediatrics department, Medical Faculty, St Petersburg State University;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head, Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre; Head, Department of Internal Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.