



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
RESEARCH ARTICLE

Оценка роли полиморфных вариантов генов IL6 и IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием

К.Б. Тимижева¹, А.В. Агаджанян¹, Л.В. Цховребова^{1,2}, З.Х. Шугушев^{1,3}, М.М. Азова¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, г. Москва, Российская Федерация

³ Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* В настоящее время наблюдается увеличение количества чрескожных коронарных вмешательств, что приводит к росту абсолютного числа случаев рестеноза, основного осложнения, развивающегося в отдаленном послеоперационном периоде. Поиск факторов риска рестенозирования стентов и определение механизмов развития повторного сужения артерий с целью профилактики данного осложнения является актуальной задачей в интервенционной кардиологии. К факторам риска развития рестеноза относят клинические, ангиографические и генетические факторы. В настоящее время проводится активный поиск биомолекулярных маркеров, ассоциированных с развитием рестеноза коронарных артерий. *Цель:* исследование роли полиморфных вариантов С-174G гена IL6 и С-819T гена IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после стентирования коронарных артерий. *Материалы и методы:* в исследовании принимали участие 113 пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца, которым ранее проводились баллонная ангиопластика и имплантация стентов с лекарственным покрытием и 62 пациента с интактными артериями, включенных в контрольную группу. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы R-language и пакета программного обеспечения SPSS Statistics 20. *Результаты.* Были выявлены статистически достоверные отличия по полиморфизму гена IL6 между пациентами с ИБС и контрольной группой. Обнаружена ассоциация генотипа GG по гену IL6 с развитием ИБС. В подгруппе пациентов старше 65 лет и рестенозом генотип GG встречается достоверно реже. Гомозиготный генотип CC по гену IL10 ассоциирован с ранним развитием рестеноза внутри стентов.

Ключевые слова: рестеноз внутри стента, IL6, IL10, генные полиморфизмы

Вклад авторов. Тимижева К.Б. — сбор биологического материала, написание текста; Агаджанян А.В. — генотипирование участников исследования; Цховребова Л.В. — генотипирование участников исследования; Шугушев З.Х. — оценка ангиографических и клинических данных; Азова М.М. — концепция и дизайн исследования.

© Тимижева К.Б., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Шугушев З.Х., Азова М.М., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.11.2020. Принята 11.11.2020.

Для цитирования: Тимизева К.Б., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Шугушев З.Х., Азова М.М. Оценка роли полиморфных вариантов генов IL6 и IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 48—54. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54

Assessment of the role of IL6 and IL10 gene polymorphisms as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents

K.B. Timizheva¹, A.V. Aghajanyan¹, L.V. Tskhovrebova^{1,2}, Z.Kh. Shugushev^{1,3}, M.M. Azova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Central clinical hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russian Federation

Annotation. Relevance. Currently, the number of percutaneous coronary interventions continues to increase, which leads to an increase in the absolute number of restenosis cases, which is the main complication of the long-term postoperative period. The search for risk factors responsible for restenosis and artery re-narrowing mechanisms in order to prevent this complication is an important goal in interventional cardiology. Risk factors for the restenosis development include clinical, angiographic and genetic factors. An active search for biomolecular markers associated with the coronary artery restenosis is currently underway. **Objective:** to study the role of polymorphic variants C-174G of the IL6 gene and C-819T of the IL10 gene as a risk factor for the development of restenosis in patients after stent implantation. **Materials and Methods:** The study included 113 patients with stable coronary artery disease, who had previously undergone balloon angioplasty and implantation of drug-eluting stents, and 62 patients with intact arteries that were included to the control group. Statistical data processing was carried out using the R-language program and the SPSS Statistics 20 software package. **Results:** GG genotype for IL6 gene was associated with the development of coronary artery disease. In the subgroup of patients over 65 years of age and in-stent restenosis, the GG genotype was significantly less frequent. The homozygous CC genotype for IL10 gene was associated with rapid angiographic in-stent restenosis progression.

Key words: in-stent restenosis, IL6, IL10, gene polymorphisms

Author contributions. K.B. Timizheva — collection of biological material, writing; A.V. Aghajanyan — genotyping of study participants; L.V. Tskhovrebova — genotyping of study participants; Z. Kh. Shugushev — analysis of angiographic and clinical data; M.M. Azova — research concept and design.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.11.2020. Accepted 11.11.2020.

For citation: Timizheva KB, Aghajanyan AV, Tskhovrebova LV, Shugushev ZKh, Azova MM. Assessment of the role of IL6 and IL10 gene polymorphisms as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):48—54. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из самых значимых проблем как в России, так и во всем мире. По данным Росстата, в 2019 году в России болезни системы кровообращения стали причиной смерти 1,8 миллиона человек. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) традиционно занимает лидирующую позицию в этой группе заболеваний и является основной причиной, приводящей к инвалидизации взрослого населения в большинстве стран [1].

Сегодня чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) рассматривается в качестве одного из самых эффективных и безопасных методов реваскуляризации у пациентов с ИБС [2]. Ежегодно в Соединенных Штатах проводится более 1 миллиона стентирований коронарных артерий, однако повторное сужение стентированного сегмента коронарной артерии (рестеноз внутри стента), частота которого может достигать от 4 до 25 %, выступает основным ограничивающим фактором данного вида лечения [3].

Известно, что воспалительная система вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза — основного морфологического субстрата ИБС. Маркеры воспаления также играют существенную роль в развитии послеоперационных осложнений у пациентов с ИБС, в том числе рестеноза стентов. Исследование образцов, взятых после атерэктомии при коронарной реваскуляризации, показывают положительную корреляцию между неоинтимальным ростом и степенью хронического воспаления вокруг структур стента. Сходные данные получены и при сравнении уровня моноцитов в плазме крови и степенью неоинтимального прорастания стентов [4].

Имплантация стента и механическое повреждение эндотелия обостряют хроническое моноцитарное воспаление, приводящее к усиленному росту неоинтимы. Неоинтимальные макрофаги, с одной стороны, расширяют неоинтиму путем инфильтрации, с другой стороны, инициируют активацию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем экспрессии цитокинов и факторов

роста. Последние исследования, направленные на поиск взаимосвязи между воспалительными цитокинами и рестенозом, показывают предикторную роль интерлейкина 6 (IL6) в развитии рестеноза, в том числе его агрессивных форм [5]. Активированные макрофаги секретируют IL6, запускающий продукцию острофазных белков, включая С-реактивный белок, который является независимым прогностическим фактором развития ряда сосудистых заболеваний, в том числе рестеноза в отдаленном периоде [6].

Интерлейкин 10 (IL10), напротив, играет важную роль в противовоспалительных реакциях, ингибируя индукцию секреции провоспалительных цитокинов, также он опосредованно может участвовать в снижении активности ангиотензина II и восстановлении нормальной активности оксида азота, подавленной при развитии эндотелиальной дисфункции. Показано, что снижение уровня IL10 в плазме ассоциировано с рестенозированием стентов [7].

Полиморфные варианты генов данных интерлейкинов, оказывая влияние на экспрессию последних, могут приводить к дисбалансу между факторами системного воспаления и влиять на прогноз послеоперационных осложнений у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Лекарственное покрытие стентов, как правило, снижает воспалительную реакцию эндотелия, ведущую к рестенозу у пациентов после ЧКВ, однако этот эффект может нивелироваться чрезмерно повышенным воспалительным ответом. Более того, в отдаленном периоде, ввиду утраты стентами противовоспалительной и антипролиферативной функции, изучение роли воспалительных факторов может помочь при формировании стратегии лечебной тактики и профилактики рестеноза внутри стентов после интервенционных вмешательств.

Цель исследования состояла в изучении роли полиморфизмов С-174G в гене IL6 (rs1800795) и С-819T в гене IL10 (rs1800871) как факторов риска развития рестеноза у пациентов после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий с применением стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

Материалы и методы

Характеристика обследованных групп

В исследовании принимали участие пациенты, проходившие обследование и лечение в ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД». По данным коронарографии, пациенты были разделены на две основные группы: пациенты с ИБС, которым была выполнена имплантация СЛП 1—3 поколения, и пациенты с интактными коронарными артериями по данным ангиографии, которые были включены в контрольную группу (Таблица 1). У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Проведение исследования одобрено Комитетом по Этике медицинского института РУДН (протокол № 1 от 20.09.2018 г.).

Клиническое обследование

Стратификация исследованных групп проводилась по данным ангиографии коронарных артерий. По результатам контрольной коронарографии через 12 месяцев после ЧКВ с имплантацией СЛП 1—3 поколения были выделены следующие подгруппы: пациенты с наличием ангиографического рестеноза внутри стента (РВС) и пациенты без признаков рестенозирования стентов. Критериями включения в исследование являлись: возраст, превышающий 45 лет, этническая принадлежность (русские), атеросклероз коронарных артерий по данным ангиографии либо его отсутствие. К критериям исключения были отнесены патологические состояния, включая нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность на стадии декомпенсации, онкологические заболевания, тяжелую почечную и печеночную недостаточность.

Был проведен комплексный анализ клинических (артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, курение) и ангиографических (характер поражения коронарных артерий, количество, диаметр и генерация имплантированных стентов) факторов риска развития рестеноза. Контрольная коронарография проводилась через 12 месяцев после ЧКВ или раньше, в случае возврата симптомов стенокардии или признаков коронарной недостаточности по данным неинвазивных тестов.

Первичные клинические конечные точки исследования — ангиографический рестеноз (повторный стеноз более 50 % стентированного сегмента коронарной артерии). Вторичными конечными точками исследования являлись сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, тромбоз стента в течение периода наблюдения.

Молекулярно-генетическое обследование

Для молекулярно-генетического анализа проводился забор периферической крови в пробирки с антикоагулянтом K2-EDTA (*ethylenediaminetetra-acetic acid*). Далее была выделена тотальная ДНК согласно протоколу производителя реагентов («Синтол», Россия). Генотипирование пациентов по генным полиморфизмам *IL6* rs1800795 и *IL10* rs1800871 осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов компании «Синтол» (Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программы R-language и пакета программного обеспечения SPSS Statistics 20. Для сравнения частот аллелей и генотипов в данных группах были использованы критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Также осуществлялся расчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

В Таблице 2 представлены результаты генотипирования пациентов с ИБС (с наличием либо отсутствием рестеноза в послеоперационном периоде) и контрольной группы. Анализ распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800795* гена *IL6* выявил статистически достоверные отличия между пациентами с ИБС и контрольной группой ($p=0.028$). Гомозиготный генотип *GG*, при котором наблюдается повышение экспрессии *IL6*, достоверно чаще встречался в группе пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой (ОШ 3.22; ДИ 1.338—7.747).

Таблица 1

Характеристика обследованных групп пациентов.

Table 1

Characteristics of the examined groups of patients.

Группы пациентов/ Patient groups	Численность/ Number	Возраст/ Age	Наличие рестеноза/ restenosis	Подгруппы/subgroups	
				По срокам развития/terms of restenosis development	По возрасту/age
I группа – с ИБС, которым проводилось ЧКВ/ Group I – with CAD after PCI	113 (♂ 94, ♀ 19)	57 40–82	С рестенозом внутри стента / with restenosis (n=54)	До 12 месяцев / before 12 months (n=22)	Старше 65 лет / over 65 (n=18)
				Более 12 месяцев / after 12 months (n=32)	Моложе 65 лет / under 65 (n=36)
			Без рестеноза / without restenosis (n=59)	—	—
II группа – контрольная/ Group II – control	62 (♂ 53, ♀ 9)	56 40–78	—	—	—

Исследования на больших выборках показывают ассоциацию повышенного уровня *IL6* в плазме с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе у пациентов с ИБС. Данные о роли уровня *IL6* в формировании рестеноза противоречивы. Ряд исследований указывает на статистически значимую роль повышенного уровня *IL6* и сниженного уровня *IL10* в плазме для развития рестеноза после стентирования с применением голометаллических стентов [7, 8], но работы относительно значимости данного полиморфизма

для развития рестеноза стентов с лекарственным покрытием отсутствуют.

При проведении анализа распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800871* гена *IL10* достоверных отличий в изученных группах выявлено не было (Таблица 2). По данным некоторых авторов полиморфизм *IL10 rs1800871* ассоциирован с ИБС, а также риском развития системного васкулита с преимущественным поражением коронарного русла [9], однако отсутствуют данные о его роли в развитии рестеноза внутри стента.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов (%) по полиморфизмам *IL6 rs1800795* и *IL10 rs1800871* в исследованных группах

Table 2

Frequencies of alleles and genotypes (%) for *IL6 rs1800795* and *IL10 rs1800871* polymorphisms in the studied groups

Генный полиморфизм/ Gene polymorphism	Генотипы и аллели/ Genotypes and alleles	ИБС / CAD (n=113)	Рестеноз+/ Restenosis + (n=54)	Рестеноз-/ Restenosis- (n=59)	Контрольная группа/ Control (n=62)
<i>IL10 rs1800871</i>	CC	31	28	34	18
	CT	62	65	59	76
	TT	7	7	7	6
	C	62	60.5	63.5	56
	T	38	39.5	36.5	44
<i>IL6 rs1800795</i>	CC	30	28	32	42
	CG	47	52	42	48
	GG	23*	20*	26*	10
	C	53.5	54	53	66
	G	46.5	46	47	34

Примечание: *- достоверно отличается от контрольной группы

Note: * – significantly different from the control group

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов (%) по полиморфизмам *IL6 rs1800795* и *IL10 rs1800871* в исследованных подгруппах пациентов с рестенозом

Table 3

Frequencies of alleles and genotypes (%) for polymorphisms *IL6 rs1800795* and *IL10 rs1800871* in the studied subgroups of patients with restenosis

Генный полиморфизм/ Gene polymorphism	Генотипы и аллели/ Genotypes and alleles	Рестеноз+/ Restenosis + (n=54)	Рестеноз+ до 65/ Restenosis + over 65 (n=36)	Рестеноз+ после 65/ Restenosis + under 65 (n=18)	Рестеноз+ до 12 мес./ restenosis before 12 months (n=22)	Рестеноз+ после 12 мес./ restenosis after 12 months (n=32)
<i>IL10</i> <i>rs1800871</i>	CC	28	25	33	41**	19
	CT	65	67	61	50	75
	TT	7	8	6	9	6
	C	60.5	58.5	63,5	66	56.5
	T	39.5	41.5	36,5	34	43.5
<i>IL6</i> <i>rs1800795</i>	CC	28	25	33	27	28
	CG	52	50	56	50	53
	GG	20	25	11*	23	19
	C	54	50	61	52	54,5
	G	46	50	39	48	45,5

Примечание: * – достоверно отличается от подгруппы пациентов моложе 65 лет,
** – достоверно отличается от подгруппы с рестенозом позже 12 мес. после ЧКВ
Note: * – significantly different from the subgroup of patients under 65 years old,
** – significantly different from the subgroup with restenosis after 12 months after PCI

В Таблице 3 показано распределение частот аллелей и генотипов в подгруппах пациентов с рестенозом. Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800795* гена *IL6* в данных подгруппах показал, что генотип *GG* встречается достоверно реже в подгруппе пациентов старше 65 лет в сравнении с пациентами моложе 65 лет ($p=0.031$), что может свидетельствовать о меньшей значимости провоспалительных факторов в развитии рестеноза у лиц старшей возрастной группы.

Изучение частот генотипов и аллелей по полиморфизму *IL10 rs1800871* выявило статистически достоверные отличия между подгруппами пациентов с рестенозированием до 1 года и позже после ЧКВ. При этом гомозиготы *CC* значимо чаще встречаются в подгруппе пациентов с ранним рестенозом ($p=0.001$). Существует мнение, что, будучи локализованным в промоторной области, данный полиморфизм может влиять на выработку *IL10*, что в свою очередь, может приводить к нарушению ингибирования провоспалительных маркеров и развитию ряда хронических воспалительных заболеваний. Также

показана ассоциация гетерозиготного генотипа *CT* с развитием ИБС [10].

Выводы

Для выбора эффективной тактики лечения пациентов с ИБС в пред- и послеоперационном периоде имеет важное значение определение цитокинового статуса пациента и полиморфных вариантов *IL6* и *IL10*, что наряду с другими факторами риска неблагоприятных событий позволит комплексно оценить риск и возможные сроки развития РВС после стентирования.

Библиографический список

1. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34.
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF / AHA / SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:P.44-122.
3. Roger L, Go AS, Lloyd-Jones DM., et al. Statistics. *Update A Report From the American Heart Association Circulation*. 2011.

4. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):18-23.
5. Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao ., Jin X, Liu X, Yan A. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):e23108.
6. Montone R. A, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol*. 2018;14(5):355— 358.
7. Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, Milewski K, Gościńska-Bis K, Tendera M, Buszman P. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiol Pol*. 2009;67(6):623-30.
8. Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M, et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2169-75.
9. Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, Singh R, Kant Kumar S, Pradhan A, Chandra S, Kumar S. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-136.
10. Yu GI, Cho HC, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim HS, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm Res*. 2012;61(8):899-905.
3. Roger L, Go AS, Lloyd-Jones DM., et al. Statistics. *Update A Report From the American Heart Association Circulation*. 2011.
4. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):18-23.
5. Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao ., Jin X, Liu X, Yan A. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):e23108.
6. Montone R. A, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol*. 2018;14(5):355— 358.
7. Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, Milewski K, Gościńska-Bis K, Tendera M, Buszman P. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiol Pol*. 2009;67(6):623-30.
8. Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M, et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2169-75.
9. Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, Singh R, Kant Kumar S, Pradhan A, Chandra S, Kumar S. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-136.
10. Yu GI, Cho HC, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim HS, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm Res*. 2012;61(8):899-905.

References

1. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34.
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF / AHA / SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of

Ответственный за переписку: Тимижева Калима Бадиноквна, ассистент кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН, Москва, Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kalima.bogatyreva@mail.ru

Тимижева К.Б. ORCID0000—0002—2464—8210; SPIN-код: 8330—9728

Агаджанян А.В. ORCID0000—0003—0129—1156; SPIN-код: 2438—8880

Цховребова Л.В. ORCID0000—0003—4685—5007; SPIN-код: 1840—3676

Шугушев З.Х. ORCID0000—0002—5335—5062; SPIN-код: 3390—4559

Азова М.М. ORCID0000—0002—7290—1196; SPIN-код: 2590—1013

Corresponding author: Timizheva Kalima Badinokovna, Assistant, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Miklukho-Maklaya, 6. E-mail: kalima.bogatyreva@mail.ru

Timizheva K.B. ORCID0000—0002—2464—8210

Aghajanyan A.V. ORCID0000—0003—0129—1156

Tskhovrebova L.V. ORCID0000—0003—4685—5007

Shugushev Z. Kh. ORCID0000—0002—5335—5062

Azova M.M. ORCID0000—0002—7290—1196