

doi 10.18699/vjgb-25-18

## База знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам мыши как модельного объекта биомедицинских исследований

О.А. Подколотная <sup>1</sup>, И.В. Чадаева <sup>1,2</sup>, С.В. Филонов<sup>1</sup>, Н.Л. Подколотный <sup>1,3</sup>, Д.А. Рассказов <sup>1</sup>, Н.Н. Твердохлеб<sup>1</sup>, К.А. Золотарева <sup>1</sup>, А.Г. Богомолов <sup>1,4</sup>, Е.Ю. Кондратюк <sup>1,5</sup>, Д.Ю. Ощепков <sup>1,2,4</sup>, М.П. Пономаренко <sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>5</sup> Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, р. п. Краснообск, Новосибирская область, Россия

 pon@bionet.nsc.ru

**Аннотация.** Фундаментальное понимание многих биологических процессов, происходящих в организме человека, стало возможным благодаря экспериментальным исследованиям на животных моделях. Основным стержнем современных биомедицинских исследований является использование мышинных моделей для изучения важных патофизиологических механизмов, оценки новых терапевтических подходов и принятия решений о переходе или отказе от новых кандидатов на препараты в доклинических испытаниях. Преимущество задействования мышей заключается в их небольших размерах, простых условиях содержания и относительно легкой генетической модификации. В настоящее время более 90 % грызунов, используемых для фармацевтических исследований, – мыши. В представленной работе создана пилотная версия базы знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам (ДЭГ) мыши как модельного объекта в биомедицинских исследованиях. Она представляет собой коллекцию опубликованных данных по экспрессии генов у мышей разных линий, предназначенных для изучения возрастных заболеваний: гипертонии, пародонтита, хрупкости кости, фиброза почки, ремоделирования гладких мышц, сердечной недостаточности, нарушения циркадного ритма. Пилотный выпуск базы знаний MiceDEGdb содержит 21 754 ДЭГ, представляющих 9769 уникальных генов *Mus musculus*, у которых изменяется уровень транскрипции в 25 экспериментах по технологии RNA-seq с использованием восьми тканей (десна, кость, почка, правый желудочек сердца, дуга аорты, гиппокамп, скелетная мышца и матка) в шести генетических линиях мышей, C57BL/6J, Ren1cCre|ZsGreen, B6.129S7(Cg)-Polgtm1Prol/J, BPN/3J, BPH/2J и Kunming, в качестве моделей восьми заболеваний человека согласно 10 оригинальным статьям. Новшеством MiceDEGdb в сравнении с другими базами данных о ДЭГ мышей является курируемая аннотация отклонений ДЭГ мыши от соответствующей нормы с помощью независимых биомедицинских публикаций о сопоставленных изменениях экспрессии гомологичных генов человека у пациентов с теми или иными заболеваниями относительно условно здоровых добровольцев. В пилотном выпуске MiceDEGdb документировано 85 092 таких аннотаций для 318 генов человека при 895 заболеваниях согласно 912 научным статьям, цитируемым с помощью их идентификаторов PubMed ID. Информационное содержание MiceDEGdb может быть интересным для генетиков, молекулярных биологов, биоинформатиков, клиницистов, фармацевтов и генетических консультантов по персонализированной медицине. База знаний MiceDEGdb находится в свободном доступе по гиперссылке: <https://www.sysbio.ru/MiceDEGdb>.

**Ключевые слова:** база знаний; ДЭГ; мышь, *Mus musculus*; мышинные модели заболеваний; возрастные расстройства; инфекционные заболевания; циркадный ритм; RNA-seq.

**Для цитирования:** Подколотная О.А., Чадаева И.В., Филонов С.В., Подколотный Н.Л., Рассказов Д.А., Твердохлеб Н.Н., Золотарева К.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Ощепков Д.Ю., Пономаренко М.П. База знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам мыши как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1):153-161. doi 10.18699/vjgb-25-18

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке бюджетных проектов FWNR-2022-0020 и FWNM-2025-0005.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Биоинформатика» за предоставление вычислительных ресурсов.

## MiceDEGdb: a knowledge base on differentially expressed mouse genes as a model object in biomedical research

О.А. Podkolodnaya <sup>1</sup>, I.V. Chadaeva <sup>1,2</sup>, S.V. Filonov<sup>1</sup>, N.L. Podkolodnyy <sup>1,3</sup>, D.A. Rasskazov <sup>1</sup>, N.N. Tverdokhlebl<sup>1</sup>, K.A. Zolotareva <sup>1</sup>, A.G. Bogomolov <sup>1,4</sup>, E.Yu. Kondratyuk <sup>1,5</sup>, D.Yu. Oshchepkov <sup>1,2,4</sup>, M.P. Ponomarenko <sup>1,2</sup> 


<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Kurchatov Genomic Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup> Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

 pon@bionet.nsc.ru

© Подколотная О.А., Чадаева И.В., Филонов С.В., Подколотный Н.Л., Рассказов Д.А., Твердохлеб Н.Н., Золотарева К.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Ощепков Д.Ю., Пономаренко М.П., 2025

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

**Abstract.** The fundamental understanding of many biological processes that unfold in a human body has become possible due to experimental studies on animal models. The backbone of modern biomedical research is the use of mouse models for studying important pathophysiological mechanisms, assessing new therapeutic approaches and making decisions on acceptance or rejection of new candidate medicines in preclinical trials. The use of mice is advantageous because they have small size, are easy to keep and to genetically modify. Mice make up more than 90 % of the rodents used for pharmaceutical research. We present the pilot version of MiceDEGdb, a knowledge base on the genes that are differentially expressed in the mouse used as a model object in biomedical research. MiceDEGdb is a collection of published data on gene expression in mouse strains used for studying age-related diseases, such as hypertension, periodontal disease, bone fragility, renal fibrosis, smooth muscle remodeling, heart failure and circadian rhythm disorder. The pilot release of MiceDEGdb contains 21,754 DEGs representing 9,769 unique *Mus musculus* genes the transcription levels whereof were found as being changed in 25 RNA-seq experiments involving eight tissues – gum, bone, kidney, right ventricle, aortic arch, hippocampus, skeletal muscle and uterus – in six genetic mouse strains (C57BL/6J, Ren1cCre|ZsGreen, B6.129S7(Cg)-Polgtm1Pro|J, BPN/3J, BPH/2J and Kunming) used as models of eight human diseases – all these data were based on information in 10 original articles. MiceDEGdb is novel in that it features a curated annotation of changes in the expression levels of mouse DEGs using independent biomedical publications about same-direction changes in the expression levels of human homologs in patients with one disease or the other. In its pilot release, MiceDEGdb documented 85,092 such annotations for 318 human genes in 895 diseases, as suggest to 912 scientific articles referenced by their PubMed ID. The information contained in MiceDEGdb may be of interest to geneticists, molecular biologists, bioinformatics scientists, clinicians, pharmacologists and genetic advisors in personalized medicine. MiceDEGdb is freely available at <https://www.sysbio.ru/MiceDEGdb>.

**Key words:** knowledge base; DEG; mouse *Mus musculus*; mouse models of disease; age frustration; infectious diseases; circadian rhythm; RNA-seq.

**For citation:** Podkolodnaya O.A., Chadaeva I.V., Filonov S.V., Podkolodnyy N.L., Rasskazov D.A., Tverdokhle N.N., Zolotareva K.A., Bogomolov A.G., Kondratyuk E.Yu., Oshchepkov D.Yu., Ponomarenko M.P. MiceDEGdb: a knowledge base on differentially expressed mouse genes as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(1):153-161. doi 10.18699/vjgb-25-18

## Введение

Использование животных – неотъемлемая особенность биомедицинских исследований при изучении биологических процессов (Lukacs et al., 1996), патогенеза заболеваний (Conti et al., 2006) и терапевтических вмешательств (Chuang et al., 2002), а также в оценке безопасности, токсичности и канцерогенности кандидатов в медикаментозные препараты (Segalat, 2007). При этом степень адекватности модели заболеваний с использованием животных определяется согласно строгим критериям соответствия между исследуемыми состояниями этих животных и симптомами пациентов с изучаемым заболеванием (Gryksa et al., 2023). Интерпретация наблюдений в рамках модели заболеваний человека с использованием животных требует не только знания изучаемых процессов и патофизиологии, но и распознавания спонтанных, фоновых и сочетанных состояний, которые могут повлиять на результаты исследования или исказить их (White et al., 2016).

В настоящее время более 90 % фармацевтических исследований проводится именно на лабораторных линиях мышей (Vandamme, 2014). При этом низкая стоимость содержания мышей по сравнению, например, с приматами, и способность давать потомство каждые два месяца определяют популярность этого объекта для исследований (Girard et al., 2009).

Хотя модели животных продолжают играть большую роль в оценке эффективности и безопасности новых вмешательств в лечении рака, их применению часто препятствуют генетические, молекулярные и физиологические ограничения. Несмотря на успешное доклиническое тестирование, 85 % первых этапов клинических испытаний новых препаратов терпят неудачу: из тех, которые доходят до III фазы, только половина в конечном итоге получает лицензию для клинического применения. Использование

мышей в качестве модельных организмов для биомедицинских исследований принято считать перспективным из-за близкого генетического и физиологического сходства с человеком (Swindell et al., 2012), а также ввиду относительной легкости манипуляций их геномом (Monteiro et al., 2023). Последнее преимущество становится более актуальным по мере развития экспериментальных методов геномного редактирования (Bruter et al., 2024).

Исследовательские работы все чаще переходят на платформу «гуманизированной мыши», которая позволяет изучать механизмы физиологических процессов (Yong et al., 2018) и является необходимой для понимания патогенеза инфекционных (Yajima et al., 2008; Frias-Staheli et al., 2014; Amaladoss et al., 2015; Keng et al., 2016), аутоиммунных (Zayoud et al., 2013; Viehmann Milam et al., 2014; Gunawan et al., 2017) и онкологических заболеваний (Chuprin et al., 2023; Liu L. et al., 2024), а также для разработок противораковой терапии (Petrova et al., 2022). В ряде случаев, например в исследованиях микробиома, более корректно использование диких, а не лабораторных мышей, у которых продолжительная искусственная селекция на способность размножаться при клеточном содержании и диете *ad libitum* может исказить результаты исследования (Hild et al., 2021).

Наконец, в постгеномную эру наук о жизни все большую ценность приобретают так называемые Большие Данные (Big Data) по дифференциальной экспрессии генов (ДЭГ) в определенных тканях мыши при патологиях в сравнении с нормой, многомерность которых требует их систематизации, анализа и поиска закономерностей биоинформатическими методами (Liu B. et al., 2024). Важнейшими для постгеномных медицины и фармакологии становятся два источника информации: 1) клинические данные о пациентах в сравнении с условно здоровыми

добровольцами и 2) экспериментальные данные о животных в качестве моделей заболеваний человека (Krause et al., 2023), что требует создания информационно-вычислительных ресурсов, интегрирующих данные из этих источников в одно целое.

В предыдущей работе мы создали свободно доступную базу знаний RatDEGdb (Чадаева и др., 2023) по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. В качестве следующего шага в естественном развитии этой серии информационных ресурсов целью настоящей работы стало создание аналогичной базы знаний MiceDEGdb по ДЭГ мышей различных линий, созданных в ряде научных организаций и используемых как биомедицинские модели. MiceDEGdb является свободно доступной (<https://www.sysbio.ru/MiceDEGdb>).

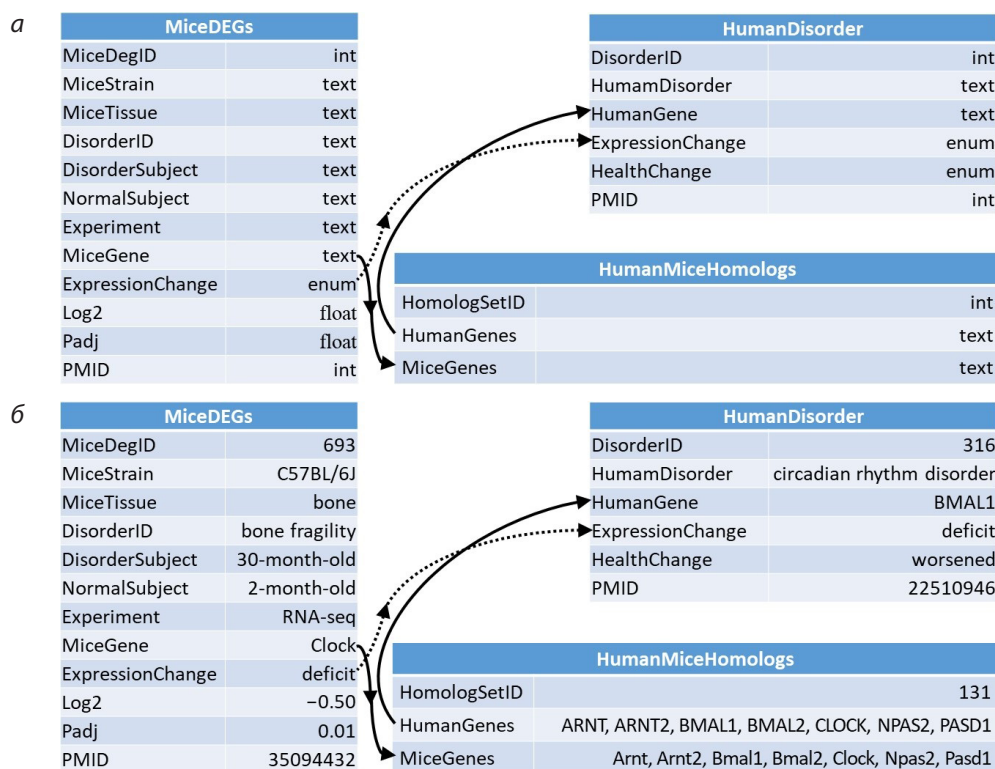
## Материалы и методы

**Поиск в базе данных PubMed дифференциально экспрессирующихся генов мыши.** Экспериментально идентифицированные дифференциально экспрессирующиеся гены нескольких лабораторных линий мышей, используе-

мых в качестве биомедицинских моделей заболеваний, брали в том виде, как их опубликовали авторы оригинальных статей, которые мы нашли с помощью текстового запроса [“mice” “RNA-seq” “disease”] в базе данных PubMed (Lu, 2011).

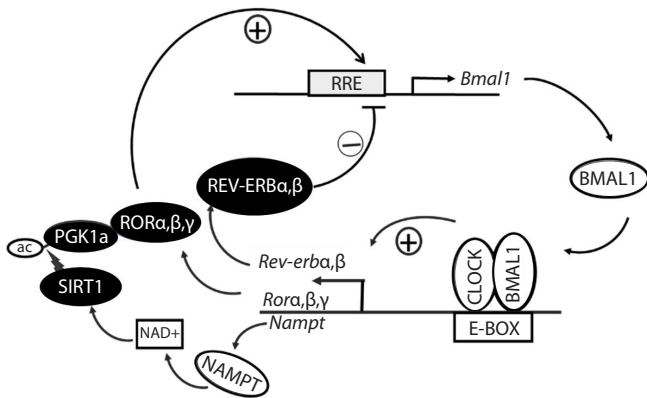
**База знаний MiceDEGdb.** Созданная в рамках настоящей работы база знаний MiceDEGdb включает три таблицы (см. схему данных на рис. 1). Найденная в соответствии с описанным в предыдущем подразделе информация о ДЭГ мыши была представлена в виде реляционной таблицы. Затем из нашей базы данных Human\_SNP\_TATAdb (Филонов и др., 2023) заимствовали реляционную таблицу HumanDisorder, которая охарактеризована на рис. 1 (внизу справа).

Далее мы связали между собой две реляционные таблицы, MiceDEGs и HumanDisorder, с помощью уникальной реляционной таблицы HumanMiceHomolog базы знаний MiceDEGdb, составленной на основе данных раздела “Paralogs” свободно доступной базы данных GeneCards (Stelzer et al., 2016). Наконец, с использованием свободно доступной системы управления базами данных с открытым исходным кодом MariaDB 10.2.12 (MariaDB



**Рис. 1.** База знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам мыши в качестве модельного объекта для биомедицинских исследований заболеваний человека.

*а* – структурная схема; *б* – примеры записей. Обозначения: MiceDEGs, HumanDisorder и HumanMiceHomologs – три уникальные реляционные таблицы базы знаний MiceDEGdb. В таблицах: левая колонка представляет наименования полей, такие как «ген мыши», «линия мыши», «ткань», «заболевание» и «идентификатор PMID статьи как первоисточника экспериментальных данных», которые были найдены в реферативной системе PubMed (Lu, 2011); правая колонка – типы данных, такие как целое число (int), вещественное число (float), бинарный индикатор (enum) или строка символов (text). Стрелками показаны реляционные ссылки (сплошные стрелки) между экспериментальными данными о ДЭГ мыши в качестве биомедицинской модели определенного заболевания человека, с одной стороны, и, с другой стороны, сопоставленными изменениями экспрессии (пунктирные стрелки) гомологичных ДЭГ человека, по которым пациенты с теми или иными заболеваниями отличаются от условно здоровых добровольцев, согласно оригинальным статьям, найденным в PubMed (Lu, 2011) и цитируемым по их PMID.



**Рис. 2.** Генная сеть влияния деацетилазы SIRT1 на активацию транскрипции гена *Bmal1* и ингибирование функции комплекса CLOCK/BMAL1.

Представлена осцилляторная петля усиления экспрессии *Bmal1* и мишень транскрипционного фактора CLOCK/BMAL1, учет которой является отличительной конструктивной особенностью математической модели возрастных изменений функционирования ядра циркадного осциллятора (Подколотный и др., 2016), используемой в этой работе.

Corp AB, Финляндия) мы преобразовали MiceDEGs, HumanMiceHomolog, HumanDisorder и связи между ними, показанные стрелками на рис. 1), в базу знаний MiceDEGdb. Она является свободно доступной (<https://www.sysbio.ru/MiceDEGdb>).

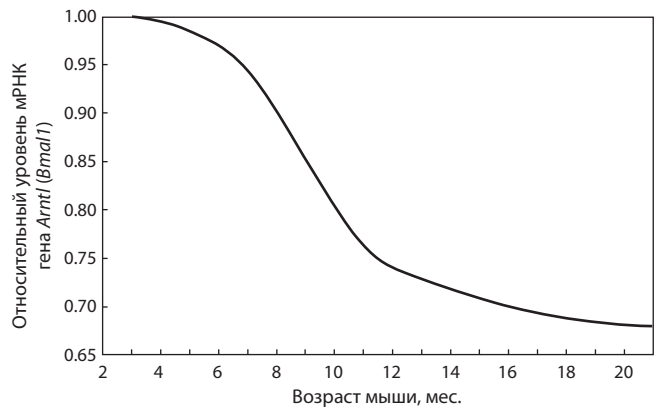
**Модель оценки влияния нарушений циркадного ритма на здоровье человека.** В настоящей работе оценивали возрастные изменения уровней экспрессии генов ядра циркадного осциллятора млекопитающих с использованием ранее созданной нами математической модели, детальное описание которой вместе с результатами ее верификации можно найти в нашей статье (Подколотный и др., 2016). Отличительной особенностью этой модели является учет взаимодействия ядра циркадного осциллятора с системой NAD<sup>+</sup>/SIRT1 благодаря следующим модулям: 1) путь усиления деградации PER2 после его деацетилирования ферментом SIRT1; 2) генная сеть влияния деацетилазы Sirt1 на транскрипцию гена *Bmal1* мыши и ингибирования функции CLOCK/BMAL1, ассоциированной с E-BOX через деацетилирование гистонов, которая представлена на рис. 2; 3) путь влияния Sirt1 на скорость освобождения комплекса CLOCK/BMAL1 от E-BOX; 4) путь NAMPT/NAD<sup>+</sup>/SIRT1 путь.

В нашей модели механизм регуляции транскрипции гена *Nampt* определяется наличием трех E-BOX в его промоторе аналогично механизму регуляции генов *Per1*, *Per2* и *Cry1* в общепризнанной модели ядра циркадного осциллятора (Kim, Forger, 2012).

## Результаты

### ДЭГ мыши в качестве биомедицинских моделей возрастных заболеваний

На рис. 3 представлены результаты *in silico* изменения концентрации мРНК гена *Bmal1* мыши с возрастом согласно математической модели (Подколотный и др., 2016) – уровень снижается с увеличением возраста мыши.



**Рис. 3.** Результаты *in silico* изменения концентрации мРНК гена *Bmal1* мыши с возрастом, согласно математической модели (Подколотный и др., 2016): уровень снижается с увеличением возраста мыши.

Для верификации результатов моделирования *in silico* возрастных изменений ядра циркадного осциллятора в базе данных PubMed было найдено 10 оригинальных статей, которые приведены в таблице. Они представляли результаты 25 экспериментов RNA-seq с использованием восьми органов (десна, кость, почка, правый желудочек сердца, дуга аорты, гиппокамп, скелетная мышца и матка) в шести генетических линиях мышей, C57BL/6J, Ren1cCre|ZsGreen, B6.129S7(Cg)-Polgtm1Prol/J, BPN/3J, BPH/2J и Kunming, в качестве моделей восьми возрастных заболеваний человека, включая гипертонию, фиброз почки, пародонтит, хрупкость кости, сердечную недостаточность, ремоделирование гладких мышц, нарушение циркадного ритма и возрастные заболевания. Суммарное количество ДЭГ мыши составило 21 754, представлено 9769 уникальных генов из числа 22 283 аннотированных белок-кодирующих генов в референсном геноме GRCm38.p6 эталонной лабораторной мыши *Mus musculus* линии C57BL/6J (Sarsani et al., 2019), как показано в последней строке таблицы.

### База знаний MiceDEGdb

На рис. 4 проиллюстрирована работа с базой знаний MiceDEGdb на примере гена *Clock* мыши, пониженная экспрессия которого была идентифицирована в статье (Кауа et al., 2022) у самцов мыши в возрасте 30 мес., которые характеризовались хрупкостью костей в сравнении со здоровыми молодыми самцами мыши в возрасте 2 месяца.

Как можно видеть на этом рисунке, пониженную экспрессию гомологичного гена *CLOCK* человека наблюдали у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Giebfried, Lorentz, 2023), нарушениями циркадного ритма (Oishi et al., 2005; Roybal et al., 2007), обструктивной болезнью легких и клеточным старением (Li L. et al., 2022), которые соответствуют возрастным расстройствам (Jasenik et al., 2019; Li Z. et al., 2021; Neba Ambe et al., 2022; Siniscalchi et al., 2024).

Кроме того, на рис. 4 (справа) можно видеть осуществленную в этой работе аннотацию рассматриваемого эксперимента с возрастным ростом ломкости костей



Характеристика ДЭГ мыши как модельных животных в биомедицине, выявленных с использованием технологии RNA-seq и документированных в базе знаний MiceDEGdb, созданной в этой работе

№	Линия	Ткань	Синдром	Модель	Норма	$N_{\text{DEG}}$	Литературный источник
1	C57BL/6J	Десна	Пародонтит	Больные мыши	Здоровые мыши	43	Chen Z. et al., 2023
2	C57BL/6J	Кость	Хрупкость	30 мес.	2 мес.	3725	Kaya et al., 2022
3	C57BL/6J	Кость	Хрупкость	23 мес.	2 мес.	1151	
4	C57BL/6J	Кость	Хрупкость	11 мес.	2 мес.	1011	
5	RC ZG	Почка	Фиброз	27 мес., ♀♂	2 мес.	43	Wang et al., 2018
6	RC ZG	Почка	Фиброз	27 мес., ♀	2 мес.	100	
7	RC ZG	Почка	Фиброз	27 мес., ♂	2 мес.	349	
8	C57BL/6J	Почка	Старение	24 мес., ♂	3 мес.	599	Li J. et al., 2022
9	PolGMut	ПЖС	СН	PolG:D257A, ♀	C57BL/6J, ♀	402	Gorr et al., 2022
10	C57BL/6J	ГМДА	Старение	26 мес., ♂♂	6 мес., ♂♂	23	Kiss et al., 2022
11	C57BL/6J	Гиппокамп	НЦР	Биоритм 8:8, ♀	Норма 12:12, ♀	158	Fang et al., 2021
12	C57BL/6J	Мышца	Старение	20 нед., WT, 60 %	20 нед., WT, al	1178	Myers et al., 2021
13	C57BL/6J	Мышца	Старение	80 нед., WT, 60 %	80 нед., WT, al	747	
14	C57BL/6J	Мышца	Старение	20 нед., KO, 60 %	20 нед., KO, al	2323	
15	C57BL/6J	Мышца	Старение	20 нед., KI, 60 %	20 нед., KI, al	1919	
16	C57BL/6J	Мышца	Старение	80 нед., KO, 60 %	20 нед., KO, al	721	
17	C57BL/6J	Мышца	Старение	80 нед., KI, 60 %	20 нед., KI, al	2641	
18	C57BL/6J	Мышца	Старение	80 нед., KO, al	80 нед., WT, al	1976	
19	C57BL/6J	Мышца	Старение	80 нед., WT, al	80 нед., KI, al	445	
20	C57BL/6J	Мышца	Старение	20 нед., KO, al	20 нед., WT, al	1152	
21	C57BL/6J	Мышца	Старение	20 нед., WT, al	20 нед., KI, al	135	
22	VRN/2J	Почка	Гипертония	VRN/2J, гипертония	VRN/3J, норма	883	Puig et al., 2010
23	Kunming	Матка	Токсоплазмоз	Инфекция, до беременности	Без инфекции	10	Zhou et al., 2020
24	Kunming	Матка	Токсоплазмоз	Инфекция, до имплантации плода	Без инфекции	10	
25	Kunming	Матка	Токсоплазмоз	Инфекция, после имплантации плода	Без инфекции	10	
Σ	6 линий	8 тканей	8 болезней	25 моделей	17 моделей	21 754	10 статей

Примечание. Линии мыши: RC|ZG – Ren1сCre|ZsGreen; PolGMut – B6.129S7(Cg)-Polgtm1Prol/J. Пол: ♀, самки; ♂, самцы; ♂♂, парабионты (хирургически объединенные кровеносные системы). Ткани: ПЖС – правый желудочек сердца; ГМДА – гладкие мышцы дуги аорты. Заболевания: СН – сердечная недостаточность; НЦР – нарушение циркадного ритма; WT – дикий тип; KO – нокаут по гену *Sirt1*; KI – усиление (knock-in) по гену *Sirt1*; al – питание без ограничений *ad libitum*.

мышы одновременно со снижением уровня экспрессии гена *Clock* мышы (Kaya et al., 2022) в терминах снижения экспрессии гена *BMAL1* человека, паралогичного гену *Clock* мышы согласно базе данных GeneCards (Stelzer et al., 2016), при следующих возрастных расстройствах человека: рак (Elshazley et al., 2012), нарушение циркадного ритма и болезнь Паркинсона (Ding et al., 2011), в качестве верификации наших прогнозов *in silico*, представленных на рис. 3.

Пилотный выпуск MiceDEGdb содержит 85092 таких аннотаций для 318 генов человека, изменения экспрессии которых имеют клинические проявления при 895 заболеваниях, согласно 912 оригинальным статьям, цитируе-

мым с использованием их идентификаторов PubMed ID. Информационное содержание MiceDEGdb может быть интересным для генетиков, молекулярных биологов, биоинформатиков, клиницистов, фармацевтов и генетических консультантов по персонализированной медицине.

MiceDEGdb является свободно доступной URL=<https://www.sysbio.ru/MiceDEGdb>.

### Обсуждение

В качестве иллюстрации практического применения созданной в этой работе базы знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам мышы как модельного объекта биомедицинских исследований рас-

Mouse Gene	Mouse strain	Disorder	Pathogenic expression change	PMID	Human gene-homolog	Gene expression change	Feature	Health sign	PMID
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	CLOCK	deficit	circadian rhythm disorder	worsened	15950223
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	BMAL1	deficit	circadian rhythm disorder	worsened	21658431
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	CLOCK	deficit	obstructive pulmonary disease	worsened	36419003
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	BMAL1	deficit	Parkinson's disease	worsened	21658431
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	CLOCK	deficit	circadian rhythm disorder	worsened	17379666
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	BMAL1	deficit	circadian rhythm disorder	worsened	22510946
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	CLOCK	deficit	inflammatory bowel diseases	worsened	37218867
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	BMAL1	deficit	cancer	worsened	22510946
Clock	C57BL/6	age-related bone fragility	deficit	35094432	CLOCK	deficit	cellular senescence	worsened	36419003

**Рис. 4.** Пример использования созданной в этой работе базы знаний MiceDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам мыши как модельного объекта биомедицинских исследований для верификации результатов моделирования *in silico* в сравнении с независимыми экспериментальными данными.

смотрены ДЭГ, связанные с развитием хрупкости костей в процессе старения, полученные на мышах линии C57BL/6 в различных возрастных категориях, от 2 до 23 и 30 мес. (Кауа et al., 2022).

Мы обратили внимание на показатели дифференциальной экспрессии генов *Clock* и *Bmal1*, кодирующих субъединицы транскрипционного фактора CLOCK/BMAL1, одного из центральных элементов циркадного осциллятора млекопитающих, поскольку известно, что система циркадных часов участвует в регуляции состояния костной ткани (Swanson et al., 2018). Мыши с нокаутом гена *Clock* демонстрируют снижение плотности кости (Yuan et al., 2017). У мышей с нокаутом гена *Bmal1* отмечают уменьшение костной массы и ее плотности (Chen G. et al., 2020; Кікуо, 2024). Белок Bmal1 регулирует дифференцировку остеокластов и резорбцию костей прямым и опосредованным путем (Chen G. et al., 2020).

Уровни дифференциальной экспрессии генов *Clock* и *Bmal1* мышей C57BL/6 старших возрастных групп были существенно ниже, по сравнению с группой молодых животных (Кауа et al., 2022), как это показано на рис. 4 с помощью PubMed ID = 35 094 432. Известно, что старение сопровождается нарушением функционирования цир-

кадной системы, которая координирует практически все процессы, протекающие в живых организмах, в том числе и моделирование и ремоделирование костной ткани. Об этом же свидетельствуют результаты, полученные нами путем математического моделирования, продемонстрировавшие, в частности, что некоторые параметры циркадного ритма и уровень экспрессии элементов циркадного осциллятора существенно изменяются с возрастом (Подколовный и др., 2016).

Мы осуществили поиск публикаций, представленных в базе PubMed, об однонаправленных с полученными у мышей изменениями экспрессии генов *Clock* и *Bmal1* у пациентов с различными патологиями по сравнению со здоровыми людьми. Отметим, что снижение экспрессии этих генов, описанное в публикациях, характерно для возрастных патологий человека, таких как рак, воспаление, нейродегенеративные заболевания, диабет, нарушения циркадного ритма, и состояний клеточного старения (см. рис. 4). Представленный пример использования базы знаний MiceDEGdb для анализа вариантов ДЭГ, связанных с развитием хрупкости костей в процессе старения, показал, что интерпретация ДЭГ с привлечением дополнительной информации, полученной из научных публикаций, а также

результатов математических моделирования, дает возможность наблюдать достаточно согласованную картину возрастных изменений.

Наконец, разработка базы знаний MiceDEGdb по мыши как модели заболеваний человека является естественным шагом на пути к развитию семейства баз данных по ДЭГ животных для биомедицины и фармацевтики, начиная с созданной нами ранее базы данных RatDEGdb (Чадаева и др., 2023) по получаемым в ИЦиГ СО РАН уникальным линиям НИСАГ (ISIAH) и OXYS крысы, которые представляют собой селекционные генетические модели повышенного артериального давления у людей и преждевременного старения соответственно, а также связанных с ними заболеваний.

### Закключение

База знаний MiceDEGdb предоставляет коллекцию экспериментальных данных и набор инструментов для интерактивного анализа в рамках проведения геномных исследований мыши в качестве модельного объекта биомедицинских исследований.

Существующие медицинские базы данных фокусируются исследования на геноме человека (Sun et al., 2022), что может быть обогащено предложенной базой знаний MiceDEGdb о мыши как наиболее часто используемом лабораторном животном для биомедицинских и фармацевтических исследований.

В дальнейшем мы планируем продолжить добавлять новые данные по экспрессии генов мыши, прежде всего, получаемых в ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). Текущий интерфейс к базе знаний MiceDEGdb (см. рис. 4) планируется совершенствовать по мере выявления, накопления и систематизации типовых поисковых запросов пользователей.

### Список литературы / References

Подколотный Н.Л., Твердохлеб Н.Н., Подколотная О.А. Математическая модель циркадного осциллятора млекопитающих: взаимодействие с системой NAD<sup>+</sup>/SIRT1 и возрастные изменения экспрессии генов циркадного осциллятора. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(6):848-856. doi 10.18699/VJ16.201  
[Podkolodnyy N.L., Tverdokhlebl N.N., Podkolodnaya O.A. Computational model for mammalian circadian oscillator: interacting with NAD<sup>+</sup>/SIRT1 pathway and age-related changes in gene expression of circadian oscillator. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2016;20(6):848-856. doi 10.18699/VJ16.201]

Филонов С.В., Подколотный Н.Л., Подколотная О.А., Твердохлеб Н.Н., Пономаренко П.М., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Пономаренко М.П. Human\_SNP\_TATAdb – база данных о SNP, статистически достоверно изменяющих сродство TATA-связывающего белка к промоторам генов человека: полногеномный анализ и варианты использования. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):728-736. doi 10.18699/VJGB-23-85  
[Filonov S.V., Podkolodnyy N.L., Podkolodnaya O.A., Tverdokhlebl N.N., Ponomarenko P.M., Rasskazov D.A., Bogomolov A.G., Ponomarenko M.P. Human\_SNP\_TATAdb: a database of SNPs that statistically significantly change the affinity of the TATA-binding protein to human gene promoters: genome-wide analysis and use cases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(7):728-736. doi 10.18699/VJGB-23-85]

Чадаева И.В., Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколотный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):794-806. doi 10.18699/VJGB-23-92  
[Chadaeva I.V., Filonov S.V., Zolotareva K.A., Khandaev B.M., Ershov N.I., Podkolodnyy N.L., Kozhemyakina R.V., Rasskazov D.A., Bogomolov A.G., Kondratyuk E.Yu., Klimova N.V., Shikhevich S.G., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Redina O.E., Kozhevnikova O.S., Stefanova N.A., Kolosova N.G., Markel A.L., Ponomarenko M.P., Oshchepkov D.Yu. RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(7):794-806. doi 10.18699/VJGB-23-92]

Amaladoss A., Chen Q., Liu M., Dummler S.K., Dao M., Suresh S., Chen J., Preiser P.R. *De novo* generated human red blood cells in humanized mice support *Plasmodium falciparum* infection. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129825. doi 10.1371/journal.pone.0129825

Bruter A.V., Varlamova E.A., Okulova Y.D., Tatarskiy V.V., Silaeva Y.Y., Filatov M.A. Genetically modified mice as a tool for the study of human diseases. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):135. doi 10.1007/s11033-023-09066-0

Chen G., Tang Q., Yu S., Xie Y., Sun J., Li S., Chen L. The biological function of BMAL1 in skeleton development and disorders. *Life Sci*. 2020;253:117636. doi 10.1016/j.lfs.2020.117636

Chen Z., Huang Z., Zhao X., Zhou Y., Zhang P., Li Y. Transcriptome analysis of differentially expressed genes involved in the inflammatory status of gingiva in aged mice. *Oral Dis*. 2023;29(4):1757-1769. doi 10.1111/odi.14222

Chuang D.M., Chen R.W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord*. 2002;4(2):129-136. doi 10.1034/j.1399-5618.2002.01179.x

Chuprin J., Buettner H., Seedhom M.O., Greiner D.L., Keck J.G., Ishikawa F., Shultz L.D., Brehm M.A. Humanized mouse models for immuno-oncology research. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(3):192-206. doi 10.1038/s41571-022-00721-2

Conti L., Reitano E., Cattaneo E. Neural stem cell systems: diversities and properties after transplantation in animal models of diseases. *Brain Pathol*. 2006;16(2):143-154. doi 10.1111/j.1750-3639.2006.00009.x

Ding H., Liu S., Yuan Y., Lin Q., Chan P., Cai Y. Decreased expression of *Bmal2* in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2011;499(3):186-188. doi 10.1016/j.neulet.2011.05.058

Elshazley M., Sato M., Hase T., Yamashita R., Yoshida K., Toyokuni S., Ishiguro F., Osada H., Sekido Y., Yokoi K., Usami N., Shames D.S., Kondo M., Gazdar A.F., Minna J.D., Hasegawa Y. The circadian clock gene *BMAL1* is a novel therapeutic target for malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2820-2831. doi 10.1002/ijc.27598

Fang K., Liu D., Pathak S.S., Yang B., Li J., Karthikeyan R., Chao O.Y., Yang Y.M., Jin V.X., Cao R. Disruption of circadian rhythms by ambient light during neurodevelopment leads to autistic-like molecular and behavioral alterations in adult mice. *Cells*. 2021;10(12):3314. doi 10.3390/cells10123314

Frias-Staheli N., Dorner M., Marukian S., Billerbeck E., Labitt R.N., Rice C.M., Ploss A. Utility of humanized BLT mice for analysis of dengue virus infection and antiviral drug testing. *J Virol*. 2014;88(4):2205-2218. doi 10.1128/JVI.03085-13

Giebfried J., Lorentz A. Relationship between the biological clock and inflammatory bowel disease. *Clocks Sleep*. 2023;5(2):260-275. doi 10.3390/clockssleep5020021



- Girard C.A., Wunderlich F.T., Shimomura K., Collins S., Kaizik S., Proks P., Abdulkader F., Clark A., Ball V., Zubcevic L., Bentley L., Clark R., Church C., Hugill A., Galvanovskis J., Cox R., Rorsman P., Bruning J.C., Ashcroft F.M. Expression of an activating mutation in the gene encoding the K<sub>ATP</sub> channel subunit Kir6.2 in mouse pancreatic beta cells recapitulates neonatal diabetes. *J Clin Invest.* 2009;119(1):80-90. doi 10.1172/jci35772
- Gorr M.W., Francois A., Marcho L.M., Saldana T., McGrail E., Sun N., Stratton M.S. Molecular signature of cardiac remodeling associated with Polymerase Gamma mutation. *Life Sci.* 2022;298:120469. doi 10.1016/j.lfs.2022.120469
- Gryksa K., Schmidtner A.K., Masis-Calvo M., Rodriguez-Villagra O.A., Havasi A., Wirobski G., Maloumy R., Jagle H., Bosch O.J., Slatery D.A., Neumann I.D. Selective breeding of rats for high (HAB) and low (LAB) anxiety-related behaviour: A unique model for comorbid depression and social dysfunctions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;152:105292. doi 10.1016/j.neubiorev.2023.105292
- Gunawan M., Her Z., Liu M., Tan S.Y., Chan X.Y., Tan W.W.S., Dharmaraaja S., Fan Y., Ong C.B., Loh E., Chang K.T.E., Tan T.C., Chan J.K.Y., Chen Q. A novel human systemic lupus erythematosus model in humanised mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):16642. doi 10.1038/s41598-017-16999-7
- Hild B., Dreier M.S., Oh J.H., McCulloch J.A., Badger J.H., Guo J., Thefaine C.E., Umarova R., Hall K.D., Gavrilo O., Rosshart S.P., Trinchieri G., Rehmann B. Neonatal exposure to a wild-derived microbiome protects mice against diet-induced obesity. *Nat Metab.* 2021;3(8):1042-1057. doi 10.1038/s42255-021-00439-y
- Jacenic D., Cygankiewicz A.I., Mokrowiecka A., Malecka-Panas E., Fichna J., Krajewska W.M. Sex- and age-related estrogen signaling alteration in inflammatory bowel diseases: modulatory role of estrogen receptors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3175. doi 10.3390/ijms20133175
- Kaya S., Schurman C.A., Dole N.S., Evans D.S., Alliston T. Prioritization of genes relevant to bone fragility through the unbiased integration of aging mouse bone transcriptomics and human GWAS analyses. *J Bone Miner Res.* 2022;37(4):804-817. doi 10.1002/jbmr.4516
- Keng C.T., Sze C.W., Zheng D., Zheng Z., Yong K.S., Tan S.Q., Ong J.J., Tan S.Y., Loh E., Upadya M.H., Kuick C.H., Hotta H., Lim S.G., Tan T.C., Chang K.T., Hong W., Chen J., Tan Y.J., Chen Q. Characterisation of liver pathogenesis, human immune responses and drug testing in a humanised mouse model of HCV infection. *Gut.* 2016;65(10):1744-1753. doi 10.1136/gutjnl-2014-307856
- Kikyo N. Circadian regulation of bone remodeling. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4717. doi 10.3390/ijms25094717
- Kim J.K., Forger D.B. A mechanism for robust circadian timekeeping via stoichiometric balance. *Mol Syst Biol.* 2012;8:630. doi 10.1038/msb.2012.62
- Kiss T., Nyul-Toth A., Gulej R., Tarantini S., Csipo T., Mukli P., Ungvari A., Balasubramanian P., Yabluchanskiy A., Benyo Z., Conley S.M., Wren J.D., Garman L., Huffman D.M., Csiszar A., Ungvari Z. Old blood from heterochronic parabionts accelerates vascular aging in young mice: transcriptomic signature of pathologic smooth muscle remodeling. *GeroScience.* 2022;44(2):953-981. doi 10.1007/s11357-022-00519-1
- Krause C., Suwada K., Blomme E.A.G., Kowalkowski K., Liguori M.J., Mahalingaiah P.K., Mittelstadt S., Peterson R., Rendino L., Vo A., Van Vleet T.R. Preclinical species gene expression database: development and meta-analysis. *Front Genet.* 2023;13:1078050. doi 10.3389/fgene.2022.1078050
- Li J., Gao F., Wei L., Chen L., Qu N., Zeng L., Luo Y., Huang X., Jiang H. Predict the role of lncRNA in kidney aging based on RNA sequencing. *BMC Genomics.* 2022;23(1):254. doi 10.1186/s12864-022-08479-8
- Li L., Zhang M., Zhao C., Cheng Y., Liu C., Shi M. Circadian clock gene Clock-Bmal1 regulates cellular senescence in Chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):435. doi 10.1186/s12890-022-02237-y
- Li Z., Zhang Z., Ren Y., Wang Y., Fang J., Yue H., Ma S., Guan F. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology.* 2021;22(2):165-187. doi 10.1007/s10522-021-09910-5
- Liu B., Cui D., Liu J., Shi J.S. Transcriptome analysis of the aged SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease reveals novel molecular targets of formononetin protection. *Front Pharmacol.* 2024;15:1440515. doi 10.3389/fphar.2024.1440515
- Liu L., van Schaik T.A., Chen K.S., Rossignoli F., Borges P., Vrbanac V., Wakimoto H., Shah K. Establishment and immune phenotyping of patient-derived glioblastoma models in humanized mice. *Front Immunol.* 2024;14:1324618. doi 10.3389/fimmu.2023.1324618
- Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford).* 2011;2011:baq036. doi 10.1093/database/baq036
- Lukacs N.W., Strieter R.M., Standiford T.J., Kunkel S.L. Characterization of chemokine function in animal models of diseases. *Methods.* 1996;10(1):158-165. doi 10.1006/meth.1996.0090
- Monteiro C.J., Heery D.M., Whitchurch J.B. Modern approaches to mouse genome editing using the CRISPR-Cas toolbox and their applications in functional genomics and translational research. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1429:13-40. doi 10.1007/978-3-031-33325-5\_2
- Myers M.J., Shaik F., Shaik F., Alway S.E., Mohamed J.S. Skeletal muscle gene expression profile in response to caloric restriction and aging: a role for Sirt1. *Genes (Basel).* 2021;12(5):691. doi 10.3390/genes12050691
- Neba Ambe G.N.N., Breda C., Bhambra A.S., Arroo R.R.J. Effect of the citrus flavone nobiletin on circadian rhythms and metabolic syndrome. *Molecules.* 2022;27(22):7727. doi 10.3390/molecules27227727
- Oishi K., Ohkura N., Amagai N., Ishida N. Involvement of circadian clock gene *Clock* in diabetes-induced circadian augmentation of plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) expression in the mouse heart. *FEBS Lett.* 2005;579(17):3555-3559. doi 10.1016/j.febslet.2005.05.027
- Petrova D.D., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Ritter G.S., Ruzanova V.S., Efremov Y.R., Potter E.A., Kirikovich S.S., Levites E.V., Taranov O.S., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kolchanov N.A., Bogachev S.S. The new general biological property of stem-like tumor cells. Part II: surface molecules, which belongs to distinctive groups with particular functions, form a unique pattern characteristic of a certain type of tumor stem-like cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15800. doi 10.3390/ijms232415800
- Puig O., Wang I.M., Cheng P., Zhou P., Roy S., Cully D., Peters M., Benita Y., Thompson J., Cai T.Q. Transcriptome profiling and network analysis of genetically hypertensive mice identifies potential pharmacological targets of hypertension. *Physiol Genomics.* 2010;42A(1):24-32. doi 10.1152/physiolgenomics.00010.2010
- Roybal K., Theobald D., Graham A., DiNieri J.A., Russo S.J., Krishnan V., Chakravarty S., Peevey J., Ohrlein N., Birnbaum S., Vitaterna M.H., Orsulak P., Takahashi J.S., Nestler E.J., Carlezon W.A. Jr., McClung C.A. Mania-like behavior induced by disruption of *CLOCK*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(15):6406-6411. doi 10.1073/pnas.0609625104
- Sarsani V.K., Raghupathy N., Fiddes I.T., Armstrong J., Thibaud-Nissen F., Zinder O., Bolisetty M., Howe K., Hinerfeld D., Ruan X., Rowe L., Barter M., Ananda G., Paten B., Weinstock G.M., Churchill G.A., Wiles M.V., Schneider V.A., Srivastava A., Reinholdt L.G. The genome of C57BL/6J "Eve", the mother of the laboratory mouse genome reference strain. *G3 (Bethesda).* 2019;9(6):1795-1805. doi 10.1534/g3.119.400071
- Segalat L. Invertebrate animal models of diseases as screening tools in drug discovery. *ACS Chem Biol.* 2007;2(4):231-236. doi 10.1021/cb700009m
- Siniscalchi C., Nouvenne A., Cerundolo N., Meschi T., Ticinesi A.; on behalf of the Parma Post-Graduate Specialization School in Emergency-Urgency Medicine Interest Group on Thoracic Ultrasound.



- Diaphragm ultrasound in different clinical scenarios: a review with a focus on older patients. *Geriatrics (Basel)*. 2024;9(3):70. doi 10.3390/geriatrics9030070
- Stelzer G., Rosen N., Plaschkes I., Zimmerman S., Twik M., Fishilevich S., Stein T.I., Nudel R., Lieder I., Mazor Y., Kaplan S., Dahan D., Warshawsky D., Guan-Golan Y., Kohn A., Rappaport N., Safran M., Lancet D. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2016;54:1.30.1-1.30.33. doi 10.1002/cpbi.5
- Sun S., Wang Y., Maslov A.Y., Dong X., Vijg J. SomaMutDB: a database of somatic mutations in normal human tissues. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D1100-D1108. doi 10.1093/nar/gkab914
- Swanson C.M., Kohrt W.M., Buxton O.M., Everson C.A., Wright K.P. Jr., Orwoll E.S., Shea S.A. The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism*. 2018;84:28-43. doi 10.1016/j.metabol.2017.12.002
- Swindell W.R., Johnston A., Sun L., Xing X., Fisher G.J., Bulyk M.L., Elder J.T., Gudjonsson J.E. Meta-profiles of gene expression during aging: limited similarities between mouse and human and an unexpectedly decreased inflammatory signature. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33204. doi 10.1371/journal.pone.0033204
- Vandamme T.F. Use of rodents as models of human diseases. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(1):2-9. doi 10.4103/0975-7406.124301
- Viehmann Milam A.A., Maher S.E., Gibson J.A., Lebastchi J., Wen L., Ruddle N.H., Herold K.C., Bothwell A.L. A humanized mouse model of autoimmune insulinitis. *Diabetes*. 2014;63(5):1712-1724. doi 10.2337/db13-1141
- Wang Y., Eng D.G., Pippin J.W., Gharib S.A., McClelland A., Gross K.W., Shankland S.J. Sex differences in transcriptomic profiles in aged kidney cells of renin lineage. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):606-621. doi 10.18632/aging.101416
- White P.L., Wiederhold N.P., Loeffler J., Najvar L.K., Melchers W., Herrera M., Bretagne S., Wickes B., Kirkpatrick W.R., Barnes R.A., Donnelly J.P., Patterson T.F. Comparison of nonculture blood-based tests for diagnosing invasive aspergillosis in an animal model. *J Clin Microbiol*. 2016;54(4):960-966. doi 10.1128/jcm.03233-15
- Yajima M., Imadome K., Nakagawa A., Watanabe S., Terashima K., Nakamura H., Ito M., Shimizu N., Honda M., Yamamoto N., Fujiwara S. A new humanized mouse model of Epstein-Barr virus infection that reproduces persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses. *J Infect Dis*. 2008;198(5):673-682. doi 10.1086/590502
- Yong K.S.M., Her Z., Chen Q. Humanized mice as unique tools for human-specific studies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(4): 245-266. doi 10.1007/s00005-018-0506-x
- Yuan G., Hua B., Yang Y., Xu L., Cai T., Sun N., Yan Z., Lu C., Qian R. The circadian gene *Clock* regulates bone formation via PDIA3. *J Bone Miner Res*. 2017;32(4):861-871. doi 10.1002/jbmr.3046
- Zayoud M., El Malki K., Frauenknecht K., Trinschek B., Kloos L., Karram K., Wanke F., Georgescu J., Hartwig U.F., Sommer C., Jonuleit H., Waisman A., Kurschus F.C. Subclinical CNS inflammation as response to a myelin antigen in humanized mice. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013; 8(4):1037-1047. doi 10.1007/s11481-013-9466-4
- Zhou X., Zhang X.X., Mahmmod Y.S., Hernandez J.A., Li G.F., Huang W.Y., Wang Y.P., Zheng Y.X., Li X.M., Yuan Z.G. A transcriptome analysis: various reasons of adverse pregnancy outcomes caused by acute *Toxoplasma gondii* infection. *Front Physiol*. 2020; 11:115. doi 10.3389/fphys.2020.00115

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 13.11.2024. После доработки 09.12.2024. Принята к публикации 16.12.2024.