

Научная статья

УДК 616-092.9

<https://elibrary.ru/NVSXGK>

---

---

## Исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей

Даниил Олегович Корнилов✉, Василий Михайлович Петров,  
Вероника Михайловна Симарзина, Михаил Андреевич Тряпицын,  
Данила Леонидович Зорников, Иван Иванович Гордиенко,  
Анастасия Евгеньевна Кознова, Ирина Евгеньевна Валамина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ danilovkornil@gmail.com

**Аннотация.** МикроРНК являются ингибиторами, подавляющими экспрессию конкретных генов. mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих, которая является ключевым регулятором молекулярных механизмов, связанных с ростом клеток, пролиферацией и выживанием в процессе онкогенеза. МикроРНК miR162a участвует в контроле экспрессии гена *mTOR*, влияя тем самым на активность одноименного белка. Есть данные о наличии у miR162a терапевтического потенциала в качестве средства патогенетической терапии опухолевых заболеваний. *Целью работы* стало провести исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей. *Материалы и методы.* Разработан фармакологический состав. Для исследования использовано 30 самцов аутбредных мышей ICR, разделенных на две опытные группы (I и II) и группу контроля. Раствор вводился мышам внутривентрально в терапевтических и сверхтерапевтических дозах группам (группы I и II соответственно) Через 14 дней после введения препарата в каждой группе у всех мышей осуществляли забор следующих органов: печени, почек, сердца, легких, семенников. Проведено их гистологическое исследование, а также морфометрическое — в почках и семенниках. Статистическую обработку данных выполняли с помощью R-4.4.1. *Результаты.* По общей выживаемости: LD50 достигнута не была. Существенных структурных изменений в экспериментальных группах при гистологическом исследовании не выявлено. Результаты морфометрии также подтверждают, что статистически зна-

---

© Корнилов Д. О., Петров В. М., Симарзина В. М., Тряпицын М. А., Зорников Д. Л., Гордиенко И. И., Кознова А. Е., Валамина И. Е., 2024

© Kornilov D. O., Petrov V. M., Simarzina V. M., Tryapitsyn M. A., Zornikov D. L., Gordienko I. I., Koznova A. E., Valamina I. E., 2024

чимых различий между экспериментальными и контрольной группами не выявлено. **Выводы.** Фармакологический состав на основе miR162a не оказал острого токсического действия на печень, почки, легкие, миокард и семенники.

**Ключевые слова:** микроРНК, остеосаркома, острая токсичность, лабораторные мыши, miR162a, липофектамин

**Для цитирования:** Исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей / Д. О. Корнилов, В. М. Петров, В. М. Симарзина [и др.] // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 25–36. EDN: <https://elibrary.ru/NVSXGK>.

Original article

---



---

## In Vivo Acute Toxicity Study of miR162a-Based Pharmacological Formulation in a Laboratory Mouse Model

Daniil O. Kornilov✉, Vasily M. Petrov, Veronika M. Simarzina, Mikhail A. Tryapitsyn, Danila L. Zornikov, Ivan I. Gordienko, Anastasia E. Koznova, Irina E. Valamina

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ [danilovkornil@gmail.com](mailto:danilovkornil@gmail.com)

**Abstract.** MicroRNAs are inhibitors that suppress the expression of specific genes. mTOR is a mammalian target of rapamycin, which is a key regulator of molecular mechanisms related to cell growth, proliferation and survival during oncogenesis. The microRNA miR162a is involved in the control of *mTOR* gene expression by affecting activity. There is evidence that miR162a has therapeutic potential as a tool for pathogenetic therapy of tumor diseases. *The aim of work* was to investigate the acute toxicity of the pharmacological formulation, based on microRNA miR162a in vivo in a laboratory mouse model. *Materials and methods.* A pharmacological formulation was developed. Thirty male ICR outbred mice divided into two experimental groups (I and II) and a control group were used for the study. The solution was administered to the mice intraperitoneally in therapeutic and suprathreshold doses to group I and II, respectively. In 14 days after the drug administration, the following organs were harvested from all mice in each group: liver, kidneys, heart, lungs, testes. Histological examination of the obtained organs was performed, morphometric study was carried out in kidneys and testes. Statistical processing of data was performed using R-4.4.1. *Results.* In terms of overall survival: LD50 was not reached. No significant structural changes were found in the experimental groups by histological examination. The morphometry results also confirm that no statistically significant differences were found between the experimental groups and the control group. *Conclusion.* The

miR162a-based pharmacological formulation had no acute toxic effects on liver, kidney, lung, myocardium and testes.

**Keywords:** microRNA, osteosarcoma, acute toxicity, laboratory mice, miR162a, lipofectamine

**For citation:** Kornilov DO, Petrov VM, Simarzina VM, Tryapitsyn MA, Zornikov DL, Gordienko II, et al. In vivo acute toxicity study of miR162a-based pharmacological formulation in a laboratory mouse model. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):25–36. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NVSXGK>.

## Введение

Малые рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) — это фундаментальные молекулы, играющие важную роль в регуляции генной экспрессии и контроле различных биологических процессов в организмах. МикроРНК являются короткими цепочками рибонуклеотидов, состоящими обычно из около 20–25 нуклеотидов. Одной из основных функций микроРНК является участие в процессе посттранскрипционной регуляции генов. Это означает, что они влияют на то, как информация, содержащаяся в генах, используется для синтеза белков. МикроРНК могут быть либо ингибиторами, подавляющими экспрессию конкретных генов, либо активаторами, стимулирующими их экспрессию [1].

Имеются данные, что микроРНК способны осуществлять нокдаун на уровне экзонов эволюционно консервативных генов. В частности, доказано, что молекула miR162a играет важную роль в регуляции генной экспрессии и функционирования клеток у медоносных пчел (*Apis mellifera*), отвечая за контроль работы определенных генов, влияя на различные процессы в организме насекомого. Так, miR162a подавляет экспрессию *amTOR* у пчелы (*mTOR* у человека), останавливая половое созревание [2].

mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих (*англ.* Mammalian Target of Rapamycin), которая является ключевым регулятором молекулярных механизмов, связанных с ростом клеток, пролиферацией и выживанием. Передача сигналов *mTOR* вовлечена в процесс старения и инициацию развития многих видов онкологических заболеваний [3].

Исследования показали, что miR162a участвует в контроле экспрессии гена *mTOR*, влияя на его уровень и активность. В частности, miR162a связывается с 3'-некодирующей областью матричной РНК *mTOR* и способствует ее разрушению или блокированию трансляции. Таким образом, miR162a действует как негативный регулятор *mTOR*, подавляя его экспрессию и активность [4]. Передача сигналов *mTOR* активируется в условиях нарушения регуляции пролиферации [5].

В предыдущих исследованиях обнаружено определенное влияние молекулы miR162a на образцы клеток остеосаркомы SAOS-2. Трансфекция вы-

шеописанной микроРНК приводила к статистически значимому снижению жизнеспособности опухолевых клеток (на 48 %) и mTOR-зависимой аутофагии по сравнению с контрольными образцами через 24, 48 и 72 ч. [6].

Полученные результаты свидетельствовали о наличии у микроРНК miR162a терапевтического потенциала в качестве средства патогенетической терапии злокачественных опухолевых заболеваний.

*Целью работы* стало провести исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей.

### **Материалы и методы**

#### *Разработка фармакологического состава*

Синтезирована антисмысловая микроРНК miR162a последовательности 5'UCGAUAAACCUCUGCAUCCAG3' с соответствующей ей комплементарной смысловой последовательностью 5'UGGAGGCAGCGGUUCAUCGAUC3' («ДНК-Синтез», Россия). Лиофилизированные последовательности микроРНК (antisense 106,8 мкг = 14 640 пмоль и sense 106,1 мкг = 15 520 пмоль) разводились в 1 мл стерильного PBS\* каждая. После по 0,5 мл содержимого каждой пробирки смешивались (концентрация микроРНК miR162a — 11 %) [7]. Готовый раствор для инъекций содержал 282 мкл вышеуказанного раствора смеси микроРНК, 30 мкл «Липофектамина RNAiMAX» (Invitrogen, США) и 4 688 мкл стерильного PBS с конечной концентрацией 0,6 % микроРНК [8].

#### *Лабораторные животные*

Для проведения эксперимента использовано 30 самцов аутбредных мышей ICR\*\*. Мыши содержались при температуре 22–23 °С, влажности воздуха до 60 % и стандартном световом дне, корм и вода заменялись регулярно. За состоянием животных следили ежедневно [9].

#### *Исследование острой токсичности*

Раствор лекарственного препарата с действующим веществом miR162a вводился мышам внутрибрюшинно трижды: в 1, 3 и 5 сутки эксперимента. Животные были разделены на три группы, каждая из которых состояла из 10 мышей: группа I — вводились терапевтические дозы препарата (0,05 мг/кг действующего вещества); группа II — вводились сверхтерапевтические дозы препарата (0,01 мг/кг действующего вещества); группа III — выбрана в качестве контрольной. Мышам последней в соответствующие сутки осуществлялось внутрибрюшинное введение стерильного физиологического раствора в эквивалентных количествах.

Через 14 дней после введения препарата животных выводили из эксперимента методом декапитации. У всех мышей проводили забор следующих органов: печени, почек, сердца, легких, семенников. Органы животных по-

\* PBS — фосфатно-буферный солевой раствор (*англ.* Phosphate-Buffered Saline).

\*\* ICR — Институт онкологических исследований (*англ.* Institute of Cancer Research).

мещали в 10%-й нейтральный формалин. Схема проведенного исследования представлена на рис. 1.

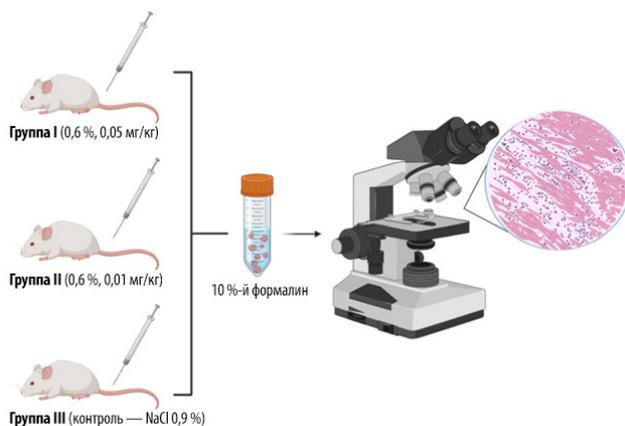


Рис. 1. Дизайн исследования

#### *Гистологическое исследование*

После фиксации в 10%-м формалине проводили вырезку материала, выполняли проводку органов и тканей по изопропиловым спиртам и заливку в парафин на приборе Microm EC 350 (Thermo Fisher Scientific, США). Для создания гистологических срезов использовали микротом RM 2245 (Leica, Германия). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, почки и семенники также окрашивали реактивом Шиффа. Изучение микропрепаратов проводили с помощью светового микроскопа Olympus SX41 (Япония) при  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Для объективизации выявленных изменений использовали морфометрию с помощью программного обеспечения cellSens Standard (Olympus, Япония). Для документирования морфологических изменений выполняли микрофотосъемку с помощью камеры, вмонтированной в микроскоп. Для объективизации результатов, полученных при обзорной световой микроскопии, проводили морфометрическое исследование в почках и семенниках в группах сравнения [10].

#### *Статистическая обработка*

Статистическую обработку данных проводили с помощью R-4.4.1. Нормальность распределения признаков проверяли тестом Шапиро — Уилка. В качестве меры центральной тенденции при описании переменных указывали медиану (*англ.* Median, Me), первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles,  $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Достоверность различий между количественными показателями оценивали  $U$ -тестом Манна — Уитни (тестом Уилкоксона для независимых выборок). Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По общей выживаемости: LD50 достигнута не была, все 20 животных из экспериментальных групп выжили.

При обзорной световой микроскопии в печени, почках, сердце, легких и семенниках — существенных структурных изменений при тестировании на острую токсичность препарата в экспериментальных группах не выявлено. Гистологическая структура указанных органов животных в группах I и II существенно не отличалась по сравнению с группой III (интактного контроля) (рис. 2).

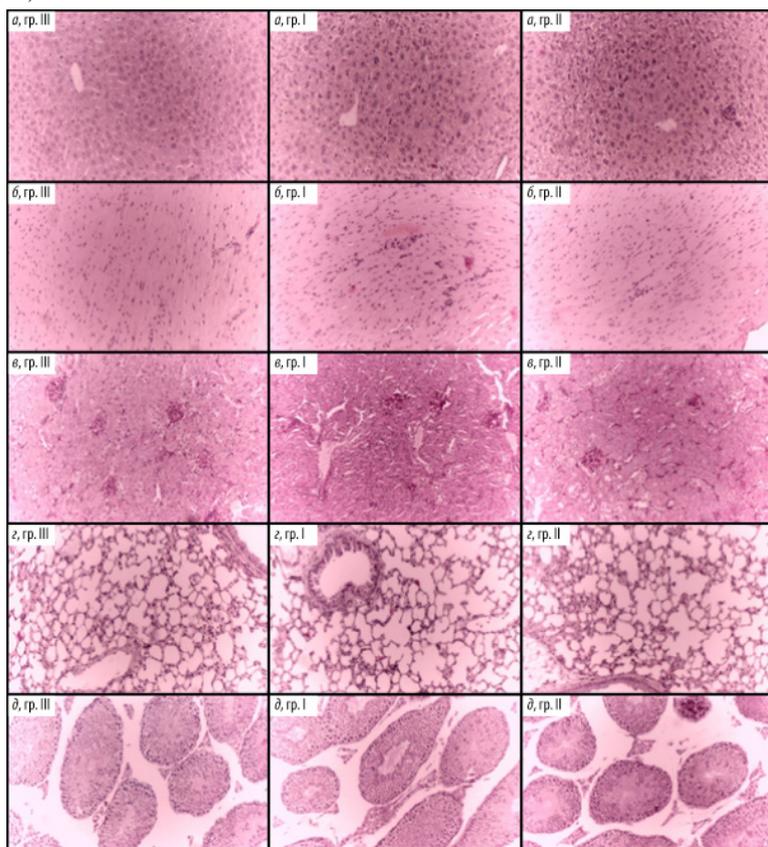


Рис. 2. Результаты гистологического исследования:

*а* — печень; *б* — сердце; *в* — почки; *г* — легкие; *д* — семенники

Результаты морфометрического исследования представлены на рис. 3. При морфометрическом исследовании медиана (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) диаметра нефронов составила 105 [98; 114], 110 [100; 121] и 101 [99; 115] нм для групп I, II и III соответственно. Медиана высоты эпителия канальцев составила 38 [35; 40], 39 [31; 41] и 36 [33; 38] нм для вышеперечисленных групп лабораторных жи-

вотных. Медиана высоты герминогенного эпителия, в свою очередь, составила 100 [90; 108], 95 [90; 101] и 92 [85; 116] нм. Результаты морфометрии структурных элементов в почечных нефронах и семенных канальцах семенников также подтверждают, что статически значимых различий между группами I и II и контрольной не выявлено ( $p > 0,05$ ).

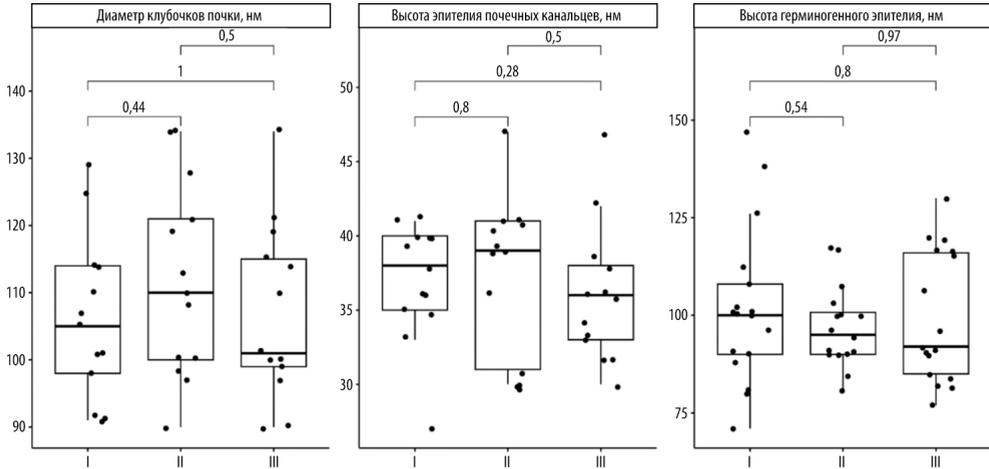


Рис. 3. Данные морфометрии почек и семенников

В миокарде мышей групп I и II в некоторых наблюдениях встречалась рыхлая лимфоцитарная инфильтрация, не приводящая к повреждению кардиомиоцитов, что позволило не считать ее проявлением миокардита. В печени мышей групп I и II в цитоплазме гепатоцитов в некоторых наблюдениях определялась вакуолизация цитоплазмы, но это также не имело системный характер, т. к. определялось не у всех животных.

### Обсуждение

Оценка острой токсичности — важный шаг в разработке противоопухолевого препарата. Существует немало примеров, когда исследуемые молекулы, обладающие высоким противоопухолевым потенциалом, характеризовались недопустимой токсичностью, что делало невозможным их применение в клинической практике [11, 12].

В отличие от указанных молекул препараты на основе малых интерферирующих РНК (*англ.* Small Interfering RNA, siRNA) и микроРНК привлекают все большее внимание благодаря своему таргетному действию, обеспечивающему широкое терапевтическое окно при сравнительно (с молекулами) низкой токсичности. Такой подход снижает риск неспецифических эффектов и системной токсичности, наблюдаемых при использовании многих традиционных химиотерапевтических препаратов [13]. Более того, механизм сай-

ленсинга и нокдауна целевых протоонкогенов может позволить разработать эффективные стратегии борьбы с онкологическими заболеваниями, потенциально обходя механизмы лекарственной устойчивости, наблюдаемые при традиционных методах лечения [14].

Ранее исследователями неоднократно изучались онкосупрессорные свойства различных нативных и синтетических микроРНК в отношении остеосаркомы. Так, например, miR-410, мишенью которой является ген *TRIM44*, подавляла пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, а при нокдауне гена *ZEB2* с помощью miR-101 отмечалось значимое ингибирование опухолевого роста [15, 16]. Однако ранее не предлагалось использовать микроРНК растительного происхождения.

Дальнейшие исследования необходимы для выяснения точного механизма действия miR162a и ее воздействия на различные клеточные процессы, связанные с *mTOR*. Понимание этой взаимосвязи может привести к разработке новых терапевтических подходов для лечения различных заболеваний, таких как рак и дегенеративные расстройства.

Предложенный нами фармакологический состав при наличии значимого противоопухолевого эффекта *in vitro* показал отличный профиль безопасности, что делает его многообещающим кандидатом для будущих исследований. Следует отметить, что для окончательной оценки возможности использования потенциального фармакологического состава в терапии онкологических заболеваний необходимы дополнительные исследования, включая долговременные исследования субхронической и хронической токсичности, а также испытания на лабораторных животных с искусственно воссозданным опухолевым процессом.

### **Выводы**

Фармакологический состав на основе miR162a (группа I — 0,6 %, 0,05 мг/кг; группа II — 0,6 %, 0,01 мг/кг) через 14 дней после внутрибрюшинного введения мышам не оказал острого токсического действия на печень, почки, легкие, миокард и семенники.

### **Список источников**

1. miRNAs as Biomarkers of Myocardial Infarction: Meta-Analysis / C. Cheng, Q. Wang, W. You [et al.] // PLoS One. 2014. Vol. 9, Iss. 2, Art. No. e88566. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088566>.
2. Plant microRNAs in Larval Food Regulate Honey Bee Caste Development / K. Zhu, M. Liu, Z. Fu [et al.] // PLoS Genetics. 2017. Vol. 13, Iss. 8, Art. No. e1006946. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006946>.
3. Saxton R. A., Sabatini D. M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // Cell. 2017. Vol. 168, Iss. 6. P. 960–976. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>.

4. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review // *Gerontology*. 2017. Vol. 84, Iss. 2. P. 127–134. DOI: <https://doi.org/10.1159/000484629>.
5. Schreiber K. H., Kennedy B. K. When Lamins Go Bad: Nuclear Structure and Disease // *Cell*. 2013. Vol. 152. P. 1365–1375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.015>.
6. Ингибирование опухолевого роста в клеточной культуре остеосаркомы с помощью микроРНК miR162a / Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, Д. О. Корнилов [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023. Т. 67, № 1. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.48-55>.
7. Advanced Transfection with Lipofectamine 2000 Reagent: Primary Neurons, siRNA, and High-Throughput Applications / B. Dalby, S. Cates, Adam Harris [et al.] // *Methods*. 2004. Vol. 33, Iss. 2. P. 95–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2003.11.023>.
8. InvivoFectamine™ 3.0 Reagent / Invitrogen. URL: <https://clck.ru/3DmJXM> (date of access: 12.03.2023).
9. Liver *Bid* Suppression for Treatment of Fibrosis Associated with Non-alcoholic Steatohepatitis / A. Eguchi, X. De Mollerat Du Jeu, C. D. Johnson [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64, Iss. 3. P. 699–707. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.002>.
10. Богданов Л. А., Шишкова Д. К., Кутихин А. Г. Сравнение различных видов прогрессивных гематоксилинов при окрашивании элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. Т. 39, № 6. С. 46–54. DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190606>.
11. The Synthesis and Application of Nano Doxorubicin-Indocyanine Green Matrix Metalloproteinase-Responsive Hydrogel in Chemophototherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / H.-H. Wang, Z.-G. Fu, W. Li [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 623–638. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S191069>.
12. TRAIL and Curcumin Codelivery Nanoparticles Enhance TRAIL-Induced Apoptosis Through Upregulation of Death Receptors / X. Yang, Z. Li, Q. Wu [et al.] // *Drug Delivery*. 2017. Vol. 24, Iss. 1. P. 1526–1536. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1384863>.
13. A Chrysin Derivative Suppresses Skin Cancer Growth by Inhibiting Cyclin-Dependent Kinases / H. Liu, K. Liu, Z. Huang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288, Iss. 36. P. 25924–25937. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.464669>.
14. Abstract B50: Per Oral Nanogel Conjugates of Activated Nucleoside Analogs are Effective in the Treatment of Drug-Resistant Tumors / T. H. Senanayake, G. Warren, S. K. Batra [et al.] // *Clinical Cancer Research*. 2012.

Vol. 18, Iss. 10, Suppl., Art. No. B50. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.MECHRES-B50>.

15. TRIM44, a Crucial Target of miR-410, Functions as a Potential Oncogene in Osteosarcoma / H. Wang, Z. L. Fang, G.-H. Zhang, X. Ma // *Oncotargets and Therapy*. 2018. Vol. 11. P. 3637–3647. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S163163>.
16. The Proliferation and Invasion of Osteosarcoma are Inhibited by miR-101 via Targeting ZEB2/H. Lin, X. Zheng, T. Lu [et al.] // *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39, Iss. 2, Art. No. BSR20181283. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181283>.

### Информация об авторах

**Даниил Олегович Корнилов**  — стажер-исследователь лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: [danilovkornil@gmail.com](mailto:danilovkornil@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-1247>.

**Василий Михайлович Петров** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: [petruha\\_w@mail.ru](mailto:petruha_w@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9761-0950>.

**Вероника Михайловна Симарзина** — стажер-исследователь лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: [simarzina.vm@gmail.com](mailto:simarzina.vm@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0855-2163>.

**Михаил Андреевич Тряпицын** — стажер-исследователь лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: [averson2016@yandex.ru](mailto:averson2016@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2647-8607>.

**Данила Леонидович Зорников** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: [zornikovdl@yandex.ru](mailto:zornikovdl@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>.

**Иван Иванович Гордиенко** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской хирургии, заведующий лабораторией новых биоэквива-

лентных и биорезорбируемых остеопластических материалов для травматологии и реконструктивной хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: ivan-gordienko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>.

**Анастасия Евгеньевна Кознова** — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: aisha12\_95@mail.ru.

**Ирина Евгеньевна Валамина** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гистологической лабораторией центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. Email: ivalamina@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287>.

#### Information about the authors

**Daniil O. Kornilov**  — Intern Researcher of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: danilovkornil@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-1247>.

**Vasily M. Petrov** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: petruha\_w@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9761-0950>.

**Veronika M. Simarzina** — Intern Researcher of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: simarzina.vm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0855-2163>.

**Mikhail A. Tryapitsyn** — Intern Researcher of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: averson2016@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2647-8607>.

**Danila L. Zornikov** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: zornikovdl@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>.

**Ivan I. Gordienko** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Head of the Laboratory of New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg,

Russia. E-mail: [ivan-gordienko@mail.ru](mailto:ivan-gordienko@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>.

**Anastasia E. Koznova** — Junior Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: [aisha12\\_95@mail.ru](mailto:aisha12_95@mail.ru).

**Irina E. Valamina** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Histological Laboratory of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: [ivalamina@mail.ru](mailto:ivalamina@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287>.