

Лыткина Виктория Сергеевна – врач функциональной диагностики «Профессорской клиники», ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Мира, 5; тел.: 8 (391) 2053095; e-mail: metelitz@mail.ru.

Яковлев Евгений Иосифович – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры высшей математики, ФГОУ ВО Сибирский государственный аэрокосмический университет имени академика М. Ф. Решетнёва Минобрнауки РФ.

Адрес: 660037, г. Красноярск, ул. Красноярский рабочий, 31; тел.: 8 (391) 2919119; e-mail: yei@nm.ru.

Новоселов Олег Вагимович – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры высшей математики, ФГОУ ВО Сибирский государственный аэрокосмический университет имени академика М. Ф. Решетнёва Минобрнауки РФ.

Адрес: 660037, г. Красноярск, ул. Красноярский рабочий, 31; тел.: 8 (391) 2919119; e-mail: novoselov\_oleg\_v@mail.ru.

### Authors

Kuzhel Dmitry Anatolievich – Associated Professor, Department of Cardiology and Functional Diagnostic of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 43, Karl Marx Str., 660049, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (906)9145042; e-mail: dakushel@yandex.ru.

Matyushin Gennady Vasilievitch – Professor & Head, Department of Cardiology and Functional Diagnostic of Krasnoyarsk State Medical

University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8(391)2201550; e-mail: matyushin1@yandex.ru.

Savchenko Elena Alexandrovna – Associated Professor, Department of Cardiology and Functional Diagnostic of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2201550; e-mail: lenasavchenko@rambler.ru.

Lytkina Victoria Sergeevna – Doctor of Department Functional Diagnostic "Professor clinic" Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 5, Mira str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2053095; e-mail: metelitz@mail.ru.

Yakovlev Evgeny Iosifovich – Associated Professor, Department of Highest Mathematic of Sibitian State Space University named after Academic M.F. Reshetnev. Ministry of Education of the Russian Federation.

Address: 31, Krasnoyarsky rabochy str., 660037, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2919119; e-mail: yei@nm.ru.

Novoselov Oleg Vadimovich – Associated Professor, Department of Highest Mathematic of Sibitian State Space University named after Academic M.F. Reshetnev. Ministry of Education of the Russian Federation.

Address: 31, Krasnoyarsky rabochy str., 660037, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2919119; e-mail: novoselov\_oleg\_v@mail.ru.

© КУВАЧЕВА Н.В., МОРГУН А.В., ХИЛАЖЕВА Е.Д., БОЙЦОВА Е.Б., РУЗАЕВА В.А., ШУВАЕВ А.Н., МАЛИНОВСКАЯ Н.А., ПОЖИЛЕНКОВА Е.А., САЛМИНА А.Б.

УДК 616-092

## ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ПОДАВЛЕНИИ АКТИВНОСТИ HIF-1 *IN VITRO*

Н.В. Кувачева, А.В. Моргун, Е.Д. Хилажева, Е.Б. Бойцова, В.А. Рузаева, А.Н. Шуваев, Н.А. Малиновская, Е.А. Пожиленкова, А.Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсом медицинской фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.м.н., проф. А.Б. Салмина; ЦКП / НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель – д.м.н., проф. А.Б. Салмина.

**Цель исследования.** Изучение пролиферативных и агрегационных свойств нейронов и астроцитов при направленной модуляции активности HIF-1.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на трехклеточной модели ГЭБ и изолированных нейронах и астроцитах *in vitro*. Активность HIF-1 подавляли ингибитором FM19G11 и измеряли клеточный индекс импедансометрически на клеточном анализаторе «xCelligence».

**Результаты.** Установлено, что ингибирование HIF-1 снижает пролиферацию изолированных и входящих в состав ГЭБ нейронов и астроцитов. При этом присутствие в системе церебральных эндотелиоцитов оказывает стабилизирующее влияние на пролиферативную активность нейрональных и астроглиальных клеток.

**Заключение.** Проллиферативные свойства астроцитов и нейронов имеют HIF-1-зависимые механизмы.

**Ключевые слова:** гематоэнцефалический барьер, HIF-1, пролиферация, клеточный индекс.

## BLOOD BRAIN BARRIER CELL PROLIFERATION UNDER HIF-1 SUPPRESSED ACTIVITY *IN VITRO*

N.V. Kuvacheva, A.V. Morgun, E.D. Khilazheva, E.B. Boytsova, V.A. Ruzaeva,  
A.N. Shuvaev, N.A. Malinovskaya, E.A. Pozhilenkova, A.B. Salmina  
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky  
Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry.

**Aim of the research.** *To study proliferation and adhesion properties of neuronal and astroglial cells at directed activity modulation HIF-1.*

**Materials and methods.** *The experiments were performed in the 3-cell BBB model and in isolated neurons and astrocytes in vitro. HIF-1 activity was suppressed by FM19G11 inhibitor, impedimetric cell index was measured with the analyzer «xCelligence».*

**Results.** *We found that HIF-1 inhibition reduced proliferation and astrocytes and neurons in both the systems. At the same time, the presence in the system of cerebral endothelial cells has stabilizing effect on the proliferative activity of neuronal and astroglial cells.*

**Conclusion.** *Proliferative properties of astrocytes and neurons have a HIF-1-dependent mechanisms.*

**Key words:** *blood-brain barrier, HIF-1, proliferation, cell index.*

### Введение

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – один из ключевых мультиклеточных ансамблей, обеспечивающих питание и защиту головного мозга. Его функционирование регулируется значительным количеством таких регуляторных молекул, как сиртуины, Notch, HIF-1, NF-κB, FOX, RhoATФазе, GSK-3, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), матриксные металлопротеиназы, интерлейкины и др. [4].

Интересным и неоднозначным на ангио- и барьерогенез является влияние транскрипционного гипоксия-индуцибельного фактора 1 (HIF-1) [3]. HIF-1 участвует в энергетическом метаболизме путем увеличения экспрессии транспортеров глюкозы и ферментов гликолиза; ангиогенезе, через стимуляцию экспрессии VEGF; протекции клеток; развитию апоптоза; эритропоэзе (через индукцию эритропоэтина); расширении сосудов [2], проявляя, с одной стороны, нейропротективный эффект, с другой – нейротоксический, особенно при чрезмерной индукции в незрелом мозге.

Целью данного исследования было изучение пролиферативных и адгезионных свойств изолированных и входящих в состав модели гематоэнцефалического барьера *in vitro* нейронов и астроцитов методом импедансометрии при направленной модуляции активности HIF-1.

### Материалы и методы

Материалом для создания модели гематоэнцефалического барьера служил головной мозг 14-16-дневных эмбрионов крыс линии Wistar, из которого выделяли прогениторные клетки и эндотелиоциты по разработанному протоколу. После дифференцировки прогениторных клеток в астроциты и нейроны проводили пассаж клеток с последующим формированием двухкомпонентной сокультуры нейронов и астроцитов. Смесь астроцитов и нейронов культивировали в среде DMEM (StemCell, кат. № 36253) с FBS (ScienCell, кат. № 0010), гепарином (Stemcell, кат. № 07980), bFGF (Stemcell, кат. № 02634), EGF (Stemcell, кат. № 02633) и раствором антибиотика-антимикотика (Thermo Scientific HyClone, кат. № SV3007901) [1].

У части сокультуры нейронов и астроцитов блокировали HIF-1 инкубированием клеток в среде, содержащей 300 нМ FM19G11 (Sigma-Aldrich, кат. № F8807-5MG), в течение 24 часов. В среду для культивирования контрольной группы клеток добавляли равное количество (1 мкл/мл) растворителя FM19G11 диметилсульфоксида (Sigma-Aldrich, кат. № D2438).

Из полученных культур клеток сформировали 4 экспериментальные группы в 16-ти луночных планшетах со вставками клеточного анализатора «xCelligence» (Roshe, Германия): 1) сокультура нейронов и астроцитов, культивированные с

эндотелиоцитами, находящимися на вставках; 2) сокультура нейронов и астроцитов, обработанных ингибитором HIF-1, культивированные с эндотелиоцитами, находящимися на вставках; 3) сокультура нейронов и астроцитов; 4) сокультура нейронов и астроцитов, обработанных ингибитором HIF-1.

Далее клетки культивировали в среде DMEM с FBS, гепарином, bFGF, EGF, ECGS (ScienCell, кат. № 1052) в инкубаторе при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> с регистрацией клеточного индекса каждые 5 минут в течение 5 суток. Замену среды производили каждые 2 дня. Присутствие клеток на электродах в лунках планшета влияет на локальное состояние ионного окружения, что приводит к изменению сопротивления на электродах и увеличению клеточного индекса, который является расчетным показателем и зависит от количества, размеров клеток и является импедансозависимым.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel», «Statistica for Windows 6.0».

Использованы методы описательной статистики, экспериментальные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования были получены графики зависимости клеточного индекса от времени культивирования для 4 экспериментальных групп (рис. 1). Кривые представляют собой постепенное увеличение значения клеточного индекса, связанным с осаждением клеток на дно лунок планшета, расплыванием и пролиферацией. К 5 суткам эксперимента наблюдается образование плато, при котором конфлюентность клеток достигает максимума.

Условно во всех экспериментальных группах с момента оседания клеток на дно лунки (первые 2 часа эксперимента) можно выделить несколько фаз:

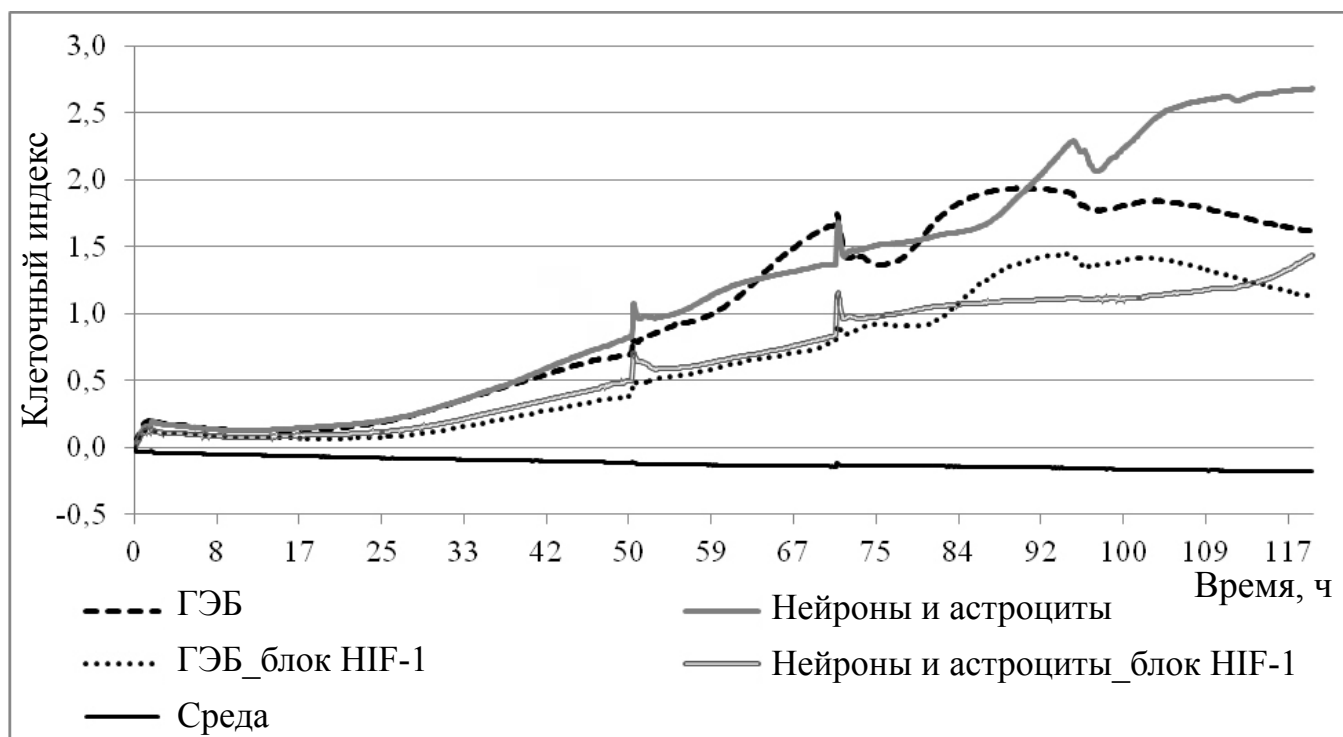


Рис. 1. Динамика изменения клеточного индекса астроцитов и нейронов экспериментальных групп. «ГЭБ» — сокультура нейронов и астроцитов, культивированные с эндотелиоцитами, находящимися на вставках; «ГЭБ\_блок HIF-1» — сокультура нейронов и астроцитов, обработанных ингибитором HIF-1, культивированные с эндотелиоцитами, находящимися на вставках; «Нейроны и астроциты» — сокультура нейронов и астроцитов; «Нейроны и астроциты\_блок HIF-1» — сокультура нейронов и астроцитов, обработанных ингибитором HIF-1.

1) относительной стабильности (следующие 11 часов), когда клеточный индекс изменяется мало, и соответствующий периоду адаптации нейронов и астроцитов к новым условиям после пассажа;

2) прямолинейного увеличения клеточного индекса (следующие 58 часов), соответствующего активной пролиферации и адгезии клеток;

3) относительное плато (около 40 часов), соответствующие достижению конfluenceности нейронами и астроцитами.

Полученные экспериментальные данные показали, что присутствие эндотелиоцитов не оказывает значимого влияния на значение клеточного индекса в ключевые фазы роста клеточной популяции в физиологических условиях (рис. 2), однако влияет на скорость его изменения ( $-0,0065 \pm 0,0015$  для нейронов и астроцитов и  $-0,0082 \pm 0,0010$  для клеток ГЭБ,  $p = 0,028$  (фаза 1);  $0,0213 \pm 0,0012$  и  $0,0263 \pm 0,0011$ , соответственно,  $p < 0,001$  (фаза 2);  $0,0285 \pm 0,0032$  и  $0,0070 \pm 0,0026$ , соответственно,  $p < 0,001$  (фаза 3)). Значительное превышение скорости изменения клеточного индекса в 3 фазу (в  $4,44 \pm 1,15$  раза) сокультуры нейронов и астроцитов по сравнению с группой, содержащей эндотелиоциты, на наш взгляд, связано с более поздним выходом на плато, более поздним достижением функциональной устойчивости клеточной системы.

Исследование влияния роли HIF-1 зависимых механизмов пролиферативных и адгезионных свойств сокультуры астроцитов и нейронов показало, что ингибирование указанного фактора ведет к значимому снижению клеточного индекса во всех фазах и всех экспериментальных группах. Так, при культивировании нейронов и астроцитов совместно с эндотелиоцитами в физиологических условиях в середине фазы 1 клеточный индекс составлял  $0,1439 \pm 0,0167$ , а при действии блокатора  $0,0948 \pm 0,0162$  ( $p < 0,001$ ); в середине 2 фазы  $0,5533 \pm 0,0643$  и  $0,2773 \pm 0,0445$  ( $p < 0,001$ ), соответственно; в середине 3 фазы  $1,9233 \pm 0,1698$  и  $1,4349 \pm 0,0726$  ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Интересно, что под действием ингибитора HIF-1 обнаружены статистически значимое уменьшение клеточного индекса в группах с эндотелиоцитами и без них во второй ( $0,2773 \pm 0,0445$  и  $0,3588 \pm 0,0477$ ,  $p = 0,006$ , соответственно) фазе и статистически значимое увеличение клеточного индекса в третьей фазе ( $1,4349 \pm 0,0726$  и  $1,1066 \pm 0,0612$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). При этом скорость изменения клеточного индекса значимо отличается только в третью фазу:  $0,0092 \pm 0,0029$  и  $0,0061 \pm 0,0013$ ,  $p = 0,025$ , соответственно.

Таким образом, установлено, что при блокировании HIF-1 наблюдается более низкая пролиферативная активность нейронов и астроцитов

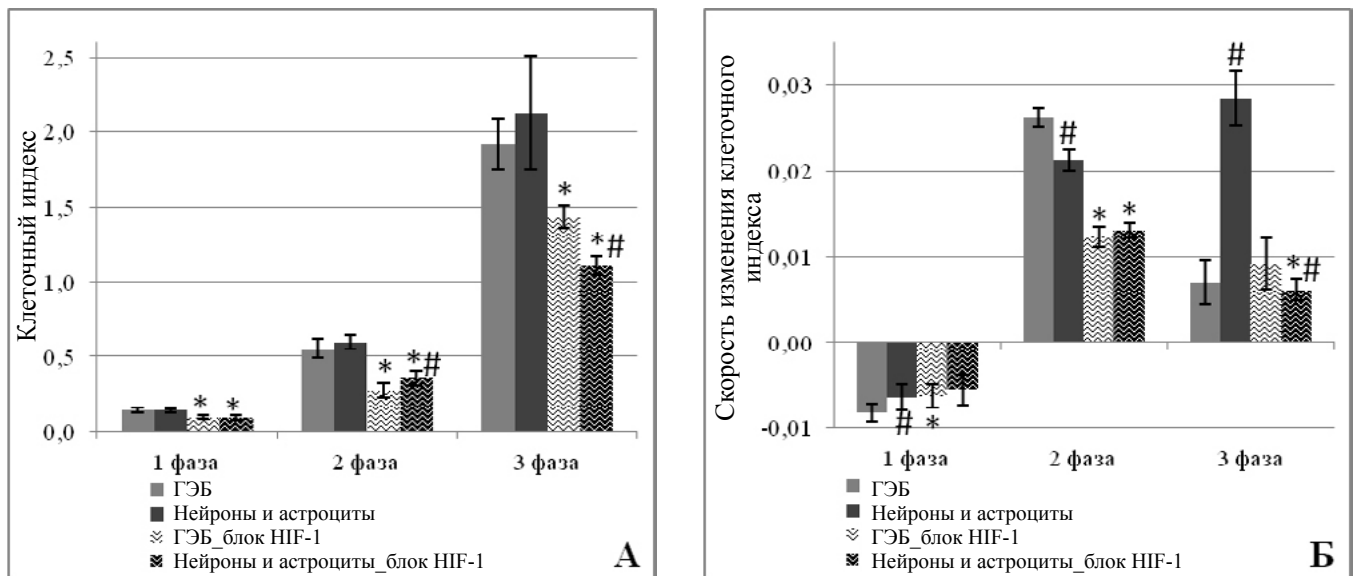


Рис. 2. Значения клеточного индекса сокультуры нейронов и астроцитов 4 экспериментальных групп (А) на 7 (середина фазы 1), 42 (середина фазы 2) и 93 час эксперимента (середина фазы 3) и скорости его изменения (Б).  
 \* – отличия статистически значимы при добавлении ингибитора HIF-1;  
 # – отличия статистически значимы при культивировании без эндотелиоцитов.

как в комплексе с эндотелиоцитами, так и без них, что может свидетельствовать о его регуляторном влиянии. Возможные механизмы такого влияния могут быть связаны с тем, что HIF-1 повышает экспрессию гексокиназ астроцитов, эндотелина-1 и активность транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-3), которые усиливают метаболизм глюкозы в клетках и способствуют пролиферации [5, 6].

Присутствие эндотелиоцитов в функциональном сопряжении с нейронами и астроцитами оказывает влияние на пролиферативные свойства последних, ускоряя наступление устойчивости системы. Соответственно, не только нейроны и астроциты влияют на функционирование и формирование эндотелиального барьера, но и церебральные эндотелиоциты способствуют физиологическому росту и работе клеток головного мозга.

### Заключение

В ходе работы установлено, что пролиферативные свойства астроцитов и нейронов имеют HIF-1-зависимые механизмы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (соглашение № 14-25-00054 от 12.08.2014).*

### Литература

1. Хилажева Е.Д., Бойцова Е.Б., Пожиленкова Е.А., Солончук Ю.Р., Салмина А.Б. Получение трехклеточной модели нейроваскулярной единицы *in vitro* // Цитология. – 2015. – Т. 57, № 10. – С. 710-713.
2. Fan X., Kavelaars A., Heijnen C.J., Groenendaal F., van Bel F. Pharmacological Neuroprotection after Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury // *Current Neuropharmacology*. – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 324-334.
3. Sheldon R.A., Lee C.L., Jiang X., Knox R.N., Ferriero D.M. Hypoxic preconditioning protection is eliminated in HIF-1 $\alpha$  knockout mice subjected to neonatal hypoxia-ischemia // *Pediatric research*. – 2014. – Vol. 76, № 1. – P. 46-53.
4. Siegenthaler J.A., Sohet F., Daneman R. "Sealing off the CNS": cellular and molecular regulation of blood-brain barrierogenesis // *Current opinion in neurobiology*. – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 1057-1064.

5. Valle-Casuso J.C., González-Sánchez A., Medina J.M., Tabernero A. HIF-1 and c-Src mediate increased glucose uptake induced by endothelin-1 and connexin43 in astrocytes // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 2. – e32448.

6. Zhu Z., Reiser G. Signaling mechanism of protease activated receptor 1-induced proliferation of astrocytes: Stabilization of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  triggers glucose metabolism and accumulation of cyclin D1 // *Neurochem. Int*. – 2014. – Vol. 79. – P. 20-32.

### References

1. Khilazheva E.D., Boytsova E.B., Pozhilenkova E.A., Solonchuk Yu.R., Salmina A.B. Obtaining three cells model of neurovascular unit *in vitro* // *Cytology*. – 2015. – Vol. 57, № 10. – P. 710-713.
2. Fan X., Kavelaars A., Heijnen C.J., Groenendaal F., van Bel F. Pharmacological Neuroprotection after Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury // *Current Neuropharmacology*. – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 324-334.
3. Sheldon R.A., Lee C.L., Jiang X., Knox R.N., Ferriero D.M. Hypoxic preconditioning protection is eliminated in HIF-1 $\alpha$  knockout mice subjected to neonatal hypoxia-ischemia // *Pediatric research*. – 2014. – Vol. 76, № 1. – P. 46-53.
4. Siegenthaler J.A., Sohet F., Daneman R. "Sealing off the CNS": cellular and molecular regulation of blood-brain barrierogenesis // *Current opinion in neurobiology*. – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 1057-1064.
5. Valle-Casuso J.C., González-Sánchez A., Medina J.M., Tabernero A. HIF-1 and c-Src mediate increased glucose uptake induced by endothelin-1 and connexin43 in astrocytes // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 2. – e32448.
6. Zhu Z., Reiser G. Signaling mechanism of protease activated receptor 1-induced proliferation of astrocytes: Stabilization of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  triggers glucose metabolism and accumulation of cyclin D1 // *Neurochem. Int*. – 2014. – Vol. 79. – P. 20-32.

### Сведения об авторах

*Кувачева Наталья Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com.*

Моргун Андрей Васильевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2433952; e-mail: 441682@mail.ru.

Хилажева Елена Дмитриевна – научный сотрудник ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: elena.hilazheva@mail.ru.

Бойцова Елизавета Борисовна – аспирант кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru.

Рузаева Вероника Анатольевна – интерн кафедры клинико-лабораторной диагностики ИПО, ассистент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: Veronikaruz@mail.ru.

Шуваев Антон Николаевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: shuvaevanton@hotmail.com.

Малиновская Наталья Александровна – доктор медицинских наук, научный сотрудник ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, профессор кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Пожиленкова Елена Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, заведующая ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: elena.a.pozhilenkova@gmail.com.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель ЦКП/НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

## Authors

Kuvacheva Natalia Valerievna – Cand. Pharm. Sci., Associate Professor, Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2280769; e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com.

Morgun Andrey Vasilievich – Cand. Med. Sci., Assistant Professor, Department of pediatrics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 243 39 52; e-mail: 441682@mail.ru.

Khilazheva Elena Dmitrievna – Researcher, Assistant Professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 228 07 69; e-mail: elena.hilazheva@mail.ru.

Boytsova Elizaveta Borisovna – Postgraduate Student, Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 228 07 69; e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru.

Ruzaeva Veronika Anatolyevna – Postgraduate Student, Assistant Professor, Department of clinical and laboratory diagnostics, Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2280769; e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru.

Shuvaev Anton Nikolaevich – PhD, Cand. Med. Sci., Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2280769; e-mail: shuvaevanton@hotmail.com.

Malinovskaya Natalya Aleksandrovna – Dr. Med. Sci., Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 2280769; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Pozhilenkova Elena Anatolyevna – Cand. Bio. Sci., Associate Professor, Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 228 07 69; e-mail: elena.a.pozhilenkova@gmail.com.

Salmina Alla Borisovna – Dr. Med. Sci., Vice-Rector on Innovative Development and International Activities, Head of the Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Head of the Department of biological, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; phone: 8 (391) 228 07 69; e-mail: allasalmina@mail.ru.