



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-28-31>

# Исследование ассоциации аллелей и генотипов полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы

Т.В. Гаврилова<sup>1</sup>, А.Р. Кинкулькина<sup>2, 3</sup> ✉, А.С. Авагян<sup>2, 3</sup>, О.А. Свитич<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермский край, Пермь, 614990, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, стр. 1, Москва, 105064, Россия

**Цель работы** — исследование ассоциации полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** Исследовали периферическую кровь 90 пациентов в возрасте 56–89 лет (средний возраст — 71 год) с I, II, III стадиями ПОУГ. С помощью набора «К-СОРБ» (фирмы «Синтол») выделяли ДНК, затем проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени на амплификаторе DT-96 с использованием набора для определения полиморфного маркера *T786C* в гене *eNOS*. **Результаты.** Для всех групп пациентов рассчитана частота встречаемости аллелей и генотипов и определена связь между возникновением ПОУГ и наличием неблагоприятного полиморфного маркера. Основные изменения выявлены при II и III стадиях ПОУГ, при I стадии заболевания не наблюдается какого-либо влияния полиморфизма *T786C* гена *eNOS*. **Заключение.** Впервые дана сравнительная оценка распределения аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *T786C* в гене *eNOS* у пациентов с различными стадиями ПОУГ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; полиморфизм; полиморфный маркер *T786C*; ген *eNOS*

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Гаврилова Т.В., Кинкулькина А.Р., Авагян А.С., Свитич О.А. Исследование ассоциации аллелей и генотипов полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (1): 28-31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-28-31>

## The investigation of the association of alleles and genotypes of the polymorphic marker *T786C* of the *eNOS* gene at various stages of primary open-angle glaucoma

Tatyana V. Gavrilova<sup>1</sup>, Aliya R. Kinkulkina<sup>2, 3</sup> ✉, Asmik S. Avagyan<sup>2, 3</sup>, Oksana A. Svitich<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

<sup>2</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

<sup>3</sup> Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 5a, Bldg. 1, Malyy Kazennyj per., Moscow, 105064, Russia  
princes111@yandex.ru

**Purpose:** to study the association of the polymorphic marker *T786C* of the *eNOS* gene with various stages of primary open-angle glaucoma (POAG). **Materials and methods.** Peripheral blood of 90 patients aged 56 to 89 yrs (ave. 71 yrs) with POAG stages I, II, III was tested. DNA was isolated using a set of ribosorbents (Synthol company); subsequently, a real-time PCR reaction was performed on a DT-96 amplifier using the set to determine the polymorphic marker *T786C* in the *eNOS* gene. **Results.** For all groups of patients, the frequency of occurrence of alleles and genotypes was calculated, and the relationship between the emergence of POAG and the presence of an unfavorable polymorphic marker was determined. The main changes were revealed at POAG stages II and III, whilst at stage I no effect of polymorphism *T786C* of the *eNOS* gene was observed. **Conclusion.** For the first time, a comparative assessment was made of the distribution of alleles and genotypes by the polymorphic marker *T786C* in the *eNOS* gene of patients with various POAG stages.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; polymorphisms; polymorphic marker *T786C*; *eNOS* gene

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Gavrilova T.V., Kinkulkina A.R., Avagyan A. S., Svitch O.A. The investigation of the association of alleles and genotypes of the polymorphic marker *T786C* of the *eNOS* gene at various stages of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (1): 28-31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-28-31>

Глаукома является нейродегенеративным заболеванием глаза, которое приводит к дисфункции и селективной потере ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и является основной причиной слепоты. Это сложное многофакторное заболевание, но основным фактором риска его возникновения, приводящим к нейрооптикопатии, является повышенное внутриглазное давление (ВГД), которое значительно влияет на прогрессирование и тяжесть глаукомы. Показано, что механическое повреждение аксонов зрительного нерва, окислительный стресс и гипоксия вызывают митохондриальную дисфункцию ГКС, активацию глии и нейровоспаление, что способствует развитию глаукомного процесса [1].

Снижение ВГД эффективно для замедления заболевания у большинства пациентов, однако в 45% случаев у глаукомных пациентов, получавших гипотензивную терапию, выявлено значительное прогрессирование заболевания в течение 5-летнего периода исследования [2].

Важно отметить, что современные методы лечения глаукомы, основанные на снижении ВГД, становятся менее эффективными по мере прогрессирования заболевания [3, 4]. По этой причине можно предположить, что дополнительные патомеханизмы все чаще участвуют на поздних стадиях заболевания. Пациенты с существующим глаукоматозным повреждением тканей глаза подвергаются наибольшему риску потери зрения и часто требуют очень агрессивного лечения [5].

В совокупности клинические наблюдения указывают на то, что причины, приводящие к гибели ГКС при глаукоме, могут меняться по мере прогрессирования заболевания. Первоначальное повреждение может в значительной степени коррелировать с уровнем ВГД, однако в конечном счете механизмы вторичного повреждения, несмотря на гипотензивное лечение, становятся более устойчивыми по мере прогрессирования заболевания [5].

Существуют экспериментальные данные, демонстрирующие, что факторы врожденного иммунного ответа могут приводить к развитию нейродегенеративных заболеваний глаз, в том числе глаукомы [6, 7]. Результаты, полученные на экспериментальных моделях глаукомы [6], а также при исследовании тканей глаза человека с этим заболеванием [8–10], показывают, что изменение содержания оксида азота в сетчатке и зрительных нервах тесно связано с окислительным стрессом и старением [11].

В норме оксид азота (NO) и его изоформы обладают вазодилатирующим эффектом, регулируют перфузию зрительного нерва, отток внутриглазной жидкости, участвуют в регуляции тонуса сосудов, предупреждают тромбообразова-

ние и ингибируют адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке. При нарушении (изменении) баланса NO повышается ВГД, развивается ишемия. Кроме этого, увеличение концентрации NO опосредует гибель нервных и фоторецепторных клеток в результате воздействия на них нейротоксического и высоко-реакционного соединения — пероксинитрита, который образуется в результате реакции NO со свободными радикалами кислорода [12]. Один из механизмов реализации эффектов NO заключается в разной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*), а также самой активности фермента.

В доступной литературе есть данные о влиянии полиморфизма гена *eNOS*, в том числе полиморфного маркера *T786C*, на риск развития глаукомы. При этом учитывалось влияние сопутствующей патологии, формы глаукомы и ВГД [3, 4, 9, 13, 14]. Нашим коллективом авторов было проведено исследование, в котором изучалась ассоциация полиморфных маркеров в гене *eNOS* с риском развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у жителей Пермского края. Проанализированы данные 188 пациентов в возрасте от 39 до 89 лет с первичной глаукомой и возрастной катарактой (группа сравнения). Показано, что прогностическими маркерами ПОУГ являются генотип ТТ по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS*, повышающий вероятность развития заболевания, и аллель С (*T786C* гена *eNOS*), играющая, наоборот, протективную роль [15].

Однако данные о полиморфизме гена *eNOS* при различных стадиях ПОУГ в отечественной и зарубежной литературе не представлены.

**ЦЕЛЬ** работы — изучение ассоциации полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* при различных стадиях ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров в генах обследованы 90 пациентов (171 глаз) с ПОУГ в возрасте от 56 до 89 лет (в среднем 71 год), в том числе 17 пациентов с I стадией, 41 — со II и 32 — с III стадией. Пациентов с двусторонним процессом различных стадий относили в группу по худшему глазу с более продвинутой стадией ПОУГ. Все пациенты были жителями Пермского края, проходили лечение в глаукомном отделении Пермской краевой клинической больницы и давали добровольное согласие на участие в исследовании.

В качестве материала использовалась периферическая кровь пациентов, из которой с помощью набора «К-СОРБ» фирмы «Синтол» (Россия) выделяли ДНК, после чего проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов для опреде-

ления полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* фирмы «Синтол» (Россия).

**Статистическая обработка.** Для описания количественных переменных использовали среднее значение со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) и медиану с межквартильным размахом  $Me$  (1–3-й квартили). Распределение аллелей и генотипов по группам пациентов с различными стадиями ПОУГ описывалось с помощью процентных долей. Распределение долей генотипов проверялось с помощью критерия хи-квадрат, критерия Фишера. Результаты описаны с помощью отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для ОШ. При оценке результатов статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных — статистического пакета для социальных наук SPSS (Statistical Package for the Social Science).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа генотипирования полиморфизма *T786C* по гену *eNOS* у пациентов с I, II и III стадиями ПОУГ представлены в таблице.

Изучение полиморфного маркера rs2070744 в гене *eNOS* показало, что аллель Т значительно чаще встречается в группе со II стадией и реже — с III стадией ПОУГ (частота 0,16; 0,48; 0,36 соответственно;  $p < 0,05$ ). Аллель С при этом значительно чаще встречается в группе с III стадией и реже у пациентов с I и II стадиями ПОУГ.

Выявлены также статистически значимые различия в распределении генотипов: гомозигота ТТ ассоциирована с развитием II стадии ПОУГ (частота 0,19; 0,54; 0,27;  $p < 0,05$ ), гомозигота СС ассоциирована с развитием III стадии заболевания (частота 0,1; 0,1; 0,8;  $p < 0,05$ ). Гетерозиготный генотип (частота 0,11; 0,36 и 0,54;  $p < 0,05$ ), наоборот, значительно чаще встречался в контрольной выборке, играя протективную роль в развитии патологии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эндотелиальная NO-синтаза участвует в патогенезе глаукомного процесса. Частоты, с которыми аллельные варианты гена *eNOS* встречаются в различных группах населения, оценивались во многих исследованиях [5, 9, 13, 14, 16–19]. Так, Е. Kosior-Jarecka и соавт. [17] оценили влияние полиморфизмов гена *eNOS* на клиническое состояние пациентов с глаукомой нормального и высокого давления и показали, что полиморфизмы гена *eNOS G894T* и *T786C* появляются с одинаковой частотой у пациентов с глаукомой нормального давления и у больных с ПОУГ. В проведенном нами исследовании получена частота выявления аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *T786C* гена *eNOS* в зависимости от стадии ПОУГ. Выявлено, что наиболее часто встречаемые изменения в распределении генотипов и аллелей отмечены у пациентов со II и III стадиями заболевания.

Таким образом, аллель С *T786C* гена *eNOS*, ассоциированная с риском возникновения ПОУГ III стадии, у пациентов со II стадией играла протективную роль. Генотип ТТ по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS* ассоциирован с развитием ПОУГ II стадии. Генотип СС по полиморфному локусу *T786C* гена *eNOS* ассоциирован с развитием ПОУГ

**Таблица.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* по стадиям ПОУГ

**Table.** Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic marker *T786C* of the *eNOS* gene by stages of the POAG

Полиморфизм Polymorphism	Генотип Аллель Genotype Allele	Распределение пациентов с ПОУГ по стадиям Distribution of patients with POAG by stages			Статистическая значимость Statistical significance
		Стадия Stage			
		I	II	III	
<i>T786C</i>	TC	0,11	0,36	0,54	$p = 0,012$
	TT	0,19	0,54	0,27	$p = 0,009$
	CC	0,1	0,1	0,8	$p = 0,031$
	T	0,16	0,48	0,36	$p = 0,021$
	C	0,1	0,3	0,6	$p = 0,006$

III стадии. На основании полученных данных можно предположить, что на начальной (I) стадии ПОУГ не наблюдается какого-либо влияния полиморфизма *T786C* гена *eNOS*. Основные изменения касаются развитой (II) и далеко зашедшей (III) стадий заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые дана сравнительная оценка распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *T786C* в гене *eNOS* в зависимости от стадии ПОУГ. Важно отметить, что изучаемые группы пациентов были неоднородны по количественному составу (с I стадией глаукомы 15,5% пациентов, со II — 43,4%, с III — 41,1%), что диктует необходимость продолжения исследования с увеличением числа пациентов с I стадией ПОУГ, а также изучения тех же показателей при IV, терминальной стадии заболевания. В дальнейшем полученные данные могут использоваться как прогностические маркеры, ассоциированные с риском развития (либо с его отсутствием) той или иной стадии ПОУГ. Кроме того, полученные результаты смогут помочь врачу-офтальмологу выявить ранние изменения органа зрения и скорректировать тактику дальнейшего ведения пациента.

## Литература/References

1. Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, et al. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res.* 2021; 83: 100922. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100922
2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120 (10): 1268–79. doi:10.1001/archoph.120.10.1268
3. Jeoung JW, Kim DM, Oh S, et al. The relation between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and normal tension glaucoma. *Journal of glaucoma.* 2017; 26 (11): 1030–5. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000751
4. Magalhães da Silva T, Rocha AV, Lacchini R, et al. Association of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene with the risk of primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Gene.* 2012; 502 (2): 142–6. https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.04.047
5. Soto I, Howell GR. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2014; 4 (8): a017269. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017269
6. Khaled A, Kondkar A, Kakarla VC. An updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. *Internal journal of Molecular Sciences.* 2015; 16: 28886–911. doi: 10.3390/ijms161226135
7. Tsai T, Reinehr S, Maliha AM, et al. Immune mediated degeneration and possible protection in glaucoma. *Frontiers in neuroscience.* 2019; 13: 931. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00931
8. Shestopalov VI, Spurlock M, Gramlich OW, et al. Immune responses in the glaucomatous retina: Regulation and dynamics. *Cells.* 2021; 10 (8): 1973. https://doi.org/10.3390/cells10081973
9. Ayub H, Khan MI, Micheal S, et al. Association of eNOS and HSP70 gene polymorphisms with glaucoma in Pakistani cohorts. *Molecular Vision.* 2010; 16: 18–25. PMID: 20069064

10. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of optometry*. 2018; 11 (1): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2017.06.002>
11. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, et al. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *International ophthalmology*. 2019; 39 (1): 259–71. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0795-9>
12. Zukerman R, Harris A, Vercellin AV, et al. Molecular genetics of glaucoma: Subtype and ethnicity considerations. *Genes*. 2021; 12 (1): 55. <https://doi.org/10.3390/genes12010055>
13. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of optometry*. 2018; 11 (1): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2017.06.002>
14. Emam WA, Zidan HE, Abdulhalim BE, et al., Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an Egyptian cohort. *Molecular Vision*. 2014; 12 (20): 804–11. PMID: 24940036
15. Свитич О.А., Кинкулькина А.Р., Авагян А.С., Гаврилова Т.В. Роль полиморфизма гена eNOS в иммунопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99 (1): 54–62. [Svitich O.A., Kinkulkina A.R., Avagyan A.S., Gavrilova T.V. The role of eNOS gene polymorphisms in immunopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022; 99: 54–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-221>
16. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2010; 126 (3): 25–9. [Erichiev V.P., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Changes in some immunological parameters of lacrimal fluid during excessive scarring after antiglaucomatous operations in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2010; 126 (3): 25–9 (In Russ.)].
17. Kosior-Jarecka E, Łukasik U, Wróbel-Dudzińska D, et al. Risk factors for normal and high-tension glaucoma in Poland in connection with polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. *PLoS ONE*. 2016; 11 (1): e0147540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147540>
18. Iglesias AI, Springelkamp H, Ramdas WD, et al. Genes, pathways, and animal models in primary open-angle glaucoma. *Eye (London, England)*. 2015; 29 (10), 1285–98. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.160>
19. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И. и др. Сравнительный анализ полиморфизмов генов цитокинов IL1B (RS1143627), IL4 (RS2243250), IL6 (RS1800795), IL8 (RS4073), IL10 (RS1800896, RS1800872), IL17A (RS227593) и их комплексов у пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы относительно здоровых лиц европеоидного населения Западной Сибири. *Иммунология*. 2021; 42 (3): 211–21. [Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Konenkov V.I., et al. Comparative analysis of polymorphisms of cytokine genes IL1B (RS1143627), IL4 (RS2243250), IL6 (RS1800795), IL8 (RS4073), IL10 (RS1800896, RS1800872), IL17A (RS227593) and their complexes in patients with primary open-angle glaucoma in relatively healthy individuals of the Caucasian population of Western Siberia. *Immunology*. 2021; 42 (3): 211–21 (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-211-221

**Вклад авторов в работу:** Т.В. Гаврилова, О.А. Свитич — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; А.Р. Кинкулькина — интерпретации данных, написание статьи; А.С. Авагян — сбор данных.

**Authors' contribution:** T.V. Gavrilova, O.A. Svitich — concept and design of the study, writing of the article; A.R. Kinkulkina — data analysis and interpretation; A.S. Avagyan — data collection.

*Поступила: 12.01.2023. Переработана: 31.01.2023. Принята к печати: 02.02.2023*  
*Originally received: 12.01.2023. Final revision: 31.01.2023. Accepted: 02.02.2023*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермский край, Пермь, 614990, Россия

**Татьяна Валерьевна Гаврилова** — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0003-2071-9322

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, стр. 1, Москва, 105064, Россия

**Алия Ряшидовна Кинкулькина** — аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана<sup>1</sup>, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-4473-0577

**Асмик Самсоновна Авагян** — студент<sup>1</sup>, лаборант лаборатории молекулярной иммунологии<sup>2</sup>, ORCID 0000-0002-5642-7092

**Оксана Анатольевна Свитич** — член-корреспондент РАН, д-р мед. Наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана<sup>1</sup>, директор<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-1757-8389

**Для контактов:** Алия Ряшидовна Кинкулькина, [princes111@yandex.ru](mailto:princes111@yandex.ru)

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

**Tatyana V. Gavrilova** — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0003-2071-9322

<sup>1</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

<sup>2</sup> Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 5A, Bldg. 1, Malyy Kazennyj per., Moscow, 105064, Russia

**Aliya R. Kinkulkina** — PhD student of the department microbiology, virology and immunology, F. Erisman Institute of Public Health<sup>1</sup>, junior researcher of laboratories of molecular immunology<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-4473-0577

**Asmik S. Avagyan** — student<sup>1</sup>, laboratory assistant<sup>2</sup>, ORCID 0000-0002-5642-7092

**Oksana A. Svitich** — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor of the department of microbiology, virology and immunology, F. Erisman Institute of Public Health<sup>1</sup>, director<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-1757-8389

**For contacts:** Aliya R. Kinkulkina, [princes111@yandex.ru](mailto:princes111@yandex.ru)