



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2

УДК 616.9:616.61–002.151 (07)

Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС)

И.Р. Гилязова^{1,2} , Г.М. Хасанова² , Е.А. Иванова¹ , Д.Д. Асадуллина¹ ,
А.Н. Хасанова² , А.А. Измайлов² , Г.Р. Гилязова² , Гоцин Ван³ ,
Хунлин Хуан³ , Цзяхуэй Пан³ , Тун Шао³ , Хаочен Яо³ ,
Вэньфан Ван³ , Э.К. Хуснутдинова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии
и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук,
пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

³ Цзилиньский университет,
ул. Синьминь, д.126, г. Чанчунь, 130021, Китайская Народная Республика
Автор для переписки: И.Р. Гилязова (gilyasova_irina@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вызываемая ортохантавирусами, занимает одно из ведущих мест среди природно-очаговых заболеваний человека, для которого отсутствуют современные точные и высокочувствительные методы диагностики. Чтобы улучшить эту ситуацию, требуется лучшее понимание хантавирусного патогенеза ГЛПС. Уровни экспрессии экзосомальных микроРНК в сыворотке или плазме крови пациентов во время инфекции делают их потенциальными терапевтическими биомаркерами для диагностики ГЛПС. **Цель исследования:** Проанализировать уровни экспрессии miR-126 и miR-218 пациентов с ГЛПС на разных этапах течения болезни, а именно на стадии лихорадки, полиурической стадии ГЛПС и стадии реконвалесценции. **Материалы и методы:** Среднетяжелая группа пациентов с ГЛПС включала 105 образцов РНК, тяжелая – 99 и тяжелая с осложнениями – 84 образца РНК. Образцы крови пациентов с ГЛПС для проведения молекулярно-генетического анализа были собраны трижды – в начальный лихорадочный период (1-4 дни болезни), полиурический период (15-22 дни болезни) и в период реконвалесценции. Выделение тотальной РНК выполнено при помощи набора exoRNeasy Midi Kit (Qiagen, Германия). Количественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Германия) и системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени LightCycler96 (Roch). **Результаты:** Сравнение уровней экспрессии miR-

126 и miR-218 пациентов с ГЛПС на различных стадиях ГЛПС не выявило каких-либо статистически значимых результатов ($P>0,05$). **Заключение:** Необходимы дальнейшие исследования экспрессии микроРНК и сети генов, являющихся мишенями различных микроРНК, для выяснения молекулярных механизмов, способных оказывать влияние на возникновение и развитие ГЛПС.

Ключевые слова: микроРНК; гены-мишени; геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Для цитирования: Гилязова ИР, Хасанова ГМ, Иванова ЕА, и др. Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):424-438. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2

Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)

Irina R. Gilyazova^{1,2} , Guzel M. Khasanova² , Elizaveta A. Ivanova¹ ,
Dilara D. Asadullina¹ , Aliya N. Khasanova² , Adel A. Izmailov² ,
Gulshat R. Gilyazova² , Guoqing Wang³ , Honglan Huang³ , Jiahui Pan³ ,
Tong Shao³ , Haochen Yao³ , Wenfang Wang³ , Elza K. Khusnutdinova^{1,2} 

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Jilin University,
126 Xinmin St., Changchun, 130021, China

Corresponding author: Irina R. Gilyazova (gilyazova_irina@mail.ru)

Abstract

Background: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), caused by orthohantaviruses, occupies one of the leading places among natural focal human diseases, for which there are no modern accurate and highly sensitive diagnostic methods. To improve this situation, a better understanding of the hantavirus pathogenesis of HFRS is required. The expression levels of circulating microRNAs in the serum or plasma of patients during infection make them potential therapeutic biomarkers for the diagnosis of HFRS. **The aim of the study:** To analyze the expression levels of miR-126 and miR-218 patients with HFRS at different stages of the disease. **Materials and methods:** The moderate disease severity group of HFRS patients included 105 RNA samples, severe – 99 and severe with complications – 84 RNA samples. Blood samples of HFRS patients for molecular genetic analysis were collected three times – during the initial febrile period (1-4 days of illness), the polyuric period (15-22 days of illness) and during the convalescence period. Total RNA isolation was performed using the miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen, Germany). Quantitative real-time PCR was performed using the miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Germany) and the real-

time PCR product detection system LightCycler96 (Roch). **Results:** A pairwise comparison of miR-126 and miR-218 expression levels in patients with HFRS at the fever stage and at the polyuric stage of HFRS did not reveal statistically significant results ($P>0.05$). **Conclusion:** Further studies of the network of genes that are targets of various microRNAs are needed to clarify the molecular mechanisms that can influence the occurrence and development of HFRS.

Keywords: microRNAs; target genes; hemorrhagic fever with renal syndrome

For citation: Gilyazova IR, Khasanova GM, Ivanova EA, et al. Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):424-438. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) впервые была описана в китайских писаниях 900 лет назад как заболевание, напоминающее хантавирусную инфекцию. Возбудитель заболевания оставался неизвестным до конца 1970-х годов, пока Lee с соавторами не сообщили о вирусе Хантаан (HTNV), присутствующем в легких его естественного резервуара, полосатой полевой мыши (*Apodemus agrarius*) [1]. Следующей важной вехой изучения хантавирусной инфекции стала вспышка заболевания, названного хантавирусным кардиопульмональным синдромом, произошедшая в регионе Four Corners в США в 1993 г., возбудителем которого оказались хантавирусы Sin Nombre (SNV) и Andes (ANDV), зарегистрированные в Северной и Южной Америке [2].

Наиболее распространенным хантавирусом в Европе является вирус Puumala (PUUV), относящийся к роду хантавирусов семейства Bunyaviridae [3], переносчиком вируса является рыжая полевка *Myodes glareolus*, населяющая практически весь континент, за исключением Средиземноморского региона. Большинство случаев, связанных с PUUV, диагностировано в некоторых частях европейской части России, Финляндии, Швеции, а также в Бельгии и Германии [4]. В Республике Башкортостан выявляют самое большое число подтвержденных случаев ГЛПС среди всех субъектов Приволжского Федерального округа [5].

Центральными феноменами патогенеза ГЛПС являются повышенная проницаемость сосудов и острая тромбоцитопения

с выраженной проницаемостью микрососудистых русел. Репликация хантавируса происходит в эндотелии сосудов, но, по-видимому, она не вызывает прямых цитопатических эффектов [6]. Цикл репликации хантавируса довольно медленный, что приводит к поздней виремии на 5-10-й день после заражения, что может указывать на персистенцию вируса, а не на острое литическое прогрессирование, наблюдаемое при других вирусных геморрагических лихорадках. В тканях почек пациентов с ГЛПС вирусный антиген был обнаружен наряду с инфильтрацией воспалительных клеток и повреждением канальцев, что свидетельствует о том, что репликация вируса вместе с иммунным ответом участвуют в повреждении тканей [7].

Лабораторная диагностика острых хантавирусных инфекций основывается на серологических данных, поскольку практически у всех пациентов в сыворотке крови при появлении симптомов присутствуют IgM и IgG-антитела [8]. Хантавирусная инфекция также может быть подтверждена обнаружением генома хантавируса в образцах крови или сыворотки с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Хотя наличие виремии может быть разным, вирусная РНК обычно обнаруживается при наличии острой пробы. Также предполагается, что более высокая виремия происходит при более тяжелых хантавирусных инфекциях DOBV, SNV, ANDV по сравнению с более легкими инфекциями, таковой считается вирус PUUV [9].

Несмотря на активное изучение и большое количество публикаций, посвященных исследованиям патогенеза вирусных инфекционных заболеваний, в этиологии и патогенезе ГЛПС остается много неясных вопросов. В последние годы ведутся активные исследования роли микроРНК при различных вирусных инфекциях, существует всего несколько публикаций, посвященных изучению роли кольцевых, циркулирующих и экзосомальных РНК и микроРНК при вирусной инфекции Hantaan [10]. Выявлен ряд микроРНК, которые играют важную роль в контроле барьерной функции эндотелиальных клеток и могут принимать участие в патогенезе ГЛПС.

Сообщается, что микроРНК, высвобождаемая из клеток-мишеней вируса, регулирует вирусную инфекцию и репликацию, а вирусные факторы, в свою очередь, модулируют внутриклеточную экспрессию микроРНК. Предполагают, что вирус оказывает влияние на ключевые микроРНК-регулируемые реакции, протекающие в эндотелиальных клетках, ответственные за поддержание целостности сосудов, тем самым вызывая воспаление и нарушение целостности барьера [11].

Цель исследования. Проанализировать уровни экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-218 пациентов с ГЛПС на разных этапах течения болезни.

Материал и методы исследования. Для всех пациентов с ГЛПС диагноз устанавливался высококвалифицированными врачами после сбора клинических и анамнестических данных, получения результатов лабораторно-инструментальных обследований (количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, амилаза, липаза, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, азот мочевины крови, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и уровень кальция в сыворотке). Кроме того, диагноз ГЛПС был подтвержден положительным результатом иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела IgM к Хантавирусу серотипа Пуумала (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России).

Все пациенты были госпитализированы в инфекционные больницы г. Уфы с 2018 года по 2021 годы и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались несовершеннолетние лица, индивиды, отказавшиеся от участия в исследовании и не подписавшие письменного согласия, курильщики и лица, имеющие в анамнезе другие инфекционные заболевания.

Клиническая картина при инфицировании вирусом PUUV варьировала от бессимптомной инфекции до тяжелого течения, но в большинстве случаев имела легкое течение. В типичных формах инфекции можно выделить пять различных фаз: лихорадочную, гипотензивную, олигурическую, полиурическую и реконвалесцентную. Больные обычно поступают в стационар в гипотензивную фазу, когда преобладает синдром капиллярной проницаемости. У пациентов могут наблюдаться легочные инфильтраты и плевральный выпот, перикардальный выпот и отек брюшинного пространства. Среди госпитализированных больных менее 5% имеют циркуляторный шок. Маркерами поражения почек у большинства пациентов являются транзиторная протеинурия и гематурия. Гипотензивная фаза сопровождается олигурией и острой почечной недостаточностью. Около 6% пациентов нуждаются во временном диализе. Полиурия, которая может быть значительной, является признаком выздоровления. Геморрагический диатез встречается редко, летальность составляет менее 0,5%. На основании клинических и лабораторных исследований мы выбрали группы пациентов для проведения анализа экспрессии экзосомальных РНК.

Все пациенты, включенные в молекулярно-генетический анализ, были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести течения заболевания в соответствии с классификацией Б.З. Сиротина [12] – группа пациентов со среднетяжелым течением, тяжелым течением, а также группа пациентов с тяжелым течением и осложнениями. Клиническая характеристика обследованных приведена в таблице.

Таблица

Клиническая характеристика обследуемых больных

Table

Clinical characteristics of the examined patients

Симптомы	Формы заболевания					
	Среднетяжелая		Тяжелая		Тяжелая с осложнениями	
	абс. n=105	%	абс. n=99	%	абс. n=84	%
лихорадка	105	100	99	100	84	100
головная боль	105	100	99	100	84	100
заторможенность, адинамия	9	8,5	48	48,5	58	69
явления менингизма	0	0	32	32,3	28	33,3
гиперемия лица, шеи	89	84,7	37	37,4	28	33,3
бледность кожных покровов	6	5,7	60	60,6	84	100
акроцианоз	0	0	0	0	39	46,4
инъекция сосудов склер	93	88,6	99	100	84	100
нарушение зрения	38	36,2	74	74,7	73	86,9
тошнота	45	42,8	76	76,8	73	86,9
рвота	33	31,4	63	63,6	73	86,9
брадикардия	72	68,6	44	44,4	0	0
тахикардия	11	10,5	55	55,5	84	100
одышка	0	0	55	55,5	73	86,9
боль в пояснице	90	85,7	99	100	84	100
боль в животе	33	31,4	90	90,9	84	100
снижение диуреза	88	83,8	99	100	84	100
жидкий стул без патологических примесей	18	17,1	54	54,5	44	52,4

У пациентов тяжелой формой ГЛПС геморрагический синдром проявлялся кровоизлияниями в склеры, в подкожную клетчатку в местах инъекций, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, а также макро- и микрогематурией.

Образцы крови пациентов с ГЛПС для проведения молекулярно-генетического анализа были собраны трижды – в начальный лихорадочный период (1-4 дни болезни), полиурический период (15-22 дни болезни) и в период реконвалесценции. Таким образом, каждая группа включала по три образца от каждого пациента с ГЛПС на разных стадиях болезни (в динамике лечения). Отдельно была собрана группа здоровых индивидов (N=100), никогда не переносивших ГЛПС и не имеющих хронических заболеваний почек.

Среднетяжелая группа пациентов с ГЛПС включала 105 образцов РНК, тяжелая – 99 и тяжелая с осложнениями – 84 образца РНК. Забор крови пациентов произ-

водился в специальные вакутейнеры со стабилизаторами РНК. Экзосомы выделяли из плазмы крови, полученной двукратным центрифугированием при 4°C (10 мин при 1900 g и 15 мин при 3000 g). с последующим выделением тотальной РНК. Оставшаяся часть плазмы сразу замораживали и хранили при температуре -80°C.

Для выделения экзосомальной РНК использовали 1 мл плазмы крови и набор exoRNeasy Midi Kit (Qiagen, Германия), все манипуляции выполняли в соответствии с протоколом производителя как описано ранее [13]. На следующем этапе была получена кДНК по матрице мРНК с использованием обратной транскриптазы и набора микроРНКCURY LNA RT Kit (Qiagen, Германия). Количественную ПЦР в реальном времени, статистическую обработку полученных результатов проводили как описано ранее [13].

Выбор генов «домашнего хозяйства» основывался на данных литературы. Ряд авторов для исследования уровня экспрессии

циркулирующих и экзосомальных микроРНК в плазме или сыворотке крови рекомендовали использовать hsa-микроРНК-16 и has-микроРНК-1228-3р в качестве генов «домашнего хозяйства» [14-17]. Мы следовали данным рекомендациям, поскольку микроРНК hsa-микроРНК-16 и has-микроРНК-1228-3р были описаны как стабильные и высоко экспрессируемые в плазме. Мы осуществляли нормализацию по среднему значению двух данных микроРНК.

Результаты и их обсуждение. Учитывая тот факт, что, по литературным данным до 80% генома хозяина транскрибируется в нетранслируемую РНК, что подчер-

кивает потенциальную важность некодирующей РНК хозяина во взаимодействии хозяина и вируса, мы предположили, что некодирующие, а именно микроРНК хозяина могут играть ключевые регуляторные роли во время репликации вируса при данной инфекции. На первом этапе исследования мы провели попарное сравнение уровней экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-218 пациентов с ГЛПС на разных этапах течения болезни, а именно на стадии лихорадки, полиурической стадии ГЛПС и стадии реконвалесценции. Различия оказались статистически не значимыми ($P > 0,05$) (Рис. 1).

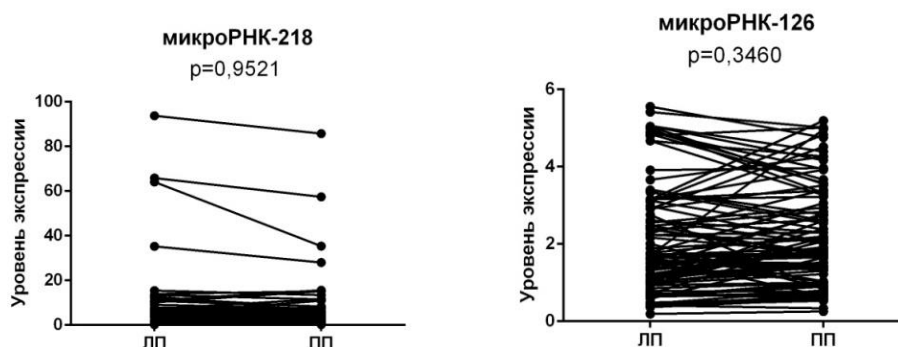


Рис. 1. Анализ экспрессии экзосомальных микроРНК у пациентов с ГЛПС. ЛП – лихорадочный период заболевания, ПП – полиурический период заболевания. Уровень значимости (p-value) определен с использованием Т-критерия Вилкоксона.

Fig. 1. Analysis of exosomal microRNAs expression in patients with HFRS. FP is the febrile period of the disease, PP is the polyuric period of the disease. The level of significance (p-value) was determined using the Wilcoxon T-test.

Учитывая то, что экспрессия вышеперечисленных микроРНК изменяется статистически незначимо, они не могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических маркеров ГЛПС.

На следующем этапе мы сравнивали экспрессию экзосомальных микроРНК пациентов с ГЛПС в группах с разным течением заболевания – среднетяжелым, тяжелым, тяжелым с осложнениями. При сравнении уровней экспрессии экзосомальных микроРНК в группах пациентов с различной степенью тяжести течения заболевания также не было выявлено статистически значимых изменений уровней экспрессии микроРНК-218 и микроРНК-126 ($P > 0,05$) (Рис. 2).

Анализ экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 в группе пациентов с ГЛПС по сравнению с группой здорового контроля также не выявил статистически значимых результатов ($p > 0,05$).

Несмотря на достаточно низкую летальность при PUUV-инфекции (0,1-0,4%) [2, 5, 11], заболевание часто приводит к госпитализации, а иногда требует лечения в отделениях интенсивной терапии, включая заместительную почечную терапию. Кроме того, после инфекции PUUV было описано несколько долгосрочных нефрологических, сердечно-сосудистых и эндокринологических последствий.

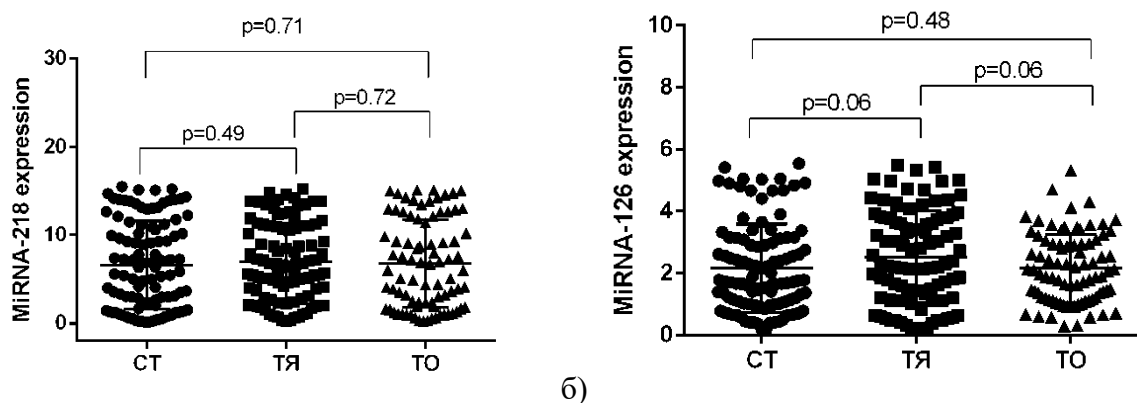


Рис. 2. Сравнительный анализ экспрессии экзосомальных микроРНК-218 (а) и микроРНК-126 (б) в группах пациентов с различной степенью тяжести течения заболевания. СТ – средняя тяжесть течения; ТЯ – тяжелое течение; ТО – тяжелое течение с осложнениями. Значения p-value рассчитаны с применением критерия Манна-Уитни.

Fig. 2. Comparative analysis of the expression of circulating microRNA-218 (a) and microRNA-126 (b) in groups of patients with various degrees of severity of the disease. ASC – average severity of the disease course; SC – severe course; SCC – severe course with complications. The p-values were calculated using the Mann-Whitney criterion.

Как было сказано ранее, центральным явлением при хантавирусных инфекциях является повышение проницаемости капилляров, что приводит к повреждению сосудов, отеку различных тканей и снижению артериального давления. Детальные патогенетические механизмы, лежащие в основе этого явления, до сих пор во многом остаются неясными. PUUV не вызывает прямой цитопатологии или апоптоза эндотелиальных клеток, но, тем не менее, инфекция приводит к выраженным изменениям как барьерной функции эндотелия, так и функции инфицированных эндотелиальных клеток [1, 9]. Как правило, PUUV вызывает интенсивный иммунный ответ, в котором участвуют как В-, так и Т-клетки [16]. Цитотоксические Т-клетки могут вызывать повышение проницаемости капилляров, тогда как цитокины и активация комплемента способствуют прогрессированию капиллярного повреждения. Было показано, что несколько иммуновоспалительных маркеров служат индикаторами общей тяжести или некоторых специфических характеристик инфекции PUUV. Существуют данные о биомаркерах, касающихся продолжительности пребывания в стационаре и тяжести острого почечного повреждения, тромбоцитопении и

лейкоцитоза. Однако, поскольку точные патогенетические механизмы заболевания не выявлены, невозможно различить, в какой степени активация того или иного биомаркера отражает иммунологическую активацию, нацеленную на элиминацию вируса и в какой степени она обусловлена реакцией на повреждение тканей. Хотя выработка различных медиаторов иммуновоспалительного процесса часто ко-регулируется, разные биомаркеры, вероятно, отражают разные иммунопатогенные характеристики заболевания.

В последние годы несколько исследований показали, что микроРНК могут играть важную роль в заболеваниях человека, вызванных различными вирусами. Предполагают, что они могут влиять на репликацию вируса и изменения транскриптома хозяина во время вирусного заражения. Нарушения экспрессии микроРНК, в свою очередь, могут изменять противовирусный ответ. Некоторые микроРНК кодируются вирусами, экспрессируются в геном хозяина и могут вносить вклад в регуляцию экспрессии генов как хозяина, так и вирусного гена во время заражения. По этой причине взаимоотношения между вирусом и микроРНК

представляют собой сложный механизм. Недавние исследования показали, что микроРНК хозяина изменяют вирусный патогенез, регулируя экспрессию генов, а также трансляцию и репликацию вируса [18]. Также установлена роль микроРНК в воспалительных процессах и целостности барьера эндотелиальных клеток [19-22]. Тем не менее, проведено довольно ограниченное количество исследований уровня экспрессии некодирующих РНК в эндотелиальных клетках при заражении ортохантавирусами.

Так, в работе Shuang Lu с соавтор. были исследованы и проанализированы профили экспрессии кольцевых РНК и их потенциальная роль во взаимодействии вируса Хантаан и хозяина с помощью интегрированных омиксных данных секвенирования РНК и микроРНК на ложно-инфицированных и Хантаан-инфицированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека. В общей сложности исследователи обнаружили дифференциальную экспрессию 70 кольцевых РНК, 66 микроРНК и 788 мРНК между исследуемыми группами. Дифференциальная экспрессия некоторых РНК была подтверждена методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Кроме того, авторы подтвердили, что некоторые дифференциально экспрессируемые РНК, такие как *circ_0000479*, микроРНК-149-5р, микроРНК-330-5р, микроРНК -411-3р, рецептор группы RIG-I-подобных рецепторов (RIG-I), митохондриальный белок цитидин/уридин монофосфатная киназа 2 (CMPK2), поли(АДФ-рибоза)-полимераза 10 (PARP10) и гуанилат-связывающий белок (GBP1) стимулировали или ингибировали репликацию вируса Хантаан. Обогащающий анализ Gene Ontology (GO) и Кинотской энциклопедии генов и геномов (KEGG) показал, что гены-хозяева дифференциально экспрессируемых кольцевых РНК в основном участвуют во врожденном иммунном ответе, сигнальном пути интерферона I типа (IFN) и цитокин-опосредованном иммунном ответе. Кроме того, авторами был проведен комплексный анализ регуляторной сети кольцевых РНК – микроРНК - мРНК.

Полученные данные показали, что существует большое количество взаимодействий в данной сети при инфекции вируса Хантаан. С помощью репортерного анализа с двумя люциферазами они подтвердили, что *circ_0000479* косвенно регулирует экспрессию рецептор группы RIG-I-подобных рецепторов RIG-I, поглощая микроРНК-149-5р и препятствуя репликации вируса. В исследовании Lu S. с соавторами впервые представлен всесторонний обзор РНК, индуцированных вирусом Хантаан и показало, что сеть обогащенных кольцевых РНК и ассоциированных с кольцевыми РНК конкурентных эндогенных РНК участвует в регуляции инфекции Хантаан, тем самым предлагая новое понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия вирус-хозяин [10].

Также известно, что воспалительные стимулы, такие как интерфероны, лизофосфатидная кислота (LPA), интерлейкины, фактор некроза опухоли и лиганды Toll-подобных рецепторов, которые индуцируются при вирусной инфекции, изменяют экспрессию микроРНК в эндотелиальных клетках, включая микроРНК-126 [19-22], которая участвует в воспалительной реакции, ангиогенезе и поддержании целостности сосудов [23, 24, 25].

Пониженная экспрессия ряда микроРНК, включая микроРНК-126, наблюдалась у пациентов с Крымско-Конго геморрагической лихорадкой по сравнению с группой контроля, при этом уровень экспрессии микроРНК-126-3р снижался в 45 раз, что было ассоциировано с участием микроРНК-126-3р в продукции интерферона I типа и модулировании патофизиологии иммунного ответа у пациентов [26, 27].

В исследовании, впервые описывающем профиль экспрессии микроРНК в тканях печени при лихорадке денге (*in vivo*), показана повышенная экспрессия микроРНК-126, которая активирует один из наиболее консервативных путей регуляции у высших эукариот - путь JAK1/STAT3 путем ингибирования транскрипционного фактора типа цинковых пальцев ZEB1. Вы-

явлена ассоциация уровня экспрессии микроРНК-126-5р, микроРНК-122-5р и микроРНК-146а-5р с патогенезом геморрагической лихорадки, вызванной вирусом денге, в тканях печени [28].

В недавнем исследовании обнаружено, что экспрессия микроРНК-126-3р во время фебрильной фазы и фазы выздоровления у детей, инфицированных лихорадкой денге, была значительно ниже, чем у детей с острой лихорадкой, не инфицированных вирусом денге, что свидетельствует о том, что микроРНК-126-3р участвует в патогенезе инфекции, вызванной вирусом денге [29]. Заражение эндотелиальных клеток хантавирусом AND (ANDV) приводило к снижению экспрессии микроРНК в эндотелиальных сосудах, включая и микроРНК-218, которая связана с регуляцией миграции эндотелиальных клеток и сосудистой проницаемости [21, 30], в результате чего происходили дезинтеграция межклеточных взаимодействий и изменение проницаемости сосудов [31, 32, 33]. Это позволяет предположить, что в инфицированных вирусом эндотелиальных клетках сниженная экспрессия микроРНК-218 усиливает VEGF-направленную проницаемость за счет увеличения экспрессии *Robo1* и, снижения регуляции *Robo4*, который стабилизирует сосудистую сеть, противодействуя сигнальным реакциям VEGF, которые приводят к повышению проницаемости эндотелиальных сосудов [34, 35]. Изменение экспрессии микроРНК-126, которая регулирует целостность сосудов путем подавления экспрессии мРНК генов *SPRED1*, кодирующего негативный регулятор MAPK-сигналинга и *PIK3R2*, кодирующего регуляторную субъединицу $p85\beta$ класса IA PI3K [24, 25, 30], приводила к повышению их экспрессии. В соответствии с повышенной экспрессией гена *SPRED1*, уровень фосфофилина был снижен в клетках эндотелия, инфицированных хантавирусом, что усиливало нарушение межклеточного взаимодействия [30].

В другом исследовании были выявлены значительные изменения в экспрессии 14 микроРНК, включая, микроРНК-218 при

вирусе денге и вирусе гриппа, что указывает на то, что данные микроРНК могут являться регуляторами генов патогенеза при вирусных инфекциях [36].

Заключение. Таким образом, литературные данные подтверждают роль микроРНК в модуляции генов при ГЛПС, однако оценка экспрессии экзосомальных микроРНК-216 и микроРНК-218 не выявила перспектив их использования в качестве маркеров ГЛПС. Ограниченное число исследований и полученные противоречивые данные требуют дальнейшего изучения в данной области с анализом экспрессии других микроРНК. Понимание роли микроРНК в патогенезе инфекций, вызванных ортохантавирусами, представляет большой интерес, поскольку выявление новых биомаркеров и разработка основанных на микроРНК терапевтических средств для лечения вирусных инфекций, включая ГЛПС, является перспективным направлением исследований.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕИ в рамках научного проекта № 21-515- 53017 ГФЕИ_a.

Financial support

The study was financially supported by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and National Natural Science Foundation of China (NSFC) in the framework of scientific project № 21-515- 53017 NSFC_a.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. Journal of infectious diseases. 1978;137(3):298-308. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/137.3.298>
2. Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science. 1993;262(5135):914-917. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733803>

3. Lebecque O, Dupont M. Puumala hantavirus: an imaging review. *acta radiologica*. 2020;61(8):1072-1079. DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185119889564>
4. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;21S:e6-e16. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291>
5. Гилязова ИР, Иванова ЕА, Хасанова АН, и др. Ассоциация полиморфного варианта rs1127327 гена-мишени микро рнк-146a ссdc6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России. *Якутский медицинский журнал*. 2022;2(78):5-8. DOI: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.78.01>
6. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Advances in Virus Research*. 2019;104:185-224. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.07.002>
7. Saavedra F, Díaz FE, Retamal-Díaz A, et al. Immune response during hantavirus diseases: implications for immunotherapies and vaccine design. *Immunology*. 2021;163(3):262-277. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13322>
8. Seo JW, Kim DY, Kim CM, et al. Utility of Nested Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction of Clinical Specimens for Early Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;105(5):1285-1289. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0185>
9. Liu R, Ma H, Shu J, et al. Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2989. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02989>
10. Lu S, Zhu N, Guo W, et al. RNA-Seq Revealed a Circular RNA-microRNA-mRNA Regulatory Network in Hantaan Virus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:97. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00097>
11. Гареев ИФ, Бейлерли ОА, Павлов ВН, и др. Потенциальная роль микрорнк в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Урология*. 2021;1:112-119. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.112-119>
12. Сиротин БЗ. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск: Хабаров. мед. ин-т; 1994.
13. Ivanova E, Asadullina D, Rakhimov R, et al. Exosomal miRNA-146a is downregulated in clear cell renal cell carcinoma patients with severe immune-related adverse events. *Non-coding RNA Research*. 2022;7(3):159-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.06.004>
14. Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;454(1):210-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.064>
15. Kok MGM, Halliani A, Moerland PD, et al. Normalization panels for the reliable quantification of circulating microRNAs by RT-qPCR. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3853-3862. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.15-271312>
16. Hu J, Wang Z, Liao BY, et al. Human miR-1228 as a stable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2014;135(5):1187-1194. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28757>
17. Duran-Sanchon S, Vila-Navarro E, Marcuello M, et al. Validation of miR-1228-3p as Housekeeping for MicroRNA Analysis in Liquid Biopsies from Colorectal Cancer Patients. *Biomolecules*. 2019;10(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010016>
18. Su Y, Lin T, Liu C, et al. microRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:714409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.714409>
19. Aloia AL, Abraham AM, Bonder CS, et al. Dengue Virus-Induced Inflammation of the Endothelium and the Potential Roles of Sphingosine Kinase-1 and MicroRNAs. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:509306. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/509306>
20. Qin B, Yangb H, Xiao B. Role of microRNAs in endothelial inflammation and senescence. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):4509-4518. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1241-0>
21. Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Suarez Y. MicroRNAs as pharmacological targets in endothelial cell function and dysfunction. *Pharmacological Research*. 2013;75:15-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.04.002>
22. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3595-3611. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.14-260323>
23. Saito Y, Friedman JM, Chihara Y, et al. Epigenetic therapy upregulates the tumor suppressor microRNA-126 and its host gene EGFL7 in hu-

man cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;379(3):726-731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.098>

24. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Developmental Cell*. 2008;15(2):261-271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.002>

25. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Developmental Cell*. 2008;15(2):272-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.008>

26. Arslan S, Engin A, Aydemir EI, et al. Identification of potential microRNA markers related to Crimean-Congo hemorrhagic fever disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(9):15506-15517. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28817>

27. Núñez-Hernández F, Pérez LJ, Muñoz M, et al. Identification of microRNAs in PCV2 subclinically infected pigs by high throughput sequencing. *Veterinary Research*. 2015;46:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0141-4>

28. Oliveira LF, Andrade AAS, Pagliari C, et al. Differential expression analysis and profiling of hepatic miRNA and isomiRNA in dengue hemorrhagic fever. *Nature. Scientific Reports*. 2021;11:5554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72892-w>

29. Sriprapun M, Rattanamahaphoom J, Sriburin P, et al. The expression of circulating hsa-miR-126-3p in dengue-infected Thai pediatric patients. *Pathogens and Global Health*. 2022;1-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2088465>

30. Pepini T, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, et al. Andes virus regulation of cellular microRNAs contributes to hantavirus-induced endothelial cell permeability. *Journal of Virology*. 2010;84(22):11929-11936. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01658-10>

31. Fernández-Hernando C, Suárez Y. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25(3):227-236. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000424>

32. Cichon C, Sabharwal H, Ruter C, et al. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/endothelial barrier functions. *Tissue Barriers*. 2014;2(4):e944446. DOI: <https://doi.org/10.4161/21688362.2014.944446>

33. Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, et al. MicroRNAs—the micro steering wheel of tumour metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:293-302. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2619>

34. Acevedo LM, Weis SM, Cheresh DA. Robo4 counteracts VEGF signaling. *Nature Medicine*. 2008;14:372-373. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0408-372>

35. Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nature Medicine*. 2008;14:448-453. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1742>

36. Tambyah PA, Ching CS, Sepramaniam S, et al. microRNA expression in blood of dengue patients. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(4):466-476. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563215604001>

References

1. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *Journal of infectious diseases*. 1978;137(3):298-308. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/137.3.298>
2. Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 1993;262(5135):914-917. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733803>
3. Lebecque O, Dupont M. Puumala hantavirus: an imaging review. *acta radiologica*. 2020;61(8):1072-1079. DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185119889564>
4. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;21S:e6-e16. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291>
5. Gilyazova IR, Ivanova EA, Khasanova AN, et al. Polymorphism rs1127327 of the micro rna-146a target gene cc6 associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. *Yakut Medical Journal*. 2022;2(78):5-8. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.78.01>
6. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Advances in Virus Research*. 2019;104:185-224. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.07.002>
7. Saavedra F, Díaz FE, Retamal-Díaz A, et al. Immune response during hantavirus diseases:

implications for immunotherapies and vaccine design. *Immunology*. 2021;163(3):262-277. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13322>

8. Seo JW, Kim DY, Kim CM, et al. Utility of Nested Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction of Clinical Specimens for Early Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;105(5):1285-1289. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0185>

9. Liu R, Ma H, Shu J, et al. Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2989. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02989>

10. Lu S, Zhu N, Guo W, et al. RNA-Seq Revealed a Circular RNA-microRNA-mRNA Regulatory Network in Hantaan Virus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:97. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00097>

11. Gareev IF, Beylerli OA, Pavlov VN, et al. The potential role of micrnas in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Urologiia*. 2021;1:112-119. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.112-119>

12. Sirotin BZ. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Khabarovsk: Khabar. med. in-t; 1994. Russian.

13. Ivanova E, Asadullina D, Rakhimov R, et al. Exosomal miRNA-146a is downregulated in clear cell renal cell carcinoma patients with severe immune-related adverse events. *Non-coding RNA Research*. 2022;7(3):159-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.06.004>

14. Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;454(1):210-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.064>

15. Kok MGM, Halliani A, Moerland PD, et al. Normalization panels for the reliable quantification of circulating microRNAs by RT-qPCR. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3853-3862. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.15-271312>

16. Hu J, Wang Z, Liao BY, et al. Human miR-1228 as a stable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2014;135(5):1187-1194. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28757>

17. Duran-Sanchon S, Vila-Navarro E, Marcuello M, et al. Validation of miR-1228-3p as

Housekeeping for MicroRNA Analysis in Liquid Biopsies from Colorectal Cancer Patients. *Biomolecules*. 2019;10(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010016>

18. Su Y, Lin T, Liu C, et al. microRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:714409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.714409>

19. Aloia AL, Abraham AM, Bonder CS, et al. Dengue Virus-Induced Inflammation of the Endothelium and the Potential Roles of Sphingosine Kinase-1 and MicroRNAs. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:509306. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/509306>

20. Qin B, Yang H, Xiao B. Role of microRNAs in endothelial inflammation and senescence. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):4509-4518. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1241-0>

21. Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Suarez Y. MicroRNAs as pharmacological targets in endothelial cell function and dysfunction. *Pharmacological Research*. 2013;75:15-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.04.002>

22. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3595-3611. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.14-260323>

23. Saito Y, Friedman JM, Chihara Y, et al. Epigenetic therapy upregulates the tumor suppressor microRNA-126 and its host gene EGFL7 in human cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;379(3):726-731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.098>

24. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Developmental Cell*. 2008;15(2):261-271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.002>

25. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Developmental Cell*. 2008;15(2):272-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.008>

26. Arslan S, Engin A, Aydemir EI, et al. Identification of potential microRNA markers related to Crimean-Congo hemorrhagic fever disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(9):15506-15517. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28817>

27. Núñez-Hernández F, Pérez LJ, Muñoz M, et al. Identification of microRNAs in PCV2

subclinically infected pigs by high throughput sequencing. *Veterinary Research*. 2015;46:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0141-4>

28. Oliveira LF, Andrade AAS, Pagliari C, et al. Differential expression analysis and profiling of hepatic miRNA and isomiRNA in dengue hemorrhagic fever. *Nature. Scientific Reports*. 2021;11:5554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72892-w>

29. Sriprapun M, Rattanamahaphoom J, Sriburin P, et al. The expression of circulating hsa-miR-126-3p in dengue-infected Thai pediatric patients. *Pathogens and Global Health*. 2022;1-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2088465>

30. Pepini T, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, et al. Andes virus regulation of cellular microRNAs contributes to hantavirus-induced endothelial cell permeability. *Journal of Virology*. 2010;84(22):11929-11936. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01658-10>

31. Fernández-Hernando C, Suárez Y. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25(3):227-236. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000424>

32. Cichon C, Sabharwal H, Ruter C, et al. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/endothelial barrier functions. *Tissue Barriers*. 2014;2(4):e944446. DOI: <https://doi.org/10.4161/21688362.2014.944446>

33. Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, et al. MicroRNAs—the micro steering wheel of tumour metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:293-302. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2619>

34. Acevedo LM, Weis SM, Cheresh DA. Robo4 counteracts VEGF signaling. *Nature Medicine*. 2008;14:372-373. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0408-372>

35. Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nature Medicine*. 2008;14:448-453. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1742>

36. Tambyah PA, Ching CS, Sepramaniam S, et al. microRNA expression in blood of dengue patients. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(4):466-476. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563215604001>

Статья поступила в редакцию 21 июля 2022 г.
Поступила после доработки 3 сентября 2022 г.

Принята к печати 7 сентября 2022 г.

Received 21 July 2022

Revised 3 September 2022

Accepted 7 September 2022

Информация об авторах

Ирина Ришатовна Гилязова, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>.

Гузель Миргасимовна Хасанова, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>.

Елизавета Алексеевна Иванова, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: lissa987@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>.

Дилара Динаровна Асадуллина, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dilara.asadullina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>.

Алия Наилевна Хасанова, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alkh.non@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>.

Адель Альбертович Измайлов, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>.

Гульшат Руслановна Гилязова, студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский

университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gulshatik2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>.

Гоцин Ван, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: qing@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-2819>.

Хунлин Хуан, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: hhl@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6536-1200>.

Цзяхуэй Пан, ординатор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: 173628291@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-4198>.

Тун Шао, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: 1821653652@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-2520>.

Хаочен Яо, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: yaohaochen111@126.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-0647>.

Вэньфан Ван, ординатор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: 1774049574@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9607-2890>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors

Irina R. Gilyazova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS; Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>.

Guzel M. Khasanova, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Infectious Diseases with IAPE course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>.

Elizaveta A. Ivanova, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: lissa987@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>.

Dilara D. Asadullina, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: dilara.asadullina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>.

Aliya N. Khasanova, Assistant at the Department of Infectious Diseases with IAPE course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: alkh.non@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>.

Adel A. Izmailov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Urology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>.

Gulshat R. Gilyazova, Student of the 4th course of pediatric faculty, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: gulshatik2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>.

Guoqing Wang, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: qing@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-2819>.

Honglan Huang, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: hhl@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6536-1200>.

Jiahui Pan, Resident at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University,

Changchun, China, E-mail: 173628291@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-4198>.

Tong Shao, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: 1821653652@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-2520>.

Haochen Yao, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: yao-haochen111@126.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-0647>.

Wenfang Wang, Resident at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: 1774049574@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9607-2890>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS; Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.