ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
МИКРОРНК ПРИ ПАТОГЕНЕЗЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛЫХ
У МОЛОДЫХ

Петрова Т.А., Кондратов К.А., Федоров А.В., Никитина И.Л.,
Артемьева И.Ю., Костарева А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Петрова Татьяна Александровна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tatianakhod@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 12.12.2016
и принята к печати 29.12.2016.*

Резюме

Сахарный диабет взрослого типа у молодых или MODY-диабет представляет собой моногенную форму диабета, возникающую при генетических нарушениях функционирования β -клеток поджелудочной железы. Сложность диагностирования данного типа диабета состоит в мягком проявлении заболевания и перекрывании клинических симптомов MODY-диабета с симптомами диабетов других типов. Одним из основных критериев постановки диагноза MODY-диабет является обнаружение мутации в генах, связанных с механизмами регуляции синтеза и секреции инсулина. Диагностика MODY-диабета позволяет применять более специфичные схемы лечения, а также выявлять новые случаи данного заболевания, проверяя родственников пациентов. Перспективную группу новых биомаркеров для ранней диагностики данного заболевания представляют собой циркулирующие микроРНК. Данная статья посвящена обзору имеющейся на сегодняшний день информации о микроРНК, уровни которых в биологических жидкостях позволяют выявлять пациентов с различными типами MODY-диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет взрослого типа у молодых, MODY-диабет, микроРНК, биомаркеры

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 15–20.

CHANGES IN CIRCULATING MICRORNA LEVELS DURING PATHOGENESIS OF GENETICALLY DETERMINED MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG

Petrova T.A., Kondratov K.A., Fedorov A.V., Nikitina I.L., Artemeva I.Y., Kostareva A.A.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana A. Petrova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: tatianakhod@gmail.com

Received 12 December 2016; accepted
29 December 2016.

Abstract

Maturity onset diabetes of the young or MODY is one of the monogenic forms of inherited diabetes, caused by genetic abnormalities in beta cells. Soft manifestation and overlapping clinical symptoms of MODY with common types of diabetes often lead to difficulties in diagnosis. One of the main criteria of correct MODY diagnosis is identification of causative mutations in MODY-related genes. Correct MODY diagnosis enable to apply more specific treatment strategies and identify unobvious cases of the disease by testing relatives of the patients. Circulating microRNAs are promising candidates for early diagnostic biomarkers of the disease. The review focuses on current literature data about MODY-associated microRNA types and their levels in diverse body fluids, which help to identify asymptomatic patients with different MODY types.

Key words: maturity onset diabetes of the young, MODY, microRNAs, biomarkers

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 15–20.

Среди известных типов инсулиннезависимого сахарного диабета в отдельную группу выделяют моногенные формы диабета, связанные с нарушениями механизмов синтеза и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [1, 2]. Данные формы диабета, также известные как MODY-диабет (от англ. maturity onset diabetes of the young), впервые возникают в молодом возрасте. Эти типы диабета представляют собой семейную форму заболевания, наследуемую по аутосомно-доминантному типу [3, 4]. Следует отметить, что MODY-диабет — это гетерогенная группа заболеваний, объединённых наличием генетического дефекта в генах, участвующих в функционировании β -клеток. На сегодняшний день у человека известно 14 генов, нарушения в которых приводят к возникновению MODY-диабета [5, 6]. Классификация типов MODY-диабета, основанная на наличии дефектов в конкретных генах, представлена в таблице 1.

Существует альтернативная точка зрения на классификацию типов моногенного диабета, при которой упраздняется термин «MODY-диабет» и все варианты моногенного диабета разделяют на 4 группы, согласно стратегии лечения [21].

В данной статье мы придерживаемся варианта классификации, представленного в таблице 1. Большинство диагностированных случаев MODY-диабета приходится на типы MODY2 и 3. Типы MODY1 и 5 встречаются реже. Все остальные варианты представляют собой наиболее редкие случаи [22, 23]. Кроме этого, существует группа пациентов, так называемые MODY X-семьи, проявляющие фенотип MODY, в отсутствие дефектов в перечисленных в таблице 1 генах, характерных для MODY-диабета [24, 25].

Рассмотрим основные продукты генов, нарушения в функционировании которых являются наиболее частой причиной развития MODY-диабета.

Таблица 1. Классификация типов MODY-диабета

Тип MODY-диабета	Название гена с генетическим дефектом	Идентификатор гена Gene ID	Функция белка	Ссылки
MODY1	HNF4A	3172	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[7]
MODY2	GCK	2645	Глюкокиназа, фосфорилирование глюкозы	[8]
MODY3	HNF1A	6927	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[9]
MODY4	PDX1	3651	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[10]
MODY5	HNF1B	6928	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[11]
MODY6	NEUROD1	4760	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[12]
MODY7	KLF11	8462	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[13]
MODY8	CEL	1056	Липаза, гидролиз широкого круга липидов и некоторых липидорастворимых витаминов	[14]
MODY9	PAX4	5078	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[15]
MODY10	INS	3630	Гормон инсулин, регуляция транспорта и метаболизма глюкозы	[16]
MODY11	BLK	640	Киназа, регуляция пролиферации клеток, регуляция синтеза и секреции инсулина	[17]
MODY12	ABCC8	6833	Субъединица ионного канала, регуляция секреции инсулина	[18]
MODY13	KCNJ11	3767	Субъединица ионного канала, регуляция секреции инсулина	[19]
MODY14	APPL1	26060	Адаптерный белок, регуляция пролиферации клеток	[20]

Так, продукт гена глюкокиназы (GCK) фосфорилирует глюкозу и играет ведущую роль в направляемой уровнем глюкозы регуляции клеточного метаболизма [26]. Транскрипционные факторы HNF4A, HNF1A регулируют экспрессию генов, отвечающих за транспорт и метаболизм глюкозы, в клетках поджелудочной железы, печени, пищеварительного тракта и почек [27, 28]. Продукты этих генов формируют общую регуляторную сеть в β -клетках, поэтому клинические проявления MODY-диабета в результате мутаций в генах HNF4A или HNF1A практически неотличимы [28, 29]. Транскрипционный фактор HNF1B определяет дифференцировку

клеток эндодермы в сторону предшественников клеток поджелудочной железы [30]. Гетерозиготные мутации данного гена у человека приводят к развитию заболеваний печени и почек, а также могут вызывать моногенный диабет типа MODY5. Однако точные механизмы развития диабета у пациентов с мутациями в гене HNF1B в настоящий момент неизвестны. Это связано с отсутствием адекватных моделей для его изучения, так как гетерозиготные мутации данного гена у мыши не приводят к проявлению какого-либо специфического фенотипа, а гомозиготные мутанты летальны. В настоящее время исследования в этом направлении

проводят на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках человека [31].

Широкий спектр генов с выявленными мутациями объясняет гетерогенность проявляющейся клинической картины MODY-диабета. В результате конкретная генетическая поломка определяет характер развития заболевания и специфичную стратегию его лечения [32]. Так, например, гетерозиготная мутация в гене глюкокиназы вызывает гипергликемию, которую можно контролировать с помощью диеты, а в случае мутаций в генах HNF1A и HNF4A возникают нарушения, требующие длительной медикаментозной терапии [6]. Мутации в гене HNF1B приводят к уменьшению общей массы β -клеток, поэтому соответствующие пациенты, как правило, требуют лечения с помощью инсулина.

Наблюдаемая на сегодняшний день частота возникновения MODY-диабета в европейской популяции составляет около 2% от всех форм инсулиннезависимого диабета [33]. Однако истинная частота MODY-диабета, вероятно, превосходит это значение, так как далеко не все подозрительные типы сахарного диабета обследованы генетически. Сложность диагностирования MODY-типа диабета состоит в более мягком клиническом проявлении заболевания и перекрывании симптомов с диабетом других типов [23, 34]. При этом точная диагностика данного заболевания позволяет применять более специфичные схемы лечения, а также выявлять новые случаи, проверяя родственников пациентов. В качестве биомаркеров MODY-диабета могут выступать биомолекулы, уровни которых изменены в результате дерегуляции сигнальных путей, связанных с мутированными генами. Измерение уровней таких биомолекул может предоставить более информативную, быструю и дешевую альтернативу поиску мутаций в MODY ассоциированных генах.

Отдельного внимания как потенциальные новые биомаркеры MODY-диабета заслуживают микроРНК. Эти биомолекулы представляют класс малых некодирующих белки РНК, которые участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, главным образом, посредством подавления трансляции частично комплементарных им мРНК [35, 36, 37]. Возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров определяется тем, что эти биомолекулы обнаруживаются во многих физиологических жидкостях, в частности в плазме [38], они стабильны во внеклеточном пространстве, так как защищены от деградации белковыми комплексами [39]. Также следует упомянуть, что разработаны методы измерения уровней микроРНК в клинических образцах с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени

[40]. Исследования последнего десятилетия показали перспективную роль микроРНК в качестве ранних маркеров для выявления многих патологий, включая онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, а также нарушения метаболизма и разные формы диабета [41-46]. В настоящем обзоре суммированы данные о циркулирующих микроРНК, уровни которых изменяются у пациентов с различными типами MODY-диабета.

Первым исследованием уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с моногенным сахарным диабетом была работа С. Vonner с соавт. (2013). Используя в качестве модели диабета типа MODY3 клетки инсулиномы крысы INS-1, авторы показали, что стимулируемая экспрессия мутантной формы транскрипционного фактора HNF1A приводит к повышению уровней микроРНК-103 и микроРНК-224. Уровни этих микроРНК также были повышены в сыворотке пациентов с диабетом типа MODY3 по сравнению со здоровыми родственниками. Более того, уровни микроРНК-103 позволяли различить пациентов с диабетом типа MODY3 и диабетом 2-го типа [47]. Эта же группа авторов выявила повышение уровней микроРНК-103 и микроРНК-224 в моче у пациентов с диабетом типа MODY3 и диабетом типа 1 по сравнению со здоровыми индивидуумами [48]. На основании своих исследований авторы предполагают, что микроРНК-224 может быть использована в качестве маркера гибели β -клеток как безопасная альтернатива биопсии поджелудочной железы. Механизмы, определяющие повышение уровней микроРНК-103 и -224 при диабете MODY3, на сегодняшний день не известны.

Вторая группа авторов (W. Fendler с соавт., 2016) показала, что уровни микроРНК-24, -27b, -199a и -223 понижены в сыворотке крови у пациентов с диабетом типа MODY5 по сравнению с пациентами с диабетом MODY3. Кроме этого, уровни микроРНК-24 позволяли отличить пациентов с диабетом MODY3 еще и от пациентов с диабетом типа MODY2 и пациентов с диабетом 1-го типа [49]. Также эти авторы показали, что подавление экспрессии транскрипционного фактора HNF1B в клетках печени человека HepG2 с помощью малых интерферирующих РНК приводит к уменьшению уровней микроРНК-24, -27b, -199a и -223. Это позволило им предположить, что причиной уменьшения уровней исследуемых микроРНК в сыворотке пациентов с диабетом типа MODY5 может быть обусловленное мутациями в гене HNF1B понижение их экспрессии в гепатоцитах.

Таким образом, результаты работ последних лет демонстрируют, что измерение уровней циркули-

рующих микроРНК, которые вовлечены в сигнальные пути, регулируемые генами мутированными у пациентов с MODY-диабетом, может быть альтернативным способом точной диагностики различных типов MODY-диабета. Помимо этого, данные микроРНК могут стать одним из инструментов предварительного скрининга и отбора пациентов с неочевидным диагнозом «диабет» для дальнейшего генетического тестирования.

Благодарности

«Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60170 мол_а_дк»

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org. 1999. 1–26.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007. 30:42–47.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974. 43:339–357.
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical uvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975. 24:44–53.
- Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, et al. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sacharnii diabet=Diabetes mellitus*. 2011. 1:20–27. In Russian [Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., и др. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет. 2011. 1:20–27].
- Kim SH. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know? *Diabetes Metab J*. 2015. 39:468–477.
- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996. 384:458–460.
- Tanizawa Y, Weissenbach J, Beckmann JS, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1992. 356:162–164.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996. 384:455–458.
- Staffers DA, Ferrer J, Clarke WL et al. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nature Genetics*. 1997. 17:138–139.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. 1997. 17:384–385.
- Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia*. 2001. 44:2098–2103.
- Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutiérrez-Aguilar R, et al. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *J Biol Chem*. 2009. 284:36482–36490.
- Torsvik J, Johansson S, Johansen A, et al. Mutations in the VNTR of the carboxyl-ester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes. *Hum Genet*. 2010. 127:55–64.
- Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. 92:2821–2826.
- Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA, et al. Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *BMC Med Genet*. 2010. 11:42.
- Borowiec M, Liew CW, Thompson R, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. 106:14460–14465.
- Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, et al. ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): clinical features and treatment perspective. *Diabetes Ther*. 2016. 7:591–600.
- Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One*. 2012. 7e37423.
- Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus. *Am J Hum Genet*. 2015. 97:177–185.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008. 4:200–213.
- Nikitina IL. Nonautoimmune diabetes mellitus in children. *Lechashchii vrach=Physician*. 2010. 6:22–27. In Russian [Никитина И.Л. Неаутоиммунный сахарный диабет у детей. Лечащий врач. 2010. 6:22–27].
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010. 53:2504–2508.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2006. 7:352–360.
- McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013. 50:403–415.
- Bedoya FJ, Matschinsky FM, Shimizu T, et al. Differential regulation of glucokinase activity in pancreatic islets and liver of the rat. *J Biol Chem*. 1986. 261:10760–10764.
- Kritis AA, Argyrokastritis A, Moschonas NK, et al. Isolation and characterization of a third isoform of human hepatocyte nuclear factor 4. *Gene*. 1996. 173:275–280.
- Duncan SA, Nagy A, Chan W. Murine gastrulation requires HNF-4 regulated gene expression in the visceral

endoderm: tetraploid rescue of *Hnf-4(-/-)* embryos. *Development*. 1997. 124:279–287.

29. Nammo T, Yamagata K, Tanaka T, et al. Expression of HNF-4alpha (MODY1), HNF-1beta (MODY5), and HNF-1alpha (MODY3) proteins in the developing mouse pancreas. *Gene Expr Patterns*. 2008. 8:96–106.

30. Poll AV, Pierreux CE, Lokmane L, et al. A vHNF1/TCF2-HNF6 cascade regulates the transcription factor network that controls generation of pancreatic precursor cells. *Diabetes*. 2006. 55:61–69.

31. Teo AK, Wagers AJ, Kulkarni RN. New opportunities: harnessing induced pluripotency for discovery in diabetes and metabolism. *Cell Metab*. 2013. 18:775–791.

32. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care*. 2004. 27:1102–1107.

33. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001. 15:309–323.

34. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016.

35. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004. 116:281–297.

36. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nature Rev. Mol. Cell Biol*. 2009. 10:126–139.

37. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010. 11:597–610.

38. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010. 56:1733–1741.

39. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108:5003–5008.

40. Kondratov K, Kurapeev D, Popov M, et al. Heparinase treatment of heparin-contaminated plasma from coronary artery bypass grafting patients enables reliable quantification of microRNAs. *Biomol Detect Quantif*. 2016. 8:9–14.

41. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*. 2004. 432:226–230.

42. Taylor DD1, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008. 110:13–21.

43. Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res*. 2010. 70:9798–9807.

44. Brase JC, Johannes M, Schlomm T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer*. 2011. 128:608–616.

45. Properzi F, Logozzi M, Fais S. Exosomes: the future of biomarkers in medicine. *Biomark Med*. 2013. 7:769–778.

46. Zhao H, Bi T, Qu Z, et al. Expression of miR-224-5p is associated with the original cisplatin resistance of ovarian papillary serous carcinoma. *Oncol Rep*. 2014. 32:1003–1012.

47. Bonner C, Nyhan KC, Bacon S, et al. Identification of circulating microRNAs in HNF1A-MODY carriers. *Diabetologia*. 2013. 56:1743–1751.

48. Bacon S, Engelbrecht B, Schmid J, et al. MicroRNA-224 is readily detectable in urine of individuals with diabetes mellitus and is a potential indicator of beta-cell demise. *Genes (Basel)*. 2015. 6:399–416.

49. Fendler W, Madzio J, Kozinski K, et al. Differential regulation of serum microRNA expression by HNF1β and HNF1α transcription factors. *Diabetologia*. 2016. 59:1463–1473.

Информация об авторах:

Петрова Татьяна Александровна, к.б.н., н.с. НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Кондратов Кирилл Александрович, к.б.н., с.н.с. НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Федоров Антон Владимирович, к.б.н., зав. НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., зав. кафедрой детских болезней, зав. НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Артемьева Ирина Юрьевна, н.с. НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ.

Author information:

Tatiana A. Petrova, PhD, Researcher, laboratory of molecular cardiology, Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Kirill A. Kondratov, PhD, Senior researcher, laboratory of molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis, Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anton V. Fedorov, PhD, Head of the laboratory of molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis, Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina L. Nikitina, MD, Head of the laboratory of pediatric endocrinology, Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina Y. Artemeva, Researcher, laboratory of pediatric endocrinology, Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head of the Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.