

# Полиморфизм гена *UBE2E2* и риск развития сахарного диабета 2 типа

Казакова Е.В., Wu Y., Chen M., Wang T., Sun L., Qiao H.

Харбинский медицинский университет, г. Харбин, пров. Хэйлунцзян, Китай

В последние годы убиквитин-протеасомный путь стал рассматриваться в качестве ключевого механизма белкового обмена. Ученые установили, что данный механизм играет важную роль в синтезе инсулина, имеет огромное значение для  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и связан с возникновением инсулино-зависимых заболеваний, наиболее значимым из которых является сахарный диабет 2 типа (СД2), а также такими метаболическими заболеваниями, как ожирение и атеросклероз. Ген *UBE2E2* кодирует убиквитин-связанный белок E2E2, который играет важную роль в синтезе и секреции инсулина. Ген *UBE2E2* экспрессируется в поджелудочной железе, печени, жировой ткани и в инсулин-секретирующих клетках. Согласно ряду исследований, однонуклеотидные полиморфизмы гена *UBE2E2* (rs6780569, rs7612463, rs9812056) связаны с повышенным риском развития СД2 у жителей Японии, Кореи и Китая. Интерес ученых к гену *UBE2E2* обусловлен недавними результатами исследований, свидетельствующими о его взаимосвязи с различными заболеваниями.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; *UBE2E2*; однонуклеотидный полиморфизм; генетическая предрасположенность

## Polymorphism of gene *UBE2E2* and the risk of developing T2DM

Kazakova E.V., Wu Y., Chen M., Wang T., Sun L., Qiao H.

Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China

College of International Education (Harbin Medical University), Harbin, Heilongjiang, China.

During the past years, the ubiquitin-proteasome pathway has emerged as crucial machinery for protein turnover. It has been identified as an important factor for insulin synthesis. It plays a critical role inside the  $\beta$ -cell and naturally has been linked with various insulin-related diseases, most notably T2DM, but also with other metabolic diseases and symptoms such as obesity and atherosclerotic plaque. *UBE2E2* gene encodes an ubiquitin-conjugating enzyme E2E2, which plays an important role in the synthesis and secretion of insulin. *UBE2E2* is a protein that is expressed in pancreas, liver and adipose tissue, as well as in an insulin-secreting cell line. Some studies have indicated that SNPs on *UBE2E2* (rs6780569, rs7612463, rs9812056) were associated with the risk of T2DM in Japanese, Korean and Chinese populations. *UBE2E2* gene is beginning to draw interest from researchers due to its newly discovered relations with various diseases.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; *UBE2E2*; single nucleotide polymorphism; genetic predisposition

DOI: 10.14341/DM2015346-50

В последнее время сахарный диабет 2 типа (СД2) приобретает все большую медицинскую и социальную значимость [1]. Высокие смертность и нетрудоспособность среди больных СД2 сделали это заболевание приоритетной проблемой здравоохранения всех стран мира.

Согласно статистическим данным, в 2011 г. в мире насчитывалось 366 млн больных СД2, при этом к 2030 г. прогнозируется рост числа больных до 552 млн [2]. Данное заболевание является причиной 4,6 млн ежегодных смертей в мире, что составляет 8,2% от общей смертности (International Diabetes Federation, 2011 г.).

Хотя механизм развития СД2 досконально не изучен, многие исследования свидетельствуют о том, что это генетическое заболевание, и его возникновение связано не только с влиянием факторов окружающей среды [3].

Общеизвестно, что отягощенный семейный анамнез — основной фактор риска развития СД2. В кли-

нической практике часто встречаются больные СД2 с отягощенной наследственностью. При наличии СД2 у одного из родителей риск развития данного заболевания на протяжении всей жизни у потомка составляет около 30–40%, у обоих родителей — 70% [4, 5, 6]. Более того, риск возникновения СД2 у лица, брат или сестра которого больны данным заболеванием, возрастает в 2–4 раза по сравнению с нормальной популяцией [7]. Полученные данные способствовали проведению большого количества исследований для выявления генетических факторов риска СД2.

На данный момент преимущественно с помощью полногеномного исследования (GWAS — genome-wide association study) выявлено более 75 генов предрасположенности к СД2 [8, 9]. Большинство первичных исследований данного рода было проведено среди европейцев. Тем не менее, недавно начали появляться исследования риска развития СД2 среди японцев, корейцев и китайцев. Взаимосвязь между риском развития сахарного диабета

и локусом гена *UBE2E2* была впервые выявлена в полно-геномном исследовании населения Японии.

## Убиквитин

В последние годы убиквитин-протеасомный путь стал рассматриваться в качестве ключевого механизма белкового обмена. Данный путь участвует в регуляции различных клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, передача сигналов, регуляция транскрипции и ответ на воздействие стрессовых факторов [10, 11].

Убиквитин – небольшой белок, связывающийся ковалентными связями с другими клеточными белками, что вызывает их деградацию протеасомами [12, 13]. Убиквитинирование считается посттрансляционной модификацией белка, как и фосфорилирование [14, 15]. Процесс убиквитинирования включает в себя последовательное участие трех типов белков: убиквитин-активирующего белка (E1), убиквитин-конъюгирующего белка, или белка-переносчика убиквитина (UCB или E2) и убиквитинпротеинлигазы (E3) [16].

Недавние исследования показали, что ингибирование активности протеасом может опосредованно снижать синтез инсулина [12] (Рис.1).

Убиквитин-протеасомная система регулирует мембранные каналы, например активные каналы прямого тока и К-АТФ-азные каналы (I), а также участвует в регуляции транскрипции проинсулина (II), однако эти механизмы досконально не изучены [13]. Более того, убиквитин-протеасомная система входит в состав системы белковой деградации в эндоплазматическом ретикулуле (система ERAD) (III) и разрушает белки неправильной структуры. Убиквитин-протеасомная система также снижает содержание амилоида в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, который обычно накапливается в островковом аппарате поджелудочной железы у пациентов с СД2 и является следствием депонирования островкового амилоидного полипептида (IV) [14, 15].

Ученые установили, что в панкреатических  $\beta$ -клетках мышей, характеризующихся патологией секреции инсулина, отмечается снижение активности ряда генов убиквитин-протеасомной системы. Эти данные позволяют предположить, что дефекты данной системы способны нарушать секрецию инсулина [16].

Ген *UBE2E2* экспрессируется в поджелудочной железе, печени, жировой ткани и в инсулин-секретирующих клетках [9, 17].

Ген *UBE2E2* кодирует убиквитин-конъюгирующий белок E2E, который играет важную роль в синтезе и се-

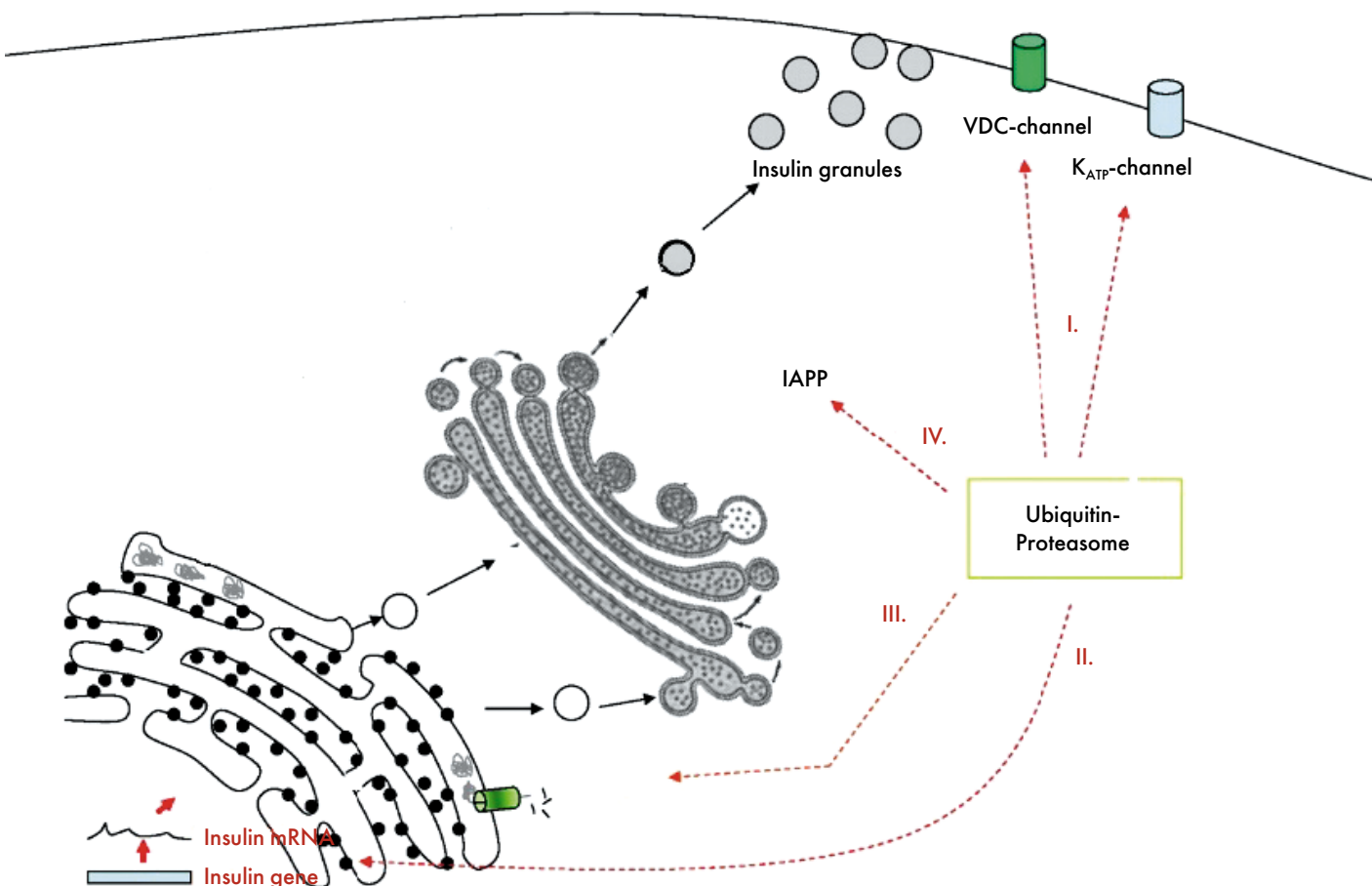


Рис. 1. Роль убиквитин-протеасомной системы в функционировании  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Insulin mRNA – инсулиновая мРНК; Insuline gene – ген инсулина; ERAD – белковая деградация в эндоплазматическом ретикулуле; Ubiquitin-Proteasome – убиквитин-протеасомы; IAPP – островковый амилоидный полипептид; Insulin granules – гранулы инсулина; VDC-channel – потенциал-зависимый кальциевый канал;  $K_{ATP}$ -channel – К<sup>+</sup>-АТФ-азный канал

Таблица 1

Варианты сплайсинга гена *UBE2E2*

| Название   | Идентификационный номер транскрипта | Пары нуклеотидных оснований | Белок  | Биотип                            | Кодирующая последовательность по системе CCDS | Последовательность по базе RefSeq | Маркер                                                                                     |
|------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| UBE2E2-001 | ENST00000396703                     | 2748                        | 201 aa | Кодирующий белок                  | CCDS2637                                      | NM_152653 NP_689866               | Уровень поддержки транскрипта (TSL):1 GENCODE основной                                     |
| UBE2E2-003 | ENST00000425792                     | 1248                        | 201 aa | Кодирующий белок                  | CCDS2637                                      | -                                 | Уровень поддержки транскрипта (TSL):2 GENCODE основной                                     |
| UBE2E2-004 | ENST00000452894                     | 665                         | 164 aa | Кодирующий белок                  | -                                             | -                                 | Кодирующая последовательность CDS 3' незавершенная. Уровень поддержки транскрипта (TSL): 3 |
| UBE2E2-201 | ENST00000613545                     | 282                         | 94 aa  | Кодирующий белок                  | -                                             | -                                 | Уровень поддержки транскрипта (TSL):5' GENCODE основной                                    |
| UBE2E2-002 | ENST00000335798                     | 1330                        | 92 aa  | Нонсенс-опосредованная деградация | -                                             | -                                 | Уровень поддержки транскрипта (TSL):1                                                      |
| UBE2E2-005 | ENST00000427371                     | 579                         | 89 aa  | Нонсенс-опосредованная деградация | -                                             | -                                 | Уровень поддержки транскрипта (TSL):3                                                      |

Таблица 2

Экзоны и интроны гена *UBE2E2*

| №.                         | Экзон / Интрон  | Начало     | Конец      | Пусковая фаза | Завершающая фаза | Длина   |
|----------------------------|-----------------|------------|------------|---------------|------------------|---------|
| 5' – обратная транскрипция |                 |            |            |               |                  |         |
| 1                          | ENSE00001525976 | 23,203,293 | 23,203,464 | -             | -                | 172     |
|                            | Интрон 1-2      | 23,203,465 | 23,208,691 |               |                  | 5,227   |
| 2                          | ENSE00001525974 | 23,208,692 | 23,208,875 | -             | 2                | 184     |
|                            | Интрон 2-3      | 23,208,876 | 23,217,261 |               |                  | 8,386   |
| 3                          | ENSE00001648562 | 23,217,262 | 23,217,312 | 2             | 2                | 51      |
|                            | Интрон 3-4      | 23,217,313 | 23,499,607 |               |                  | 282,295 |
| 4                          | ENSE00001730682 | 23,499,608 | 23,499,740 | 2             | 0                | 133     |
|                            | Интрон 4-5      | 23,499,741 | 23,532,553 |               |                  | 32,813  |
| 5                          | ENSE00003670823 | 23,532,554 | 23,532,701 | 0             | 1                | 148     |
|                            | Интрон 5-6      | 23,532,702 | 23,589,733 |               |                  | 57,032  |
| 6                          | ENSE00001525971 | 23,589,734 | 23,591,793 | 1             | -                | 2,060   |
| 3' – прямая транскрипция   |                 |            |            |               |                  |         |

креции инсулина. С помощью убиквитин-протеасомной системы происходит выявление белковых субстратов и последующее каталитическое разрушение белков. Данная система осуществляет контроль над качеством белков, транскрипцией генов и функционированием клеток [11].

Функции гена *UBE2E2* в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы стали изучаться лишь недавно. Вероятно, что многие функции  $\beta$ -клеток находятся в тесной взаимосвязи с убиквитин-протеасомной системой.

### Строение гена *UBE2E2*

Kimura и соавт. (1997 г.) из В-клеток человека выделили ранее неизвестный человеческий белок E2 (*UBE2E2*)

с уникальной N-терминальной последовательностью. Исследования с применением флуоресцентной гибридизации *in situ* показали, что ген, ответственный за синтез данного белка, локализуется на хромосоме 3p24.2 [18].

Согласно современным данным, ген *UBE2E2* имеет следующую локализацию – хромосома 3: 23,203,020–23,591,793. Ген *UBE2E2* (*Homo sapiens*) характеризуется

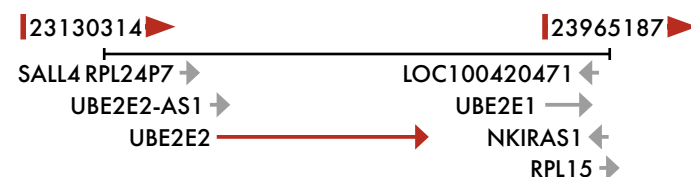


Рис. 2. Хромосома 3 – NC\_000003.11.

наличием 17 246 однонуклеотидных полиморфизмов. Ген имеет 6 транскриптов (вариантов сплайсинга). В табл. 1 представлены последовательности экзонов и интронов данного гена.

В табл. 2 представлена информация об экзонах и интронах данного гена.

### Связь гена *UBE2E2* с различными заболеваниями

Интересно, что специфические варианты строения гена *UBE2E2* связаны с повышенным риском развития немелкоклеточного рака легкого и СД2 (*rs 6780569* и *rs 7612463*, *rs 9812056*). А.А. Dmitriev и соавт. показали, что ген *UBE2E2* участвует в процессе канцерогенеза ( $p < 0,05$ ). Также было предложено использовать *UBE2E2* в качестве одного из биомаркеров метастазов аденокарциномы легких. Наряду с *UBE2E2* было выделено 19 маркеров, позволяющих диагностировать немелкоклеточный рак легкого, при этом чувствительность и специфичность методики оценивались более чем в 80% (до 100%) [19].

За последние годы было проведено несколько исследований по оценке взаимосвязи между полиморфизмами *UBE2E2* и СД2. В некоторых исследованиях было доказано наличие связи между однонуклеотидными полиморфизмами *UBE2E2* (*rs 6780569*, *rs 7612463*, *rs 9812056*) и риском развития СД2 среди японцев и корейцев [20, 21].

Toshimasa Yamauchi и соавт. не выявили статистически значимой взаимосвязи между указанными полиморфизмами гена и СД2 среди европейцев ( $p > 0,05$ ). В данной работе европейская популяция была разделена на исследуемую группу (6980 человек) и контрольную группу (8615 человек). Однако ввиду того, что среди исследуемых европейцев не было выявлено выраженных изменений гена *UBE2E2*, ученым не удалось полностью исключить вероятность того, что *UBE2E2* может быть связан с СД2 у жителей Европы. Причина данного несоответствия в европейской популяции может быть следствием генетической разнородности и неравновесного распределения аллелей вследствие различного географического расселения и генетического происхождения различных представителей популяции [21]. Выявление взаимосвязи не означает, что замещение нуклеотидов, характерных для специфического полиморфизма, будет оказывать непосредственное влияние на фенотип. Таким образом, вероятно, что некоторые причинные варианты полиморфизма могут присутствовать в каких-либо соседних генах. Ученые также доказали, что наличие полиморфизма *rs 7612463* в гене *UBE2E2* связано с возникновением СД2 у японцев (3622 человека в исследуемой группе, 2356 человек — в контрольной). Более того, полногеномное исследование показало, что при наличии рискованного аллеля *rs 7612463* (CC+CA) отмечалось существенное снижение гомеостаза в оценочной модели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (НОМА- $\beta$ ) по сравнению с клетками без рискованных аллелей (AA). Таким образом, было предположено, что аллель *rs 7612463* связан со снижением секреции инсулина [21].

Тем не менее, Minoru Iwata и соавт., исследуя 14 полиморфизмов гена *UBE2E2*, включая *rs 7612463* (724 больных

СД2 и 763 контрольных участника), не выявили ни одного однонуклеотидного полиморфизма, который значимо коррелировал с риском развития СД2 у японцев ( $p = 0,207$ ). Данное различие по сравнению с предшествующими исследованиями было объяснено недостаточной мощностью исследования [22].

В недавно опубликованном исследовании Alharbi K. и соавт. (2014 г.) не было обнаружено значимой взаимосвязи между полиморфизмом *rs 7612463* и риском развития СД2 в популяции из Саудовской Аравии (376 человек в исследуемой группе, 380 контрольных участников) [23].

Мы также провели исследование типа случай-контроль для оценки роли однонуклеотидных полиморфизмов гена *UBE2E2* на риск возникновения СД2 среди населения Хань на северо-востоке Китая. В исследование были включены 1957 испытуемых, включая 964 больных СД2 и 993 испытуемых контрольной группы. Мы показали, что генотип AC был связан с повышенным риском увеличения общего содержания холестерина ( $p = 0,031$ ) и триглицеридов ( $p = 0,039$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм *rs 7612463* связан с СД2, при этом наличие гомозиготного генотипа AA снижает риск возникновения заболевания в китайской популяции. Кроме того, гетерозиготный генотип может снижать риск развития СД2, обусловленного инсулинорезистентностью [24].

На сегодняшний день проведено несколько исследований для оценки взаимосвязи между генетическими изменениями и гестационным сахарным диабетом (ГСД). Kim J. и соавт. представили результаты изучения связи между вариантами гена *UBE2E2* (полиморфизмы *rs 6780569* и *rs 7612463*) и риском развития ГСД у жительниц Кореи (1104 женщины в исследуемой группе, 967 в контрольной) [25]. Несмотря на имеющиеся доказательства того, что убиквитин-протеасомный путь контролирует инсулиновые сигнальные пути, ученые обнаружили, что полиморфизмы гена *UBE2E2* не оказывали влияния на клетки НОМА-В или НОМА-IR и могли приводить только к изменению концентрации глюкозы крови натощак. Это может быть следствием патогенетических различий между ГСД и СД2. Тем не менее, для установления причины необходимы дополнительные исследования [26].

### Перспективы

Изучение гена *UBE2E2* представляет огромный интерес для различных стран. Тем не менее, ученым не всегда удается установить статистически значимую взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами и риском развития СД2 (исследования проводились среди японцев, корейцев, китайцев, европейцев и жителей Саудовской Аравии). Противоречивость данных может быть связана с гетерогенностью однонуклеотидных полиморфизмов гена и рядом патогенетических различий сахарного диабета (ГСД и СД2), при этом некоторые варианты полиморфизмов, по всей видимости, могут встречаться в различных участках одного и того же гена или в соседних генах.

Роль убиквитина в передаче инсулиновых сигналов досконально не изучена, поэтому требуются дополнительные

исследования для изучения механизмов влияния *UBE2E2* и его однонуклеотидных полиморфизмов на риск развития СД2 и атеросклероза.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Данное исследование финансировалось Национальным фондом естественных наук Китая (National Natural Science Foundation of China) (81172742 и 81473053) и в рамках проекта 937 (2014 CB542401) Фонда естественных наук провинции Хэйлунцзян (Natural Science Foundation of Heilongjiang Province) (ZD201220).

Спонсоры не участвовали в разработке дизайна исследования, сборе и анализе информации, в публикации и подготовке статьи.

## Список литературы

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-787. doi: 10.1038/414782a
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-1053. doi: 10.2337/diacare.27.5.104
3. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005;365(9467):1333-1346. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X
4. Kobberling J, Tillil H. Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. 1982; 201-209.
5. Rich SS. Mapping Genes in Diabetes: Genetic Epidemiological Perspective. *Diabetes*. 1990;39(11):1315-1319. doi: 10.2337/diab.39.11.1315
6. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-2207. doi: 10.2337/diabetes.49.12.2201
7. Hemminki K, Försti A, Bermejo JL. Re: "Underlying genetic models of inheritance in established type 2 diabetes associations". *American Journal of Epidemiology*. 2010;171(10):1153-1154. doi: 10.1093/aje/kwq058
8. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1212:59-77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x
9. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *Journal of diabetes & metabolism*. 2012;3(198):6948. doi: 10.4172/2155-6156.1000198
10. Herskko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annual Review of Biochemistry*. 1998;67:425-479. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.425
11. Weissman AM. Themes and variations on ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(3):169-178. doi: 10.1038/35056563
12. Hicke L. Gettin' down with ubiquitin: turning off cell-surface receptors, transporters and channels. *Trends in Cell Biology*. 1999;9(3):107-112. doi: 10.1016/S0962-8924(98)01491-3
13. Strous GJ, Govers R. The ubiquitin-proteasome system and endocytosis. *Journal of Cell Science*. 1999;112(10):1417-1423.
14. Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin. *Cell*. 1999;97(4):431-434. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80753-9
15. Laney JD, Hochstrasser M. Substrate Targeting in the ubiquitin system. *Cell*. 1999;97(4):427-430. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80752-7
16. López-Avalos MD, Duvivier-Kali VF, Xu G, et al. Evidence for a role of the ubiquitin-proteasome pathway in pancreatic islets. *Diabetes*. 2006;55(5):1223-1231. doi: 10.2337/db05-0450
17. Goldstein G, Scheid M, Hammerling U, et al. Isolation of a polypeptide that has lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1975;72(1):11-15. doi: 10.1073/pnas.72.1.11
18. Kimura M, Hattori T, Matsuda Y, et al. cDNA cloning, characterization, and chromosome mapping of UBE2E2 encoding a human ubiquitin-conjugating E2 enzyme. *Cytogenetic and Genome Research*. 1997;78(2):107-111. doi: 10.1159/000134639
19. Dmitriev AA, Kashuba VI, Haraldson K, et al. Genetic and epigenetic analysis of non-small cell lung cancer with NotI-microarrays. *Epigenetics*. 2012;7(5):502-513. doi: 10.4161/epi.19801
20. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2011;35(1):12-22. doi: 10.4093/dmj.2011.35.1.12
21. Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nature genetics*. 2010;42(10):864-868. doi: 10.1038/ng.660
22. Iwata M, Maeda S, Kamura Y, et al. Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes care*. 2012;35(8):1763-1770. doi: 10.2337/dc11-2006
23. Alharbi KK, Khan IA, Al-Sheikh YA, et al. Lack of association between UBE2E2 gene polymorphism (rs7612463) and type 2 diabetes mellitus in a Saudi population. *Acta Biochimica Polonica*. 2013;61(4):769-772.
24. Kazakova EV, Wu YH, Zhou ZY, et al. Association between UBE2E2 variant rs7612463 and type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han Population. *Acta Biochimica Polonica*. 2015;62(2):241-245. doi: 10.18388/abp.2014.936
25. Kim JY, Cheong HS, Park B-L, et al. Putative association between UBE2E2 polymorphisms and the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(10):904-908. doi: 10.3109/09513590.2013.813465
26. Rome S, Meugnier E, Vidal H. The ubiquitin-proteasome pathway is a new partner for the control of insulin signaling. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2004;7(3):249-254. doi: 10.1097/00075197-200405000-00002

Елена Владимировна Казакова

сотрудник отделения эндокринологии, Вторая больница при Харбинском медицинском университете, Китай

Yanhui Wu

MD, сотрудник отделения эндокринологии, Вторая больница при Харбинском медицинском университете, Китай

Meijun Chen

MD, сотрудник отделения эндокринологии, Вторая больница при Харбинском медицинском университете, Китай

Tongtong Wang

MD, сотрудник отделения эндокринологии, Вторая больница при Харбинском медицинском университете, Китай

Lulu Sun

MD, сотрудник отделения эндокринологии, Вторая больница при Харбинском медицинском университете, Китай

Hong Qiao

MD, PhD, сотрудник отделения эндемических заболеваний, Вторая больница при Харбинском медицинском университете, Китай

E-mail: qiaoh0823@sina.com