

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-12-23

УДК 575.224.22

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS3846664 ГЕНА ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ НА МЕТАБОЛИЗМ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН

Оседко О.Я., Оседко А.В., Котловский М.Ю., Дыгай А.М.

Цель данного исследования заключалась в установлении наличия ассоциаций полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с общим холестерином как в группе условно здоровых лиц, без разделения по гендерному признаку, так и отдельно в группе женщин и мужчин. Исследование проводилось в группе условно здоровых лиц в количестве 173 человек (105 женщин, 68 мужчины). Для идентификации одноточечного нуклеотидного полиморфизма использовали реакцию минисеквенирования с последующей детекцией продуктов реакции с использованием метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией.

В проведённом исследовании у носителей патологических генотипов (СТ и ТТ) полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы содержание общего холестерина было статистически значимо выше, чем у лиц с нормальным генотипом СС. Также было установлено, что носительство генотипов СТ и ТТ увеличивает вероятность повышенного содержания общего холестерина относительно целевой нормы. У женщин, носителей генотипов СТ и ТТ полиморфного маркера rs3846663

гена ГМГ-КоА-редуктазы, концентрация общего холестерина была статистически значимо выше. Более того, высокой также являлась вероятность повышенного содержания общего холестерина относительно целевой нормы. У здоровых мужчин наличие патологического аллеля Т не оказало влияние на содержание общего холестерина.

Ключевые слова: HMGCR; ишемическая болезнь сердца; гиперхолестеринемия; rs3846663; холестерин.

EFFECTS OF POLYMORPHISM RS3846663 IN HMG-COA REDUCTAASE GENE ON TOTAL CHOLESTEROL METABOLISM IN WOMAN

Osedko O.Y., Osedko A.V., Kotlovskiy M.Y., Dygai A.M.

The purpose of this study was to establish an association between polymorphism rs3846663 in the HMG-CoA reductase gene and total cholesterol in relatively healthy individuals, without gender specification, as well as in men and in women separately. The study was conducted in a group of 173 relatively healthy individuals (105 women, 68 men). In order to identify single nucleotide polymorphism, minisequencing was applied with matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-ToF/MS) for subsequent detection of the reaction products.

In this study, total cholesterol levels in carriers of pathological genotypes (CT and TT) of rs3846663 in the HMG-CoA reductase gene were significantly higher than in individuals with a normal CC genotype. It was also found that carrying CT and TT genotypes increases the risk of elevated total cholesterol as compared to the target levels. Total cholesterol in women carrying CT and TT genotypes of rs3846663 in the HMG-CoA reductase gene was statistically significantly higher. Moreover, the risk of elevated total cholesterol was also high. In healthy men, the presence of a pathological T allele did not affect the total cholesterol levels.

Keywords: HMGCR; coronary heart disease; hypercholesterolemia; rs3846663; cholesterol.

Исследования последних лет показали, что своевременная оптимально подобранная ранняя профилактика ишемической болезни сердца (ИБС) снижает рост заболеваемости и смертности [1, 2, 3, 4, 5]. В то же время

данное заболевание является мультифакторной патологией, в связи с этим необходимо учитывать наличие всех известных факторов, приводящих к его возникновению и прогрессированию, как средовых, так и генетических [1, 6, 7].

Одним из значимых факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ИБС, помимо возраста, пола, систолического артериального давления, курения, является общий холестерин сыворотки крови [8, 9, 10, 11]. В ряде Национальных рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний указывается на необходимость коррекции липидных показателей, особенно целевых уровней холестерина [5]. Оценка риска и расчет предрасположенности к высокому холестерину, позволит повысить эффективность ранней профилактики ИБС [12]. На данный показатель можно повлиять с помощью изучения индивидуальных генетических различий, лежащих в основе развития и прогрессирования заболевания [13, 14, 15].

Одним из важных генов-кандидатов, исследование которого представляет интерес в прогнозировании риска развития ИБС и повышении эффективности первичной и вторичной фармакотерапевтической профилактики ИБС, является ген ГМГ-КоА-редуктазы [16, 17, 18, 19].

Цель работы: Анализ ассоциации генотипов полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с общим холестерином среди условно здоровых лиц с учетом гендерных различий.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено в Центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Для изучения оценки распространенности и ассоциации полиморфизма rs3846663 гена HMGCR была обследована группа условно здоровых лиц в количестве 173 человек (105 женщин, 68 мужчины), проживающих в г. Красноярске. Критериями включения в исследование для данной группы являлись возраст от 40 до 65 лет; отсутствие ИБС; отсутствие острых заболеваний, хронических заболеваний в момент обострения, тяжелых хронических заболеваний. Критериями исключения являлись: наличие ИБС; наличие острых заболеваний, хронических заболеваний в стадии обострения; наличие сахарного диабета, тяжелых нарушений функции печени и почек; артериальная гипертензия степени 3-й степени.

Всем лицам условно здоровой группы проводили лабораторные исследования, включающие в себя проведение биохимического анализа сыворотки крови и развернутого анализа крови.

Все представители группы были разделены по категории сердечно-сосудистого риска (V пересмотр, 2012) [9].

Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов использовали венозную кровь, после чего при помощи стандартного фенол-хлороформного метода выделяли ДНК. Использование набора «ООО НПФ ЛИТЕХ» позволило провести идентификацию полиморфизмов на времяпролетном масс-спектрометре.

Все данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 20 (США). Различия считали статистически значимым при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании была изучена ассоциация повышенного уровня ОХС с генотипами полиморфизма rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы в группе условно здоровых пациентов. Содержание ОХС гетерозиготных и гомозиготных носителей (СТ и ТТ) сравнивали с таковым у лиц с генотипом СС. В обоих случаях у носителей мутантного аллеля Т был обнаружен более высокий уровень ОХС (Таблица 1). При этом у пациентов с гетерозиготным генотипом данное значение было выше на 0,35 ммоль/л, а у пациентов с патологическим гомозиготным генотипом ТТ – на 0,65 ммоль/л.

Таблица 1.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 содержание ОХС сыворотки крови у пациентов контрольной группы, Me [Q1; Q3]

Генотип	Количество пациентов	ОХС, ммоль/л	<i>p</i>
СС	45	5,41 [4,53; 6,13]	0,03
СТ	91	5,76 [5,11; 6,54]	
ТТ	37	6,06 [5,15; 6,93]	0,007

Помимо исследования абсолютных значений, был проведен анализ связи генотипов пациентов с соответствием уровня ОХС целевой норме. Целевая норма определялась для каждого конкретного пациента в соответствии с его сердечно-сосудистым риском.

Исследование установило наличие достоверной связи между носительством патологического аллеля Т и повышенным содержанием ОХС сыворотки крови относительно целевой нормы (Таблица 2).

Таблица 2.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме содержания ОХС сыворотки крови у пациентов контрольной группы

Генотип	Количество пациентов	Содержание ОХС относительно целевой нормы				p
		нормальное		повышенное		
		Абс.	%	Абс.	%	
CC	45	15	33,3	30	66,7	0,006
CT	91	12	13,2	79	86,8	
TT	37	4	10,8	33	89,2	

При этом вероятность повышенного уровня ОХС относительно целевой нормы у носителей генотипа *CT* была в 3,29 раза выше (95%-й ДИ 1,38–7,83), чем у пациентов с гомозиготным генотипом *CC*. Вероятность повышенного уровня ОХС у носителей генотипа *TT* была в 4,12 раза выше (95%-й ДИ 1,23–13,81).

Дополнительно была исследована ассоциация генотипов пациентов с уровнем ОХС в зависимости от пола. Обнаружено, что у женщин – носителей патологического аллеля Т, содержание ОХС было статистически значимо выше (Таблица 3). При этом у пациентов с гетерозиготным генотипом данное значение было выше на 0,47 ммоль/л, а у лиц с гетерозиготным генотипом – на 0,74 ммоль/л.

Таблица 3.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы содержание ОХС сыворотки крови у женщин контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Генотип	Количество пациенток	ОХС, ммоль/л	p
CC	31	5,28 [4,45; 6,01]	0,02
CT	53	5,75 [5,00; 6,67]	
TT	21	6,02 [4,90; 6,60]	0,035

Была исследована связь генотипов женщин контрольной группы с уровнем ОХС относительно целевой нормы. Анализ результатов исследования показал наличие данной связи во всех вариантах носительства патологического аллеля Т (Таблица 4).

При этом шансы повышенного относительно целевой нормы содержания ОХС при генотипе *CT* были в 4,74 раза выше (95%-й ДИ 1,63–13,81), а при генотипе *TT* – в 6,86 раза выше (95%-й ДИ 1,35–34,74), чем при нормальном генотипе *CC*.

Таблица 4.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме уровня ОХС сыворотки крови у женщин контрольной группы

Генотип	Количество пациенток	Содержание ОХС относительно целевой нормы				р
		нормальное		повышенное		
		Абс.	%	Абс.	%	
СС	31	13	41,9	18	58,1	0,01
СТ	53	7	13,2	46	86,8	
ТТ	21	2	9,5	19	90,5	

В то же время проведенное исследование не выявило различий содержания ОХС у здоровых мужчин при носительстве мутантного аллеля Т (Таблица 5).

Таблица 5.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 содержание ОХС сыворотки крови у мужчин контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Генотип	Количество пациентов	ОХС, ммоль/л	р
СС	14	5,93 [4,94; 6,26]	0,82
СТ	38	5,76 [5,20; 6,43]	
ТТ	16	6,21 [5,37; 7,30]	0,14

Проведенный анализ показал у данных лиц отсутствие связи между наличием патологического аллеля Т и соответствием содержания ОХС целевой норме (Таблица 6).

Таблица 6.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме содержания ОХС сыворотки крови у мужчин контрольной группы

Генотип	Количество пациентов	Содержание ОХС относительно целевой нормы				р
		нормальное		повышенное		
		Абс.	%	Абс.	%	
СС	14	2	14,3	12	85,7	0,92
СТ	38	5	13,2	33	86,8	
ТТ	16	2	12,5	14	87,5	0,89

Таким образом, в исследовании установлена связь носительства патологического аллеля Т с повышенным содержанием ОХС сыворотки крови относительно целевой нормы только у лиц женского пола.

Заключение

В проведенном нами исследовании выявлена ассоциация генотипов полиморфного маркера rs3846663 с уровнем показателей липидного профиля. Согласно полученным данным, у носителей патологических генотипов СТ и ТТ концентрация ОХС была статистически значимо выше, чем у носителей генотипа СС. В процессе исследования установлено, что носительство патологических генотипов СТ и ТТ увеличивало вероятность повышенного содержания ОХС относительно целевой нормы, определенной для каждого пациента на основании его принадлежности к конкретной группе сердечно-сосудистого риска. При этом вероятность повышенного уровня ОХС у носителей патологического генотипа СТ была в 3,29 раза выше, а при генотипе ТТ – в 4,12 раза выше, чем у носителей нормального генотипа СС.

Также в исследовании было проанализировано влияние таких кофакторов, как гендерная принадлежность пациентов на ассоциацию генотипов полиморфного маркера rs3846663 с уровнем ОХС условно здоровых пациентов.

По результатам изучения вклада кофактора гендерной принадлежности можно утверждать, что ассоциация генотипов полиморфного маркера rs3846663 с повышенным содержанием ОХС характерна только для лиц женского пола. Согласно полученным данным, у женщин – носителей патологических генотипов СТ и ТТ, по сравнению с носителями нормального генотипа СС, концентрация ОХС была статистически значимо выше. Только у носительниц патологического генотипа СТ, вероятность повышенного уровня ОХС относительно целевых норм была в 4,74 раза выше по сравнению с носительницами генотипа СС. В случае носительства патологического генотипа ТТ, данная вероятность была выше в 6,86 раза.

У здоровых мужчин наличие патологического аллеля Т не оказало влияние на содержание ОХС.

Список литературы

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ИБС в разных странах мира // Профилактическая медицина. 2013. Т. 16. № 5. С. 9–19.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации. 2012. № 4. С. 2–35.
3. Имаева А.Э., Шальнова С.А. Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые факторы – новая модель // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 5. С. 87–93.

4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. 2010. № 1. С. 4–7.
5. Catapano A., Graham I., Backer De. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal*. 2016. V. 37, pp. 2999–3058.
6. Баранов В.С. Проблемы системной генетики некоторых частых многофакторных заболеваний // *Медицинская генетика*. 2014. № 3 (141). С. 3–10.
7. Бочкова Н.П., Гинтера Е.К., Пузырева В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. 936 с.
8. Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая смертность от болезней системы кровообращения в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? // *Кардиология*. 2015. № 1. С. 47–51.
9. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Галявич А.С. Диагностика и корреляция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр // *Атеросклероз*. 2012. № 2. С. 61–94.
10. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia / Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al. // *Nat Genet*. 2009. Vol. 41(1), pp. 56–65.
11. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans / Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. // *Nat Genet*. 2008. Vol. 40(2), pp. 189–197.
12. Маргшинович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. Т. 14 (1). С. 30–34.
13. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins / Postmus I., Trompet S., Deshmukh H. A. et al. // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 5068.
14. Imes C.C., Austin M.A. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics // *Biological research for nursing*. 2013. Vol. 15, №3, pp. 292–308.
15. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events / Kathiresan S., Melander O., Anevski D. et al. // *N Engl J Med*. 2008. V. 358, pp. 1240–1249. [PubMed: 18354102].
16. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study

- / Ference B.A. et al. // Journal of the American College of Cardiology. 2015. Vol. 65, N. 15, pp. 1552–1561.
17. Burkhardt R., Kenny E.E., Lowe J.K. Common SNPs in HMGCR in micro-nesians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon13 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. vol. 28, pp. 2078–2084.
18. Sharpe L.J., Brown A.J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. T. 288, №26, pp. 18707–18715.
19. Medina M.W., Krauss R.M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2009. vol. 19, pp. 173–177.

References

1. Boytsov S.A. Mekhanizmy snizheniya smertnosti ot IBS v raznykh stranakh mira [Mechanisms for reducing mortality from coronary heart disease in different countries of the world]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive medicine], 2013, V. 16, No. 5, pp. 9–19.
2. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis]. *Rossiyskiye rekomendatsii* [Russian recommendations], 2012, № 4, pp. 2–35.
3. Imayeva A.E., Shal'nova S.A. Otsenka serdechno-sosudistogo zdorov'ya: staryye faktory – novaya model' [Evaluation of cardiovascular health: old factors – a new model]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prophylaxis], 2015, Vol. 14, No. 5, pp. 87–93.
4. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy – real'nyy put' uluchsheniya demograficheskoy situatsii v Rossii [Cardiovascular disease prevention is a real way to improve the demographic situation in Russia]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2010, No. 1, pp. 4–7.
5. Catapano A., Graham I., Basker De. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2016, V. 37, pp. 2999–3058.
6. Baranov V.S. Problemy sistemnoy genetiki nekotorykh chastykh mnogofaktornykh zabolevaniy [Problems of systemic genetics of some frequent multifactorial diseases]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics], 2014, № 3 (141), pp. 3–10.
7. Bochkova N.P., Gintera Ye.K., Puzyreva V.P. *Nasledstvennyye bolezni: natsional'noye rukovodstvo* [Hereditary diseases: national leadership]. M.: GEOTAR Media, 2012. 936 p.

8. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Vysokaya smertnost' ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya v Rossii: adekvatny li podkhody k kodirovaniyu prichin smerti? [High mortality from circulatory system diseases in Russia: are the approaches to coding the causes of death adequate?]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2015, № 1, pp. 47–51.
9. Kukharchuk V.V., Konovalov G.A., Galyavich A.S. Diagnostika i korrelyatsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii, V peresmotr [Diagnosis and correlation of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision]. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis], 2012, № 2, pp. 61–94.
10. Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*, 2009, Vol. 41(1), pp. 56–65.
11. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*, 2008, Vol. 40(2), pp. 189–197.
12. Martynovich T.V., Akimova N.S., Fedotov E.A. Polimorfizm genov, assotsirovannykh s razvitiyem ateroskleroza i kognitivnyye rasstroystva u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskogo [Polymorphism of genes associated with the development of atherosclerosis and cognitive disorders in patients with chronic ischemic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2015, T. 14 (1), pp. 30–34.
13. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A. et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*, 2014, Vol. 5, P. 5068.
14. Imes C.C., Austin M.A. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics. *Biological research for nursing*, 2013, Vol. 15, №3, pp. 292–308.
15. Keathiresan S., Melander O., Anevski D. et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008, V. 358, pp. 1240–1249. [PubMed: 18354102].
16. Ference B.A. et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, Vol. 65, N. 15, pp. 1552–1561.
17. Burkhardt R., Kenny E.E., Lowe J.K. Common SNPs in HMGCR in micro-sians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon13. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, vol. 28, pp. 2078–2084.

18. Sharpe L.J., Brown A.J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *Journal of Biological Chemistry*, 2013, Т. 288, №26, pp. 18707–18715.
19. Medina M.W., Krauss R.M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2009, vol. 19, pp. 173–177.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Оседко Ольга Яковлевна, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ
ул. Партизана Железняка 1з, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
osedkoolga@yandex.ru

Оседко Алексей Владимирович, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ
ул. Партизана Железняка 1з, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
osedko.alex@live.ru

Котловский Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Томский НИМЦ
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Российская Федерация
m.u.kotlovskiy@mail.ru

Дыгай Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, заместитель академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН – руководитель секции медико-биологических наук
Томский НИМЦ
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Российская Федерация
pharm@tnimc.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Osedko Olga Yakovlevna, Biologist

Krasnoyarsk State Medical University

Iz, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

osedkoolga@yandex.ru

Osedko Aleksey Vladimirovich, Biologist

Krasnoyarsk State Medical University

Iz, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

osedko.alex@live.ru

SPIN-code: 4622-5171

ORCID: 0000-0003-2424-5734

ResearcherID: B-6157-2019

Kotlovskiy Michael Yurevich, PhD, Researcher of Drug Toxicology Laboratory of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine

Tomsk National Research Medical Center

3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russian Federation

m.u.kotlovskiy@mail.ru

Dygai Alexander Mikhailovich, PhD, Professor, Academician of RAS, honored worker of science of the Russian Federation, Scientific Supervisor of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of RAS, Deputy Academician – Secretary of Department of Medical Sciences of RAS - Head of Section of Biomedical Sciences

Tomsk National Research Medical Center

3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russian Federation

pharm@tnimc.ru