

Перспективы исследования транспозонов в патогенезе аутоиммунных заболеваний

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Один из механизмов развития аутоиммунных заболеваний — изменения эпигенетической регуляции, первопричины которых пока не установлены. В то же время накоплены данные о роли транспозонов в качестве источников длинных некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) и микроРНК, участвующих в развитии иммунной патологии. В эволюции мобильные элементы стали основой для возникновения V(D)J рекомбинации и регуляции генов HLA. Выявлена патологическая активация транспозонов при сахарном диабете 1-го типа, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, синдромах Экарди–Гутьер и Шёгрена. Влияние экзогенных вирусов на развитие аутоиммунных болезней может быть обусловлено их взаимодействиями с транспозонами. Сами мобильные элементы способны активировать противовирусный иммунный ответ, стимулируя гиперпродукцию интерферона. Сделано предположение об изменениях в активации транспозонов как драйверов аутоиммунной патологии, что отражается на экспрессии некодирующих РНК, которые являются ключевыми эпигенетическими факторами. Проведённый анализ базы данных о происходящих от транспозонов микроРНК (MDTE DB) позволил идентифицировать 13 микроРНК, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями: с системной склеродермией (miR-31, miR-609, miR-3162), ювенильным ревматоидным артритом (miR-151), системной красной волчанкой (miR-198, miR-342), псориазом (miR-224, miR-378) и мастенией гравис (miR-421, miR-551a, miR-612, miR-891b), рассеянным склерозом (miR-584), что служит доказательством выдвинутого предположения. Поскольку изменения эпигенетических факторов под влиянием транспозонов обратимы и отражаются в экспрессии определённых некодирующих РНК, перспективным направлением в разработке специфического лечения аутоиммунных болезней является таргетная терапия с использованием в качестве инструментов микроРНК и их аналогов.

Ключевые слова: аутоиммунный ответ, вирусы, длинные некодирующие РНК, интерферон, микроРНК, транспозоны, эпигенетика.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Перспективы исследования транспозонов в патогенезе аутоиммунных заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2022;103(6):986–995. DOI: 10.17816/KMJ104291.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ104291

Prospects for the study of transposons in the pathogenesis of autoimmune diseases

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

One of the mechanisms for the development of autoimmune diseases is changes in epigenetic regulation, the root causes of which have not yet been established. At the same time, data on the role of transposons as sources of long noncoding ribonucleic acids (RNA) and microRNAs involved in the development of immune pathology have been accumulated. In evolution, transposable elements have become the basis for the emergence of V(D)J recombination and regulation of HLA genes. Pathological transposon activation has been revealed in type 1 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Aicardi–Goutieres and Sjögren's syndromes. The influence of exogenous viruses on the development of autoimmune diseases may be due to their interactions with

*Для переписки: ruji79@mail.ru

Поступила 04.03.2022; принята в печать 06.05.2022;
опубликована 28.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ruji79@mail.ru

Submitted 04.03.2022; accepted 06.05.2022;
published 28.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

transposons. Transposable elements themselves are able to activate the antiviral immune response, stimulating the hyperproduction of interferon. An assumption about changes in the activation of transposons as drivers of autoimmune pathology was made, which is reflected in the expression of non-coding RNAs, which are key epigenetic factors. The analysis of the transposon-derived microRNA database (MDTE DB) made it possible to identify 13 microRNAs associated with autoimmune diseases: systemic scleroderma (miR-31, miR-609, miR-3162), juvenile rheumatoid arthritis (miR-151), systemic lupus erythematosus (miR-198, miR-342), psoriasis (miR-224, miR-378) and myasthenia gravis (miR-421, miR-551a, miR-612, miR-891b), multiple sclerosis (miR-584), which serves as a proof of the proposed hypothesis. Since changes in epigenetic factors under the influence of transposons are reversible and are reflected in the expression of certain non-coding RNAs, targeted therapy using microRNAs and their analogues as tools is a promising direction in the development of specific treatment for autoimmune diseases.

Keywords: autoimmune response, viruses, long non-coding RNAs, interferon, microRNAs, transposons, epigenetics.

For citation: Mustafin RN. Prospects for the study of transposons in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(6):986–995. DOI: 10.17816/KMJ104291.

Список сокращений

АИЗ — аутоиммунные заболевания; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; нкРНК — некодирующие РНК; РНК — рибонуклеиновая кислота; ADAR (от англ. adenosine deaminase RNA) — действующая на РНК аденозиндезаминаза; ERV (endogenous retroviruses) — эндогенные ретровирусы; IFN (interferon) — интерферон; IRF3 (interferon regulatory factor 3) — регуляторный фактор интерферона 3; LINE (long interspersed nuclear elements) — длинные диспергированные ядерные элементы; lncRNA (long noncoding RNA) — длинные некодирующие РНК; RAG (Recombination-activating genes) — активирующие рекомбинацию гены; SINE (short interspersed nuclear elements) — короткие диспергированные ядерные элементы; TE (transposable elements) — транспозоны; TIR (terminal inverted repeats) — концевые инвертированные повторы.

Введение

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) характеризуются усиленной реактивностью иммунной системы против аутоантигенов, что вызывает повреждение тканей. Этиология АИЗ остаётся неизвестной, однако определяющими факторами бывают генетические, микробные, экологические и психологические. При этом сигнальными медиаторами между геномом и внешней средой служат эпигенетические изменения, такие как метилирование цитозина дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и модификации гистонов.

Нарушения эпигенетической регуляции выявлены в многочисленных исследованиях у пациентов с АИЗ по сравнению со здоровыми людьми [1]. Важные эпигенетические факторы — некодирующие РНК (нкРНК), которые подразделяются на длинные нкРНК (длиной не менее 200 нуклеотидов) и малые нкРНК, из которых наиболее известны микроРНК. Они осуществляют регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, а также служат «гидами» для распределения специфических эпигенетических меток по геному с помощью РНК-направленного ДНК-метилирования. Данный феномен, первоначально открытый у растений, выявлен у человека [2].

МикроРНК оказывают также влияние на модификации гистонов за счёт взаимодействия с HDAC (от англ. histone deacetylase — деаце-

тилаза гистонов) [3]. То есть нкРНК служат основой для изменения метилирования ДНК и модификации хроматина в онтогенезе, что отражается в динамических преобразованиях экспрессии генов. Драйверами высшего порядка являются распределённые в геноме мобильные элементы — транспозоны (TE — от англ. transposable elements), которые служат источниками микроРНК [4] и длинных нкРНК [5]. Многие длинные нкРНК образуются непосредственно из транскриптов TE [6, 7].

Согласно детальному исследованию, больше 2/3 генома человека состоит из TE и их остатков [8]. В эволюции они произошли от множества герминативных инсерций вирусов, интегрировавшихся в геном и утративших способность к инфицированию [9]. TE классифицируют на ДНК-TE и ретроэлементы. Последние подразделяются на автономные — ERV (endogenous retroviruses) и LINE (long interspersed nuclear elements), а также неавтономные — SINE (short interspersed nuclear elements), среди которых наиболее распространены Alu-элементы [10].

В организме человека действует множество защитных систем, препятствующих активации TE. К ним относятся эпигенетические факторы [метилирование промотора LINE1, РНК-интерференция с помощью микроРНК, модификация гистонов с помощью специфических белков, таких как RB (белок ретинобластомы)], интерферон-I (IFN-I), опосредованное SAMHD1 фор-

мирование стрессовых гранул, взаимодействия с ферментами репарации ДНК, транскрипционная и посттранскрипционная регуляция членами семейств SOX и MOV10 геликаз, гипермутации транскриптов LINE1 посредством цитидиндезаминазы APOBEC [11].

Несмотря на то обстоятельство, что TE — части генома человека, сохранившиеся в течение миллионов лет эволюции, они представляют потенциальную иммуногенную опасность, особенно при возникновении в них новых мутаций, которые усиливают их «чужеродность» для защитных механизмов. Хотя и неизменённые транскрипты TE обладают патогенностью, поскольку склонны образовывать двухцепочечные Z-конформационные структуры (Z α -домены), которые распознаются белком ZBP-1. Активированный таким образом ZBP-1 стимулирует выработку IFN-I посредством IRF3 (interferon regulatory factor 3 — регуляторный фактор интерферона 3) [12].

Ретроэлементы — источники комплементарных ДНК, которые для PRR (pattern recognition receptor) служат в качестве патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, индуцирующих синтез IFN и других цитокинов, что приводит к развитию АИЗ [13]. Существует несколько клеточных сенсоров распознавания чужеродных РНК и ДНК: ассоциированный с дифференцировкой меланомы ген 5 (MDA5), РНК-активируемая протеинкиназа, ДНК-активируемая протеинкиназа, ДНК-сенсор «циклическая ГМФ-АМФ¹ синтетаза». Дополнительными сенсорами служат DDX1, DDX21, DDX36, DDX41, IFI16, Aim2. Внеклеточная ДНК или РНК, поступающая в клетку посредством рецепторопосредованного эндоцитоза, распознается Toll-подобными рецепторами 3, 7, 8 и 9 в эндосоме. Все эти пути первично способствуют продукции IFN-I путём активации IRF3 и родственных транскрипционных факторов [14].

Несмотря на наличие большого количества систем, защищающих геном от активности TE, существует большая вероятность дисрегуляции TE, поскольку они служат драйверами эпигенетической регуляции экспрессии генов [15].

Эпигенетические изменения при аутоиммунных заболеваниях

Клетки иммунной системы экспрессируют множество длинных нкРНК, специфичных для их типов, что было показано для CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD11c⁺ дендритных клеток. При

индукции макрофаги вырабатывают различные длинные некодирующие РНК (lncRNA), расположенные вблизи белок-кодирующих генов врождённой иммунной системы [16], играющей решающую роль в уничтожении вирусов. Её повышенная активность приводит к АИЗ и находится под регуляторным контролем lncRNA. Передача сигналов IFN с помощью длинных нкРНК необходима для противовирусного ответа организма [17].

Выявлен ряд индуцируемых IFN длинных нкРНК, регулирующих по принципу обратной связи IFN-ответ, нарушающийся при АИЗ. К примеру, для системной склеродермии характерна активация длинных нкРНК, связанных с IFN и противовирусным ответом IFN-зависимым способом в моноцитах человека в ответ на активацию TLR4 (который стимулирует продукцию трансформирующего фактора- β , способствующего фиброзу). В клиническом исследовании у больных системной склеродермией выявлена усиленная по сравнению с контролем экспрессия данных длинных нкРНК. Среди них значительно повышались уровни lncRNA NRIR (Negative Regulator of the IFN Response) *in vivo* в моноцитах с выраженной корреляцией интерферонового ответа. Определено 15 генов-мишеней для NRIR, в том числе 2 гена IFN-связанных хемокинов CXCL10 и CXCL11, вовлечённых в патогенез системной склеродермии [18].

Выявлена роль lncRNA в развитии различных АИЗ: ревматоидного артрита (lncRNA: *GAS5*, *HOTAIR*), системной красной волчанки (*GAS5*, *NEATI*, *Linc0949*, *Linc0597*), рассеянного склероза (*GAS5*, *Linc-MAF-4*), псориаза (*PRINS*, *PSORSIC3*), тиреоидита Хашимото (*TMEVPG1 aka*, *NeST aka*, *IFNG-AS1*), сахарного диабета (*FlicR*) [19]. Длинные нкРНК и вызываемые ими специфические эпигенетические метки могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркёров определения статуса АИЗ, прогноза и ответа на лечение, а также в качестве мишеней для таргетной терапии [1]. К примеру, действующая на РНК аденозиндезаминаза (ADAR — от англ. adenosine deaminase RNA), которая диверсифицирует транскриптом за счёт модификации молекул РНК, используется для примат-специфичного аденозин-инозинового (A-to-I) редактирования РНК Alu-элементов. Экспрессия ADAR1 и скорость редактирования РНК A-to-I значительно повышены в синовии при ревматоидном артрите и в крови у пациентов с активной формой болезни. При этом хороший клинический эффект от лечения отмечен при снижении скорости A-to-I редактирования транскриптов Alu-элементов [20].

¹ГМФ — гуанозинмонофосфат. АМФ — аденозинмонофосфат.

LncRNA обычно обозначают от названий соседних белок-кодирующих генов [16] и подразделяют на пять классов [17]:

- 1) длинные межгенные транскрипты;
- 2) интронные;
- 3) двунаправленные, которые транскрибируются в обратном относительно промотора белок-кодирующих генов направлении;
- 4) антисмысловые РНК, транскрибируемые с противоположной цепи ДНК экзонов белок-кодирующих генов;
- 5) длинные нкРНК псевдогенного типа.

Согласно базе данных NONCODE, в геноме человека содержится 96 000 генов lncRNA [19]. Несмотря на название «некодирующие», многие из них способны к трансляции (за счёт неканонических открытых рамок считывания) с образованием пептидов, выполняющих разнообразные функции, в том числе участие в иммунном ответе [21]. Это свидетельствует об эволюционной роли генов длинных нкРНК в возникновении белок-кодирующих генов, которые сохраняют свойства своих филогенетических предшественников — функциональность их транскриптов [22]. Так, мРНК гена *p53* содержит локус сайта для прямого связывания с доменом убиквитинлигазы Mdm2 (которая вызывает деградацию белка *p53*). Взаимодействие этих молекул приводит к инактивации Mdm2 и усиливает синтез *p53* [23]. Сходной бифункциональностью обладает множество других белок-кодирующих генов [22].

Помимо lncRNA, в развитии АИЗ важную роль играют микроРНК. У пациентов с ревматоидным артритом в ранней стадии в сыворотке крови повышаются уровни miR-16, miR-24, miR-125a, miR-223, тогда как предикторами развития болезни являются miR-22 и miR-103a. Экспрессия miR-223 усиливается при активации ревматоидного артрита и его рецидиве [24], а также при ювенильном ревматоидном артрите. Данная микроРНК контролирует дифференцировку миелоидных клеток, подобно miR-26a, уровень которой также повышается при ювенильном ревматоидном артрите. В регуляции Т-лимфоцитов участвуют miR-21, miR-146, miR-150, miR-151, экспрессия которых усиливается при данном заболевании. С активностью болезни ассоциированы уровни miR-223 и miR-16. В плазме крови больных ювенильным ревматоидным артритом определяется пониженная концентрация микроРНК miR-132, miR-155, в периферических моноцитах — miR-98a, miR-21, miR-133a. Высокие уровни, помимо вышеперечисленных микроРНК, при ювенильном ревматоидном артрите определяются в плазме

крови для miR-145, в моноцитах — для miR-99a, miR-100, miR-125a, miR-146a/b, miR-150, miR-155, miR-181c, miR-223 [25].

Показано, что в CD4⁺ Т-лимфоцитах больных орбитопатией Грейвса экспрессируются высокие уровни miR-96 и miR-183, мишенью которых являются гены *EGR-1* и *PTEN* [26]. МикроРНК обладают уникальным потенциалом для определения патогенеза системной склеродермии. Семейства miR-29 и miR-let-7 негативно регулируют экспрессию коллагенов и связанных с фиброзом транскрипционных факторов. Mir-145 ингибирует SMAD3, также оказывая антифиброзный эффект. По этой причине при системной склеродермии их уровни снижаются. Усиленная экспрессия характерна для miR-483-5p и miR-21 (подавляет SMAD7, способствуя фиброзу). Последняя вовлечена также в механизмы васкулопатии вместе с miR-31 и miR-155 [27].

Помимо вышеперечисленных данных, согласно проведённому в 2016 г. метаанализу, с системной склеродермией ассоциированы также miR-16, -34b-3p, -146a/b, -181, -200b-3p, -223, -300, -609, -768-3p, -877-3p, -3162-3p, -4701-5p (повышенная экспрессия); miR-574, -200b-5p (низкий уровень). С ревматоидным артритом ассоциированы miR-16, -132, -146a, -301a-3p; с псориазом — miR-26b-5p, -142-3p, -146a, -155, -223, -224, -378, -424 (повышены); miR-99a, -125b, -181a, -193b (понижены); с системной красной волчанкой — miR-21, -61, -78, -142-3p, -189, -198, -298, -299-3p, -342, -410, -516a-3p, -525-5p, -629 (повышены); miR-17-5p, -112, -126, -141, -146a, -155, -184, -196a, -383, -409-3p (понижены); с антифосфолипидным синдромом — miR-146a-3p, -146a-5p, -155, -210; с рассеянным склерозом — miR-21, -27a, -150, -155, -146a/b, -326 [28], -22, -145, -155, -223/-3p, -584 [29] (повышены); miR-214, -140-5p, -572 (понижены) [28].

При миастении гравис определено снижение экспрессии эпителиальными клетками вилочковой железы miR-7 (контролирует выработку CCL21) и повышение miR-125a (регулирует транскрипцию FoxP3 и различные сигнальные пути воспаления). Кроме того, при данном заболевании выявлена дисрегуляция miR-1-3p, -34c-5p, -125a-5p, -375-3p, -421-3p, -429-3p, -486-5p, -509-3p, -551a-3p, -574-3p, -612-5p, -760-3p, -767-3p, -875-3p, -890-5p, -891b-5p, -892a-3p, -4465-3p, -4500-3p [30].

Проведённый в 2018 г. анализ результатов GWAS 12 АИЗ показал ассоциацию болезни Крона и ревматоидного артрита с экспрессией miR-1908-5p, а также болезни Крона — с miR-3614-5p [31].

Таблица 1. Происходящие от транспозонов микроРНК, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями

Источник микроРНК	микроРНК	Заболевание	Источник
LINE2	miR-31	Системная склеродермия (повышенная экспрессия)	[27]
LINE2	miR-151	Ювенильный ревматоидный артрит (повышенная экспрессия)	[25]
SINE (MIR3)	miR-198	Системная красная волчанка (повышенная экспрессия)	[28]
ДНК-транспозон MER135	miR-224	Псориаз (повышенная экспрессия)	[28]
SINE	miR-342	Системная красная волчанка (повышенная экспрессия)	[28]
SINE	miR-378	Псориаз (повышенная экспрессия)	[28]
LINE2	miR-421	Миастения гравис (пониженная экспрессия)	[30]
LINE1	miR-551a	Миастения гравис (пониженная экспрессия)	[30]
ДНК-транспозон hAT-Blackjack	miR-584	Рассеянный склероз (повышенная экспрессия)	[28]
LINE2	miR-609	Системная склеродермия (повышенная экспрессия)	[28]
SINE	miR-612	Миастения гравис (повышенная экспрессия)	[30]
SINE	miR-891b	Миастения гравис (пониженная экспрессия)	[30]
LINE2	miR-3162	Системная склеродермия (повышенная экспрессия)	[28]

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота; LINE (long interspersed nuclear elements) — длинные диспергированные ядерные элементы; SINE (short interspersed nuclear elements) — короткие диспергированные ядерные элементы; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Ассоциация некодирующих РНК свидетельствует в пользу предположения о роли дисрегуляции ТЕ в этиопатогенезе АИЗ, поскольку ТЕ служат важными источниками длинных нкРНК [5, 7] и микроРНК [4]. Создана база данных MDTE (miRNAs derived from TEs), согласно которой, от ТЕ произошли 2583 различных микроРНК. В связи с этим мною проведён анализ этой информационной системы согласно вышеописанным микроРНК, ассоциированным с АИЗ. В результате обнаружено, что 13 из этих микроРНК произошли от ТЕ (табл. 1), что служит одним из подтверждений вовлечения ТЕ в развитие АИЗ.

Взаимосвязь транспозонов с вирусами в иммунопатологии

Существует тесная эволюционная взаимосвязь вирусов с ТЕ. Более того, обнаружены их взаимопревращения и существование промежуточных форм жизни, сочетающих в себе свойства вирусов и ТЕ [32]. Ретроэлементы человека участвуют в противовирусной защите, что объясняет их активацию в ответ на вирусные инфекции [10, 15]. В процессе жизнедеятельности организма взаимосвязь экзогенных вирусов с ТЕ может стать одним из факторов

АИЗ. Были получены данные о том, что при хронической идиопатической крапивнице можно добиться стойкой ремиссии после терапии ингибитором ретровирусной интегразы (ралтегравиром) [33]. Различные вирусы способны индуцировать экспрессию ERV, расположенных рядом с генами антивирусного ответа. При этом активность некоторых ТЕ повышается почти сразу после заражения, ещё до усиления продукции IFN [10].

У больных ревматоидным артритом выявляют высокие уровни антител к вирусу Эпштейна–Барр по сравнению с контролем, при этом характерно нарушение специфичных к вирусу антител. Аллель предрасположенности к болезни HLA-DRB1*0404 ассоциирован с низкой частотой Т-клеток, специфичных к gp110-гликопротеину, что необходимо для контроля инфекции [34].

Инфицирование вирусом Эпштейна–Барр ассоциировано также с рассеянным склерозом. При этом у больных определяется усиленный ответ на антигены вируса. С помощью твердофазного картирования эпитопов было показано, что антитела больных рассеянным склерозом распознают пептидный участок белка EBNA-1 (охватывает аминокислоты с 411-й по

426-ю), перекрёстно реагируя на основной белок миелина [35].

Проведённый в 2016 г. анализ исследования 4,5 млн человек за период с 1977 по 2012 г. подтвердил связь между инфекциями (в том числе вирусными) и 29 АИЗ [36]. У всех больных с аутоиммунным синдромом Гийена–Барре выявлены антитела — иммуноглобулины класса G против вирусов Зика и Денге, у 69% — против вируса чикунгунья [37]. Герпесвирус человека 6-го типа ассоциирован с эндокринными АИЗ. В сравнительном исследовании была показана более выраженная экспрессия гликопротеина-V этого вируса в поджелудочной железе больных сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с людьми, не страдающими диабетом, но позитивными по аутоантителам [38].

Обнаружена роль гепатотропных вирусов в этиологии аутоиммунного гепатита. У половины больных вирусным гепатитом E выявляют хотя бы один тип аутоантител, а у 17% — два типа (антинуклеарные — у 33%, антитела против гладких мышечных волокон — у 21%, антинейтрофильные цитоплазматические антитела — у 14%) [39].

У 40–70% больных гепатитом C развивается не менее одной внепечёночной патологии ревматической природы (артралгия, артрит, васкулит или синдром Шёгрена) с положительными тестами на ревматоидный фактор или другие аутоантитела (антинуклеарные, анти-ДНК, антитела к экстрагируемому ядерному антигену, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антифосфолипиды, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду) [40].

Вирусы реализуют свои эффекты на АИЗ за счёт индукции белков теплового шока и опосредованной вирусами конверсии эпителиальных клеток в девственные *de novo* профессиональные антиген-презентирующие клетки. Индукция белков теплового шока ведёт к молекулярной мимикрии — когда эпитопы на белках теплового шока могут быть ошибочно приняты за вирусные пептиды и предоставляться антиген-презентирующими клетками для аутореактивных Т-клеточных рецепторов с последующим апоптозом антиген-презентирующих клеток, а также к опосредованному МНС² класса II-DR апоптозу операционных антиген-презентирующих клеток с исходом в аутоиммунные процессы [41]. Однако наиболее вероятно, что в основе влияния экзогенных вирусов на развитие АИЗ лежит их воздействие на

ТЕ [10], дисбаланс которых участвует в патогенезе данных болезней, поскольку вирусы активируют ТЕ [10, 15].

Роль транспозонов в развитии иммунопатологии

В эволюции ТЕ оказались важнейшими источниками регуляторных последовательностей и белок-кодирующих генов, в том числе участвующих в работе иммунной системы [15, 32]. Система, обеспечивающая формирование антиген-специфического иммунитета позвоночных обладает двумя основными признаками ДНК-ТЕ. Эти признаки включают наличие рекомбиназы (кодируется генами *RAG1* и *RAG2*, от англ. recombination-activating genes — активирующие рекомбинацию гены) и мобильной ДНК (ограничена специфическими сайтами, которые узнает рекомбиназа). Белки RAG гомологичны транспозазе *Tc1*-элемента [42]. Кооптирование RAG1/2 для сборки генов рецептора антигена V(D)J (variable, joining, diversity) рекомбинации было решающим событием в возникновении адаптивного иммунитета челюстных позвоночных. Доказательством происхождения RAG1/2 в эволюции от ТЕ послужило открытие у ланцетника ProtoRAG из семейства ДНК-ТЕ.

Типичные ProtoRAG фланкированы дупликациями сайтов мишеней длиной 5 пар нуклеотидов и двумя концевыми инвертированными повторами (TIR — terminal inverted repeats), сходными с сигнальными последовательностями рекомбинации V(D)J. Между TIR расположены RAG1-подобные и RAG2-подобные гены, содержащие интрон и ориентированные «хвост к хвосту». ProtoRAG был активен в зародышевой линии ланцетника, а RAG1/2-подобные белки ланцетника могут опосредовать TIR-зависимое вырезание ТЕ, рекомбинацию ДНК хозяина, транспозиции и низкоэффективные воссоединения TIR с использованием механизмов, сходных с RAG позвоночных [43].

ERV сформировали эволюцию транскрипционной сети, лежащей в основе интерфероновой ответа. В различных филогенетических ветвях млекопитающих, независимо друг от друга, ERV образовывали многочисленные IFN-индуцибельные энхансеры [44]. ERV участвуют также в регуляции иммунной системы человека, так как являются энхансерами для гена HLA-G [45].

Интеграция HERV внутри или рядом с генами критических иммунных факторов отвечает за полиморфную изменчивость в человеческой популяции, как, например, инсерции провируса HERV-K (HML10) в область главного комплек-

² МНС (от англ. Major Histocompatibility Complex) — главный комплекс гистосовместимости.

са гистосовместимости. В связи с сохранением HERV в геноме человека и их базальной экспрессией в большинстве здоровых тканей, иммунная система должна предотвращать опосредованную HERV собственную активацию. Однако продукты экспрессии HERV по-прежнему могут влиять на иммунную систему хозяев, являясь важнейшим фактором функционирования врождённого иммунитета человека [9].

Причинами длительных ответов IFN при АИЗ человека, включая ремитирующий рассеянный склероз, могут быть транскрипты ретроэлементов LINE и Alu, которые индуцируют интерфероновый ответ путём активации паттерн-распознающих рецепторов [46]. В качестве активирующего механизма при развитии АИЗ возможна повышенная экспрессия ретроэлементов [1].

Было показано, что LINE1 могут быть эндогенными триггерами для активации врождённого иммунитета, стимулируя выработку IFN [47]. Соответственно, о роли TE в патогенезе АИЗ свидетельствует повышенный уровень IFN-I при этих болезнях, поскольку РНК и комплементарная ДНК ретроэлементов могут распознаваться как чужеродные [14]. Ещё в 1985 г. на моделях мышей с сахарным диабетом 1-го типа было показано, что более тяжёлые проявления болезни развиваются у самок, β -клетки которых вырабатывают ретровирус типа C в виде внутри- и внеклеточных вакуолей [48]. У модельных мышей инсулиновые аутоантитела перекрёстно реагировали с белком p73 (продукт гена IAP gag) ERV, что связано с молекулярной мимикрией между инсулином и p73. У 65% людей, больных сахарным диабетом 1-го типа, также выявляют аутоантитела, перекрёстно реагирующие с p73 и инсулином, что свидетельствует о роли ERV в развитии данной патологии [49].

У больных ревматоидным артритом происходит транскрипционная активация HERV-K [50], в результате чего вырабатываются антитела против его белков, особенно env-su₁₉₋₃₇ [51]. О роли TE в развитии ревматоидного артрита свидетельствует усиленная выработка ADAR1, которые редактируют транскрипты Alu, что может быть связано с защитой организма от их повышенной экспрессии [20]. Выявлена также корреляция антител против p40 (продукт ORF1 ретроэлемента LINE1) с развитием, тяжестью и активностью системной красной волчанки [52]. Показано влияние ERV на развитие волчаночного нефрита у мышей. ERV являются источниками нефритогенных ретровирусных иммунных комплексов gp70-anti-gp70 в результате активации TLR7 [53, 54]. Среди различных

ERV, у мышей с волчанкой экспрессируется значительно большее количество модифицированных политропных ретровирусов, которые контролируются локусом Sgp3 [53].

К АИЗ относится нейродегенеративный синдром Экарди–Гутьер, при котором, как и при системной красной волчанке, могут возникать нарушения функции антивирусного фермента TREX1 (экзонуклеаза репарации с тремя первичными группами). В моделях синдрома Экарди–Гутьер на мышах, лишённых TREX1, выявлено большое количество внехромосомной комплементарной ДНК LINE1-элементов в нервных клетках и астроцитах, что вызвало воспаление вследствие усиленной секреции IFN-I [55]. Данная активация иммунной системы подавляется ингибиторами LINE1, к которым относятся белки TREX1 и ADAR1, ассоциированные с синдромом Экарди–Гутьер. Патогенез этой болезни может быть связан с мутациями в генах *TREX1* и *ADAR1*, вследствие которых они утрачивают способность ингибировать ретротранспозиции LINE1 [47].

Доказана роль повышенной экспрессии LINE1 вследствие их гипометилирования в патогенезе синдрома Шёгрена и системной красной волчанки. Транскрипты LINE1 при данных болезнях вызывают усиленный синтез IFN-I, что способствует аутоиммунному ответу [11]. Сходные процессы происходят при физиологическом старении человека, когда патологическая активация LINE1 стимулирует выработку IFN-I, вызывая развитие асептического воспаления [56]. Этим можно объяснить феномен усиления синтеза аутоантител с возрастом, несмотря на прогрессирующее ослабление функций иммунной системы [57].

Заключение

Причинами АИЗ могут быть мутации в кодирующих областях активных TE, которые участвуют в регуляции функционирования генома в онтогенезе. В результате повышается иммуногенность этих TE, что способствует их распознаванию как «чужеродных», вызывая аутоиммунные реакции. Другими механизмами могут быть патологические инсерции TE в гены иммунной системы, способствующие изменённым защитным реакциями организма; перемещения TE в области белок-кодирующих генов с изменением их антигенной структуры даже при сохранении функциональности, что ведёт к стимуляции против них иммунных реакций.

Иницирующим моментом для АИЗ может быть и повышенная экспрессия неизменённых TE, транскрипты которых стимулируют интер-

фероновый ответ, а также способны процессироваться в нкРНК, участвующие в иммунной патологии. Роль ТЕ в развитии АИЗ свидетельствует о возможности разработки новых методов их лечения, направленных на подавление повышенной активности ТЕ. К примеру, ингибитор ретровирусной интегразы (ралтегравир) в клинике способствовал стойкой ремиссии хронической идиопатической крапивницы [33].

Наиболее перспективно использование специфических микроРНК, вызывающих репрессию патологически активированных ТЕ. МикроРНК могут быть использованы и для определения ответа АИЗ на лечение, как было показано в отношении miR-125b и miR-223 при ревматоидном артрите [24]. Для лечения системной склеродермии перспективна miR-29, обладающая антифиброзным эффектом [27]. Для лечения ревматоидного артрита уже предложены аналоги или антагонисты микроРНК [24].

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Karagianni P, Tzioufas AG. Epigenetic perspectives on systemic autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2019;104:102315. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102315.
- Chalertpet K, Pin-On P, Aporntewan C, Patchsung M, Ingrungruanglert P, Israsena N, Mutirangura A. Argonaute 4 as an effector protein in RNA-directed DNA methylation in human cells. *Front Genet.* 2019;10:645. DOI: 10.3389/fgene.2019.00645.
- Samantarrai D, Dash S, Chhetri B, Mallick B. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer. *Mol Cancer Res.* 2013;11(4):315–328. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0649.
- Wei G, Qin S, Li W, Chen L, Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2016;13:1155–1160. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767.
- Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014;20:959–976. DOI: 10.1261/rna.044560.114.
- Lu X, Sachs F, Ramsay L, Jacques PE, Goke J, Bourque G, Ng HH. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol.* 2014;21:423–425. DOI: 10.1038/nsmb.2799.
- Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell.* 2018;46:132–134. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022.
- De Koning AP, Gu W, Castoe TA, Batzer MA, Pollock DD. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLOS Genetics.* 2011;7(12):e1002384. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002384.
- Grandi N, Tramontano E. Human endogenous retroviruses are ancient acquired elements still shaping innate immune responses. *Front Immunol.* 2018;9:2039. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02039.
- Macchietto MG, Langlois RA, Shen SS. Virus-induced transposable element expression up-regulation in human and mouse host cells. *Life Sci Alliance.* 2020;3(2):e201900536. DOI: 0.26508/lisa.201900536.
- Mavragani CP, Nezos A, Sagalovskiy I, Seshan S, Kirou KA, Crow MK. Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: Role of methylating enzymes. *J Autoimmun.* 2018;88:75–82. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.004.
- Jiao H, Wachsmuth L, Kumari S, Schwarzer R, Lin J, Eren RO, Fisher A, Lane R, Young GR, Kassiotis G, Kaiser WJ, Pasparakis M. Z-nucleic-acid sensing triggers ZBP1-dependent necroptosis and inflammation. *Nature.* 2020;580(7803):391–395. DOI: 10.1038/s41586-020-2129-8.
- Nakaya Y, Lilue J, Stavrou S, Moran EA, Ross SR. AIM2-like receptors positively and negatively regulate the interferon response induced by cytosolic DNA. *mBio.* 2017;8(4):e00944-17. DOI: 10.1128/mBio.00944-17.
- Mustelin T, Ukadike KC. How retroviruses and retrotransposons in our genome may contribute to autoimmunity in rheumatological conditions. *Front Immunol.* 2020;11:593891. DOI: 10.3389/fimmu.2020.593891.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017;21(6):742–749. [Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov journal of genetics and breeding.* 2017;21(6):742–749. (In Russ.)] DOI: 10.18699/VJ17.30-o.
- Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol.* 2014;26:140–146. DOI: 10.1016/j.coi.2013.12.001.
- Wang Y, Wang Y, Luo W, Song X, Huang L, Xiao J, Jin F, Ren Z, Wang Y. Roles of long non-coding RNAs and emerging RNA-binding proteins in innate antiviral responses. *Theranostics.* 2020;10(20):9407–9424. DOI: 10.7150/thno.48520.
- Mariotti B, Servaas NH, Rossato M, Tamassia N, Cassatella MA, Cossu M, Beretta L, van der Kroef M, Radstake TRDJ, Bazzoni F. The long non-coding RNA NRIR drives IFN-response in monocytes: Implication for systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2019;10:100. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00100.
- Kumar DBU, Williams A. Long non-coding RNAs in immune regulation and their potential as therapeutic targets. *Int Immunopharmacol.* 2020;81:106279. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106279.
- Vlachogiannis N, Gatsiou A, Silvestris DA, Stamatelopoulou K, Tektonidou MG, Gallo A, Sfikakis PP, Stellos K. Increased adenosine-to-inosine RNA editing in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;106:102329. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102329.
- Jackson R, Kroehling L, Khitun A, Bailis W, Jarret A, York AG, Khan OM, Brewer JB, Slavoff S, Flavell RA. The translation of non-canonical open reading frames controls mucosal immunity. *Nature.* 2018;564:434–438. DOI: 10.1038/s41586-018-0794-7.
- Hube F, Francastel C. Coding and non-coding RNAs, the frontier has never been so blurred. *Front Genet.* 2018;9:140. DOI: 10.3389/fgene.2018.00140.
- Candeias MM, Malbert-Colas L, Powell DJ, Daskalogianni C, Maslon MM, Naski N, Bourougaa K, Calvo F, Fahraeus R. P53 mRNA controls p53 activity by managing Mdm2 functions. *Nat Cell Biol.* 2008;10(9):1098–1105. DOI: 10.1038/ncb1770.
- Evangelatos G, Fragoulis GE, Koulouri V, Lambrou GI. MicorRNAs in rheumatoid arthritis: From patho-

genesis to clinical impact. *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102391. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102391.

25. Nziza N, Duroux-Richard I, Apparailly F. MicroRNAs in juvenile idiopathic arthritis: Can we learn more about pathophysiological mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):796–804. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.06.006.

26. Thiel J, Alter C, Luppus S, Eckstein A, Tan S, Fuhrer D, Pastille E, Westendorf AM, Buer J, Hansen W. MicroRNA-183 and microRNA-96 are associated with autoimmune responses by regulating T cell activation. *J Autoimmun.* 2019;96:94–103. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.08.010.

27. Henry TW, Mendoza FA, Jimenez SA. Role of microRNA in the pathogenesis of systemic sclerosis tissue fibrosis and vasculopathy. *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102396. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102396.

28. Chen JQ, Papp G, Szodoray P, Zeher M. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1171–1180. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.003.

29. Piket E, Zheleznyakova GY, Kular L, Jagodic M. Small non-coding RNAs as important players, biomarkers and therapeutic targets in multiple sclerosis: A comprehensive overview. *J Autoimmun.* 2019;101:17–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.04.002.

30. Cron MA, Maillard S, Delisle F, Samson N, Truffault F, Foti M, Fadel E, Guihaire J, Berrih-Aknin S, Panse RL. Analysis of microRNA expression in the thymus of Myasthenia Gravis patients open new research avenues. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):588–600. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.008.

31. Wohlers I, Bertram L, Lill CM. Evidence for a potential role of miR-1908-5p and miR-3614-5p in autoimmune disease risk using integrative bioinformatics. *J Autoimmun.* 2018;94:83–89. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.07.010.

32. Mustafin RN. Hypothesis on the origin of viruses from transposons. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2018;33:223–232. DOI: 10.3103/S0891416818040067.

33. Dreyfus DH. Autoimmune disease: A role for new anti-viral therapies. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):88–97. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.005.

34. Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004;3(5):362–367. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.02.002.

35. Jog NR, McClain MT, Heinlen LD, Gross T, Townner R, Guthridge JM, Axtell RC, Pardo G, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model. *J Autoimmun.* 2020;106:102332. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102332.

36. Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases — A nationwide study. *J Autoimmun.* 2016;74:176–181. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.05.013.

37. Anaya JM, Rodriguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, Gonzalez-Bravo D, Rodriguez-Jimenez M, Pinto-Diaz CA, Chaparro P, Gunturiz ML, Ansari AA, Gershwin ME, Molano-Gonzalez N, Ramirez-Santana C, Acosta-Ampudia Y. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cucuta, Colombia. *J Autoimmun.* 2017;77:123–138. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.12.007.

38. Sabouri S, Benkahla MA, Kioussis WB, Rodriguez-Calvo T, Zapardiel-Gonzalo J, Castillo E, von Herath MG. Human herpesvirus-6 is present at higher levels in the pancreatic tissues of donors with type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2020;107:102378. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102378.

39. Beretta-Piccoli BT, Ripellino P, Gobbi C, Cerny A, Baserga A, Bartolomeo CD, Bihl F, Deleonardi G, Melidona L, Grondona AG, Mieli-Vergani G, Vergani D, Muratori L. Swiss Autoimmune Hepatitis Cohort Study Group. *J Autoimmun.* 2018;94:1–6. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.07.006.

40. Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S, D'Amico E, Olivieri I. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):659–663. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.011.

41. Temajo NO, Howard N. The virus-induced HSPs regulate the apoptosis of operates APCs that results in autoimmunity, not in homeostasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1013–1019. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.030.

42. Lescale C, Deriano L. The RAG recombinase: beyond breaking. *Mech Ageing Dev.* 2017;165(Part A):3–9. DOI: 10.1016/j.mad.2016.11.003.

43. Huang S, Tao X, Yuan S, Zhang Y, Li P, Beilinson HA, Zhang Y, Yu W, Pontarotti P, Escrivá H, Petililon YL, Liu X, Chen S, Schatz DG, Xu A. Discovery of an active RAG transposon illuminates the origins of V(D) J recombination. *Cell.* 2016;166(1):102–114. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.032.

44. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016;351(6277):1083–1087. DOI: 10.1126/science.aad5497.

45. Chuong EB. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biol.* 2018;16(10):e3000028. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000028.

46. Heinrich MJ, Purcell CA, Pruijssers AJ, Zhao Y, Spurlock CF 3rd, Sriram S, Ogden KM, Dermody TS, Scholz MB, Crooke PS 3rd, Karijovich J, Aune TM. Endogenous double-stranded Alu RNA elements stimulate IFN-responses in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Autoimmun.* 2019;100:40–51. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.02.003.

47. Zhao K, Du J, Li P, Wang S, Wang Y, Hou J, Kang J, Zheng W, Hua S, Yu X. LINE1 contributes to autoimmunity through both RIG-I- and MDA5-mediated RNA sensing pathways. *J Autoimmun.* 2018;90:105–115. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.02.007.

48. Leiter EH. Type C retrovirus production by pancreatic beta cells. Association with accelerated pathogenesis in C3H-db/db (“Diabetes”) mice. *Am J Pathol.* 1985;119(1):22–32. PMID: 2984941.

49. Hao W, Serreze DV, McCulloch DK, Neifing JL, Palmer JP. Insulin (auto)antibodies from human IDDM cross-react with retroviral antigen p73. *J Autoimmun.* 1993;6(6):787–798. DOI: 10.1006/jaut.1993.1064.

50. Reynier F, Verjat T, Turrel F, Imbert PE, Marotte H, Mougin B, Miossec P. Increase in human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) viral load in active rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 2009;70(3):295–299. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02271.x.

51. Mameli G, Erre GL, Caggliu E, Mura S, Cossu D, Bo M, Cadoni ML, Piras A, Mundula N, Colombo E, Buscetta G, Passiu G, Sehi LA. Identification of a HERV-K env surface peptide highly recognized in Rheumatoid Arthritis (RA) patients: a cross-sectional case-control study. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(1):127–131. DOI: 10.1111/cei.12964.

52. Carter V, LaCava J, Taylor MS, Liang SY, Mustelin C, Ukadike KC, Bengtsson A, Lood C, Mustelin T. High prevalence and disease correlation of autoantibodies against p40 encoded by long interspersed nuclear elements in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):89–99. DOI: 10.1002/art.41054.

53. Leroy V, Kihara M, Baudino L, Brighthouse G, Evans LH, Izui S. Sgp3 and TLR7 stimulation differentially alter the expression profile of modifies polytropic retroviruses implicated in murine systemic lupus. *J Autoimmun.* 2012;38(4):361–368. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.03.002.

54. Ito K, Baudino L, Kihara M, Leroy V, Vyse TJ, Evans LH, Izui S. Three Sgp loci act independently as well as synergistically to elevate the expression of specific endogenous retroviruses implicated in murine lupus. *J Autoimmun.* 2013;43:10–17. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.01.014.

55. Thomas CA, Tejwani L, Trujillo CA, Negraes PD, Herai RH, Mesci P, Macia A, Crow YJ, Muotri AR. Model-

ing of TREX1-dependent autoimmune disease using human stem cells highlights L1 accumulation as a source of neuroinflammation. *Cell Stem Cell.* 2017;21(3):319–331. DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.009.

56. De Cecco M, Criscione SW, Peterson AL, Neretti N, Sedivy JM, Kreiling JA. Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues. *Aging (Albany NY).* 2013;5:867–883. DOI: 10.18632/aging.100621.

57. Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev.* 2004;3(5):401–406. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.03.004.

Сведения об авторе

Мустафин Рустам Наилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Россия; ruji79@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Author details

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ruji79@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>