

УДК 611.08;616.72-002.772

DOI:10.14427/jipai.2024.2.90

Уровень матричных металлопротеиназ в крови в модели адъювант-индуцированного артрита и его коррекции антисмысловыми олигонуклеотидами

Т.П. Макалиш, Н.Н. Пилявский, И.О. Головкин, Г.В. Маслова

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

The level of matrix metalloproteinases in the blood in a model of adjuvant-induced arthritis and its correction with antisense oligonucleotides

T.P. Makalish, N.N. Pilyavsky, I.O. Golovkin, G.V. Maslova

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Аннотация

Течение ревматоидного артрита характеризуется существенными перестройками в костной и хрящевой тканях с участием матричных металлопротеиназ (ММП). Одним из направлений разработки новых лекарственных препаратов от ревматоидного артрита является поиск новых мишеней, в том числе самих ММП или их ингибиторов. Целью работы стало определение уровней ММП-1, 3 и 9 в периферической крови лабораторных крыс с моделью адъювант-индуцированного артрита при коррекции данного состояния антисмысловыми олигонуклеотидами, блокирующими синтез фактора некроза опухоли и интерлейкина 6. У лабораторных крыс линии Вистар моделировали артрит введением адъюванта Фрейнда, а затем корректировали болезнь введением антисмысловых олигонуклеотидов подкожно и методом электрофореза. Определяли уровень ММП в периферической крови на начало лечения, через 1, 2 и 3 месяца. Хроническое воспаление в эксперименте сопровождалось повышением уровня ММП-1, 3, 9 в периферической крови в 2, 4,5 и 0,5 раз соответственно. Блокирование антисмысловыми олигонуклеотидами провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6 оказалось эффективным для снижения уровня ММП. В большинстве случаев он снижался значительно быстрее, чем в модели артрита без лечения. Наиболее выражены данные изменения оказались в группах с применением традиционного генно-инженерного биологического препарата против ИЛ-6 (тоцилизумаб), а также в группе с электрофоретической формой введения комбинации двух олигонуклеотидов.

Ключевые слова

Ревматоидный артрит, металлопротеиназы, антисмысловые олигонуклеотиды.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким и

Summary

Rheumatoid arthritis is characterized by significant rearrangements in bone and cartilage tissues mediated by matrix metalloproteinases (MMPs). One of the directions in the development of new drugs for rheumatoid arthritis is the search for new targets, including MMPs or their inhibitors. The work aimed to determine the levels of MMP-1, 3, and 9 in the peripheral blood of laboratory rats with a model of adjuvant-induced arthritis during the correction of this condition with antisense oligonucleotides that block the synthesis of tumor necrosis factor and interleukin 6. In laboratory Wistar rats, arthritis was modeled by administering Freund's adjuvant and then correcting the disease by introducing antisense oligonucleotides subcutaneously and using electrophoresis. The level of MMP in peripheral blood was determined at the beginning of treatment, after 1, 2, and 3 months. Chronic inflammation in the experiment was accompanied by an increase in the level of MMP-1, 3, and 9 in the peripheral blood by 2, 4.5, and 0.5 times, respectively. Blocking the proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 with antisense oligonucleotides was effective in reducing MMP levels. In most cases, it decreased significantly faster than in the untreated arthritis model. These changes were most pronounced in groups using tocilizumab, as well as in group with an electrophoretic form of administration of a combination of two oligonucleotides.

Keywords

Rheumatoid arthritis, metalloproteinases, antisense oligonucleotides.

хроническим воспалением синовиальной оболочки, которое вызывает отёк суставов, боль и скованность с обеих сторон, приводящие к

инвалидности. Течение ревматоидного артрита характеризуется существенными перестройками в костной и хрящевой ткани вследствие хронического воспаления и повышенной активности ряда провоспалительных цитокинов. Ключевую роль в катаболических процессах экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани играют матриксные металлопротеиназы (ММП). Они разрушают главным образом протеогликаны и коллагены суставного хряща в поражённых суставах [1,2]. ММП играют важную роль в развитии РА, поскольку обеспечивают деградацию, ремоделирование внеклеточного матрикса, а также участвуют в разрушении целостности синовиальной, хрящевой и костной ткани. Секреция матриксных металлопротеиназ обеспечивается остеокластами, синовицитами, хондроцитами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками [3]. Образующийся в результате прогрессирования заболевания паннус обладает способностью к инвазивным свойствам за счёт экспрессии ММП-1, ММП-3 и может продуцировать желатиназу-В для дальнейшего разрушения коллагена II и I типа в аутоиммунодоминантный эпитоп, таким образом, поддерживая агрессивный фенотип прогрессирующего паннуса [4]. Эндотелиоциты могут экспрессировать ММП-1, 3, 7, 9, 14, которые участвуют в сосудистом ремоделировании, ответственны за деградацию базальной мембраны и высвобождение ангиогенных факторов, которые стимулируют активацию эндотелиальных клеток и пролиферацию сосудов. Существенную роль в развитии РА показали ММП-3 и 9, которые участвуют в регуляции ангиогенеза [5]. Эти ферменты способствуют ремоделированию сосудов, модулируя передачу сигналов тромбоцитарного фактора роста, катализируя протеолиз коллагена I типа, контролируя периваскулярные гладкомышечные клетки и мобилизуя фактор роста эндотелия сосудов и другие факторы роста [6]. Отдельно отмечается обширная роль стромелизина-1. Считается, что этот энзим способствует разрушению суставов при РА, разрушая внеклеточный матрикс хряща. Действительно, концентрация ММП-3 в суставах заметно повышена при РА по сравнению с другими ММП. Кроме того, разрастание паннуса часто коррелирует с параллельным повышением концентрации ММП-3 в сыворотке крови [7]. Повышенный уровень ММП-3 в сыворотке крови наблюдается у 80-90% пациентов с РА и отражает степень пролиферации синовицитов. Таким образом, сывороточный ММП-3 может быть про-

гностическим индикатором прогрессирования заболевания, особенно в ранней фазе РА. При высоких концентрациях ММП-3 в сыворотке крови ожидается быстрое прогрессирование разрушения суставов. И наоборот, уровень ММП-3 снижается, когда состояние стабилизируется в ответ на противоревматические препараты, включая биологические препараты [8].

Повышенная экспрессия ММП при РА ассоциирована с участием цитокинов и хемокинов в воспалительном процессе. Экспрессия ММП-3 и 9 индуцируется фактором некроза опухоли (ФНО α) через каскадный сигнальный путь [9]. Некоторые протеиназы обладают способностью активировать или инактивировать цитокины и хемокины посредством протеолитических процессов, которые ускоряют или тормозят воспаление, например, осуществлять протеолиз мембранной формы ФНО α с образованием свободного растворённого ФНО α . Такая активность ММП замыкает круг патологического развития РА.

Регуляция ММП осуществляется при помощи: экспрессии генов кодирующих ММП, активации профермента до активной формы и воздействия тканевых ингибиторов металлопротеиназ [10].

Одним из направлений разработки новых лекарственных препаратов от РА является поиск новых мишеней, в том числе ингибиторов ММП (предпринимаются попытки разработки ингибиторов протеиназ в качестве потенциальных терапевтических средств) [11]. Зачастую в качестве действующего вещества предлагают антитела к самим протеиназам, однако такой подход препятствует реорганизации внеклеточного матрикса при физиологически нормальных процессах роста, пролиферации и миграции клеток, например, при заживлении ран. Другим подходом является активация ингибиторов протеиназ. Мы в своём исследовании попытались повлиять на активность металлопротеиназ путём блокировки транскрипции их генов посредством снижения синтеза главных активаторов воспаления при РА – ФНО α и ИЛ-6 как по отдельности, так и в комбинации. При этом предполагается не системное, а локальное воздействие на область поражения, с целью минимизировать системные побочные эффекты.

Целью работы стало определение уровней ММП-1, 3 и 9 в периферической крови лабораторных крыс с моделью адьювант-индуцированного артрита при коррекции данного состояния антисмысловыми олигонуклеотидами, блокирующими синтез ФНО α и ИЛ-6.

Материалы и методы

Эксперимент проведён на 86 самках лабораторных крыс линии Вистар. Возраст животных при поступлении из питомника составил 2 месяца. После периода карантина все животные рандомно были разделены на 9 групп. В семи группах моделировали артрит путём подкожного введения полного адьюванта Фрейнда в количестве 0,02 мл через день в течение трёх недель в основание хвоста. После созревания модели животным начали вводить экспериментальные лекарственные препараты в виде антисмысловых олигонуклеотидов, блокирующих синтез ФНО α и ИЛ-6 на уровне транскрипции как по отдельности, так и в комбинации. Доза составила 0,04 мл, кратность введения – каждые вторые сутки на протяжении трёх месяцев. Препараты вводили двумя способами – инъекционно подкожно в область поражения и с помощью электрофореза. Для физиопроцедуры использовали прибор «Поток-1» с адаптированными электродами. Сила тока составила 10-20 мА, продолжительность – 10 минут. Одна группа осталась без лечения – положительный контроль с моделью артрита, и две группы отрицательного контроля, которым проводили те же процедуры с водой для инъекций вместо лекарственного средства. В начале эксперимента, а затем каждый месяц, часть животных из группы выводили из эксперимента, отделяя поражённые участки хвостов для гистологического исследования и одновременно получая периферическую кровь для исследования. Собирали 1-2 мл крови в пробирки с активатором свёртывания, после чего центрифугировали их в течение 5 минут со скоростью 3 тысячи оборотов в минуту. В собранном супернатанте определяли концентрацию ММП-1, 3 и 9 методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов производства Cloud-Clone Corporation (MMP1 – SEA097Ra, MMP3 – SEA101Ra, MMP9 – SEA553Ra, США) на иммунологическом анализаторе Multiscan FC (Thermo Scientific, Китай). Полученные данные оптической плотности переводили в концентрацию в нг/мл, а затем эти данные подвергали статистической обработке с использованием STATISTICA 10.0. Определяли нормальность распределения, среднее значение по группе, стандартное отклонение, выявляли статистически значимые различия попарными сравнениями с контролем методом Стьюдента.

Все работы проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования оборудованием «Молекулярная биология» Цен-

тральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», протокол № 7 от 23.06.2023 г. Все манипуляции проводились с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Исследование поддержано грантом Российской государственной программы «Исследования и разработки с приоритетным поддержанием отечественных научных фондов» № 23-25-10056, соглашение 23-25-10056 от 20.04.2023 г.

Результаты

Хроническое воспаление, вызванное введением полного адьюванта Фрейнда, сопровождалось повышением уровня ММП-1, 3, 9 в периферической крови. На момент устойчиво развитой модели артрита (0 сутки) концентрация ММП-1 и 9 практически в два раза превышала показатели контрольной группы (табл. 1), а ММП-3 – почти в пять раз. По мере течения эксперимента в течение трёх месяцев в группе без лечения уровень исследуемых ММП постепенно снижался (рис. 1). В группах с классическим и экспериментальным лечением уровень ММП менялся разнонаправленно.

Инъекции блокирующего ИЛ-6 олигонуклеотида привели к снижению уровня всех трёх ММП практически к контрольным значениям. Введение блокатора ИЛ-6, а также ФНО α , методом электрофореза стимулировало подъёмы уровня ММП-1 и 9 в различные сроки исследования, при этом уровень ММП-1 и 3 к концу эксперимента пришёл в норму. Введение комбинации двух олигонуклеотидов как инъекционным, так и электрофоретическим методом, приводило также к плавному снижению уровня ММП, в отдельных случаях даже ниже нормы. Использование тоцилизумаба также стабильно снижало уровень ММП в периферической крови крыс.

Следует отметить нелинейность снижения уровня ММП при введении электрофорезом. Уровни металлопротеиназ зачастую превышали, хоть и незначительно, таковые при инъекционном введении препарата. К сожалению, для ММП-3 не удалось выявить помесечную динамику концентрации ввиду отсутствия данных за 1 и 2 месяц эксперимента.

Обсуждение

РА характеризуется прогрессирующей деструкцией суставов с потерей костной и хрящевой ткани, а также агрессивной активацией фибробластов синовиальной оболочки, имеющей опухолеподобный вид. ММП играют решающую роль в патогенезе РА. При РА синовиальные фибробласты секретируют различные протеазы, в том числе ММП, которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса. ММП-1 (коллагеназа 1) и ММП-13 (коллагеназа 3) расщепляют коллагены, тогда как ММП-3 (стромелизин 1) и ММП-9 (желатиназа В) нацелены на протеогликаны, состоящие из агрекана. В результате разрушения протеогликанов и коллагена II типа в поверхностных и глубоких зонах хряща он существенно повреждается. Это подтверждает особую активную роль металлопротеиназ в развитии РА. Это можно использовать в качестве прогностического маркера течения заболевания [2]. На выборке из 63 пациентов, больных РА, показана прямая корреляция между уровнем ММП-3 в сыворотке крови и количеством эрозивных поражений костной ткани [12].

В своей работе мы наблюдали существенное увеличение уровня ММП-3 (в 4,5 раза относительно контроля) в модели артрита, что вполне согласуется с данными литературы. Второй по реактивности оказалась ММП-1 (отличие от контроля в среднем на 107%), что вероятно связано с активной резорбцией коллагена I типа в

костной ткани и II типа в хрящевой. Наименьший подъём наблюдался для желатиназы-В (50% от уровня контроля). Блокирование антисмысловыми олигонуклеотидами провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ-6 оказалось эффективным для снижения уровня ММП. По данным литературы, провоспалительные цитокины, в том числе ФНОα и интерлейкин 1β, активируют гены ММП посредством связывания нескольких различных факторов транскрипции, таких как митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), ядерный фактор-κВ (NF-κВ) и белок-активатор-1 (AP-1). NF-κВ в ядре клетки активирует трансляцию генов, ответственных за остеокластогенез и синтез металлопротеиназ. С патогенезом РА связан также провоспалительный цитокин ИЛ-6. В синовиальных фибробластах он связывает активатор транскрипции STAT 3 с промоторами генов ММП и таким образом индуцирует активацию гена ММП [2]. В эксперименте *in vitro* показано, что фибробласты синовиальной оболочки, активированные ФНОα, повышали экспрессию генов ИЛ-6, ММП-1 и 3. Обработка клеток ИЛ-6 активировала только ММП-1, в меньшей степени, чем ФНОα [13]. Моноциты периферической крови, активированные ФНОα и ИЛ-6, совместно дифференцировались в остеокласты, проявляя активность в отношении резорбции кости, а также синтезировали ММП-3 [14]. При этом известно, что ММП-3 является активатором для многих

Таблица 1. Уровень матричных металлопротеиназ в периферической крови экспериментальных крыс (нг/мл, m±SD)

Группа	Матриксная металлопротеиназа 1				Матриксная металлопротеиназа 9				Матриксная металлопротеиназа 3	
	0 сутки	1 мес	2 мес	3 мес	0 сутки	1 мес	2 мес	3 мес	0 сутки	3 мес
8	0,95±0,07	0,67±0,08	0,78±0,16	0,78±0,05	89,03±12,33	80,63±5,96	82,36±11,78	65,97±8,73	1,89±0,56	1,99±0,64
7	0,88±0,03	0,66±0,01	0,74±0,13	1,03±0,01	76,10±0,99	97,60±1,15	76,80±1,32	65,33±2,21	1,98±0,08	1,96±0,09
1	1,58±0,09	1,05±0,11**	0,89±0,04	0,82±0,02	112,00±6,43**	115,00±9,85*	108,00±17,50	61,78±3,65	9,65±2,15**	5,89±1,65**
3	1,47±0,25	1,04±0,04	0,53±0,15	0,60±0,08**	109,00±5,29**	106,40±3,25	101,80±7,16**	68,45±4,74	8,98±1,56*	2,72±0,08
2	1,55±0,07	1,45±0,02	1,21±0,08	1,05±0,09	112,75±5,50**	108,50±3,48	107,05±21,88	71,38±5,45	8,72±3,24**	3,55±0,09
6	1,60±0,01**	0,93±0,06	0,70±0,03	0,63±0,06	114,25±4,50**	95,70±3,26	86,50±2,48	77,22±7,75	8,97±1,25**	2,59±0,06
4	1,65±0,07*	1,06±0,01*	0,95±0,36	1,9±0,01*	114,33±5,51*	139,00±6,23*	92,56±11,98	71,99±3,79	9,11±2,16*	2,05±0,04
5	1,5±0,29*	0,89±0,11*	0,63±0,25	1,32±0,07	109,00±5,29*	69,30±26,21	100,45±7,89	82,95±14,85	8,25±1,97*	2,18±0,03
9	1,6±0,20*	1,11±0,01*	1,05±0,08	0,80±0,08	107,75±4,19*	87,00±3,46*	110,00±8,91*	66,82±12,87	9,35±3,28*	1,7±0,05

Примечание:

- 1 – контрольная группа с моделью артрита, не получавшая лечения;
- 2 – группа с моделью артрита и лечением инъекциями анти-ИЛ-6 олигонуклеотидами;
- 3 – группа с моделью артрита, получавшая стандартное лечение тоцилизумабом;
- 4 – группа с моделью артрита, получавшая анти-ИЛ-6 олигонуклеотид методом электрофореза;
- 5 – группа с моделью артрита, получавшая анти-ФНОα олигонуклеотид методом электрофореза;
- 6 – группа с моделью артрита, получавшая смесь анти-ФНОα и анти-ИЛ-6 олигонуклеотидов инъекционным способом;
- 7 и 8 – контрольные группы без модели артрита, которым вводили воду для инъекций инъекционным и электрофоретическим способом соответственно;
- 9 – группа с моделью артрита, получавшая смесь анти-ФНОα и анти-ИЛ-6 олигонуклеотидов методом электрофореза.
- * – отличия от контрольной группы 8;
- ** – отличия от контрольной группы 7.

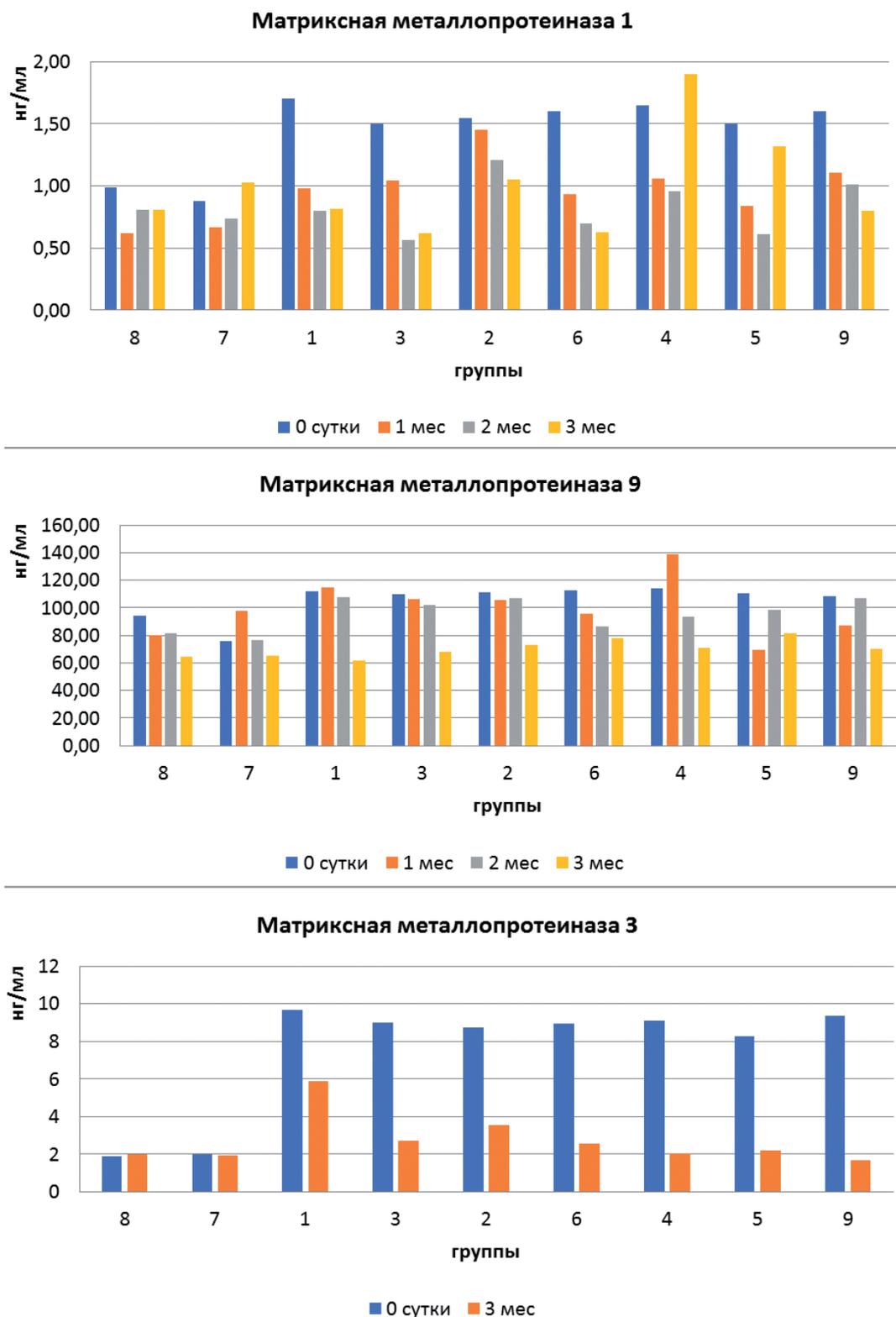


Рис. 1. Уровень матриксных металлопротеиназ в периферической крови крыс с моделью адьювант индуцированного артрита

- 1 – контрольная группа с моделью артрита, не получавшая лечения;
- 2 – группа с моделью артрита и лечением инъекциями анти-ИЛ-6 олигонуклеотидами;
- 3 – группа с моделью артрита, получавшая стандартное лечение тоцилизумабом;
- 4 – группа с моделью артрита, получавшая анти-ИЛ-6 олигонуклеотид методом электрофореза;
- 5 – группа с моделью артрита, получавшая анти-ФНО α олигонуклеотид методом электрофореза;
- 6 – группа с моделью артрита, получавшая смесь анти-ФНО α и анти-ИЛ-6 олигонуклеотидов инъекционным способом;
- 7 и 8 – контрольные группы без модели артрита, которым вводили воду для инъекций инъекционным и электрофоретическим способом соответственно;
- 9 – группа с моделью артрита, получавшая смесь анти-ФНО α и анти-ИЛ-6 олигонуклеотидов методом электрофореза.

протеиназ, в том числе ММП-1 и ММП-9, который в свою очередь осуществляет протеолиз мембранного ФНО α с увеличением его растворимых форм.

Действительно, по полученным нами данным, блокирование отдельно ИЛ-6 приводило к минимальному эффекту снижения уровня ММП-1, тогда как использование комбинации обоих цитокинов независимо от формы введения. А введение комбинации олигонуклеотидов электрофорезом оказало наилучший эффект на уровень ММП-3.

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают эффективность применения антисмысловых олигонуклеотидов для блокировки транскрипции провоспалительных цитокинов, участвующих

в активации матричных металлопротеиназ. В большинстве случаев уровень исследуемых ММП в периферической крови снижался значительно быстрее, чем в модели артрита без лечения. Наиболее выражены данные изменения оказались в группах с применением традиционного генно-инженерного биологического препарата против ИЛ-6 (тоцилизумаб), а также в группе с электрофоретической формой введения комбинации двух олигонуклеотидов. При использовании электрофореза с отдельными формами олигонуклеотидов тенденция изменения концентраций ММП не была линейной, а наблюдались волнообразные изменения концентрации с течением эксперимента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Frisenda S, Perricone C, Valesini G. Cartilage as a target of autoimmunity: A thin layer. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12:591–598. doi:10.1016/j.autrev.2012.10.003.
2. Araki Y, Mimura T. Matrix Metalloproteinase Gene Activation Resulting from Disordered Epigenetic Mechanisms in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Science*. 2017;18(5):905. doi:10.3390/ijms18050905.
3. Bian Y, Xiang Z, Wang Y, et al. Immunomodulatory roles of metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1285455. doi:10.3389/fphar.2023.1285455.
4. Lowin T, Tingting R, Zurmahr J, et al. Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death Disease*. 2020;11;714. doi:10.1038/s41419-020-02892-1.
5. Ma JD, Jing J, Wang JW, et al. A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research and Therapy*. 2019;21(1):153. doi:10.1186/s13075-019-1935-6.
6. Pulik Ł, Łęgosz P, Motyl G. Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Reumatologia*. 2023;61(3):191–201. doi:10.5114/reum/168503.
7. Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: The Role of Inflammation. *Cells*. 2021;10(4):881. doi:10.3390/cells10040881.
8. Konishi H, Kanou SE, Yukimatsu R, et al. Adenosine inhibits TNF α -induced MMP-3 production in MH7A rheumatoid arthritis synoviocytes via A2A receptor signaling. *Scientific Reports*. 2022;12(1):6033. doi:10.1038/s41598-022-10012-6.
9. Yoshifumi I. Chapter Eight – Metalloproteinases in Rheumatoid Arthritis: Potential Therapeutic Targets to Improve Current Therapies / Editor(s): Raouf A. Khalil. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Academic Press. 2017;148:327–338.
10. Kaneko K, Williams RO, Dransfield DT, et al. Selective Inhibition of Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Abrogates Progression of Experimental Inflammatory Arthritis: Synergy With Tumor Necrosis Factor Blockade. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(2):521–531. doi:10.1002/art.39414.
11. Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Research*. 2002;4(3):39–49. doi:10.1186/ar572.
12. Prodanovic SZ, Radunovic G, Babic D, et al. Matrix Metalloproteinases-3 Baseline Serum Levels in Early Rheumatoid Arthritis Patients without Initial Radiographic Changes: A Two-Year Ultrasonographic Study. *Medical Principles Practice*. 2018;27(4):378–386. doi:10.1159/000490350.
13. Valin A, Del Rey MJ, Municio C, et al. IL6/sIL6R regulates TNF α -inflammatory response in synovial fibroblasts through modulation of transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *BMC Molecular and Cell Biology*. 2020;21(1):74. doi:10.1186/s12860-020-00317-7.
14. Yokota K, Sato K, Miyazaki T, et al. Characterization and Function of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6-Induced Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2021;73(7):1145–1154. doi:10.1002/art.41666.

Сведения об авторах

Макалиш Татьяна Павловна – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, корп.5. E-mail: makalish@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1884-2620.

Головкин Илья Олегович – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3578-5130.

Пилиевский Николай Николаевич – лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». ORCID: 0009-0004-4541-5776.

Маслова Галина Владимировна – лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». ORCID: 0000-0002-2538-4309.

Поступила 01.04.2024.