

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПОСТТОКСИЧЕСКОГО ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ПРИМЕНЕНИЕ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕМ.А. Карпов¹, А.П. Надеев², В.А. Шкурупий³, В.Д. Клочин⁴, Л.Ю. Костина⁵

¹⁻⁴ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия
^{1-3,5} Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

¹ karpov-ma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8200-3998>

² nadeevngma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

³ klo4in@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5418-1375>

⁴ sck@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

⁵ klory@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0282-1665>

Аннотация

Введение. Цирроз печени является одной из ведущих проблем современной медицины в России и мире, заболеваемость которым в настоящее время растет, а смертность при циррозе достигает 47% среди заболеваний печени. Цель работы – оценка значения металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов в формировании фиброза и цирроза печени в исходе хронического гепатоза смешанной токсической этиологии и применение окисленного декстрана (ОД) в эксперименте. **Материалы и методы.** У крыс Вистар 1-й группы индуцировали посттоксический хронический гепатоз введением 50% масляного раствора CCl_4 интраперитонеально и 6,5% водного раствора этилового спирта per os в течение 60 суток. Животным 2-й (опытная) группы – на фоне введения токсических факторов с 30-х суток эксперимента, на протяжении последующих 60-и суток интраперитонеально вводили по 2 мл 5% водного раствора окисленного декстрана (Мг 40 кДа). В печени исследовали численную плотность клеток Купфера, экспрессировавших ММП-2, ММП-9, TIMP-1. **Результаты.** С 60-х суток у крыс 1-й группы развивался цирроз печени с формированием ложных долек. При введении ОД количество клеток Купфера, экспрессировавших ММП-2, ММП-9 было до 2-х раз меньшим ($p \leq 0,05$), чем у крыс 1-й группы. Численная плотность клеток Купфера, экспрессировавших TIMP-1, у крыс 2-й группы была в 3 раза большей на 60-е сутки, чем у крыс 1-й группы. У крыс 2-й группы к 90-м суткам наблюдали уменьшение количества клеток Купфера, экспрессирующих ММП-2, ММП-9 в 2 раза, а TIMP-1 – в 3 раза. При хроническом гепатозе у крыс 2-й группы деградация коллагена была нарушена на 60-е сутки, по-видимому, в связи с «блокадой сборки» тропоколлагенов путем альдегид-альдегидной связи с окисленным декстраном. **Обсуждение.** Окисленный декстран при хроническом токсическом гепатозе оказывает антифибротический эффект, препятствующий формированию цирроза печени, обусловленный как процессами деградации коллагена во внеклеточном матриксе под влиянием ММП-2, ММП-9, так и связанный с нарушением процесса сборки коллагена, в связи с «блокадой сборки» тропоколлагенов путем альдегид-альдегидной связи с окисленным декстраном. **Заключение.** Применение ОД при хроническом токсическом гепатозе предотвращает формирование цирроза печени в эксперименте в связи, вероятно, усиленными процессами деградации коллагена во внеклеточном матриксе под влиянием ММП-2, ММП-9. **Ключевые слова:** хронический гепатоз, фиброз и цирроз печени, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, клетки Купфера, окисленный декстран.

Для цитирования: Карпов М.А., Надеев А.П., Шкурупий В.А. с соавт. Исследование роли металлопротеиназ и их ингибиторов при формировании посттоксического фиброза и цирроза печени и применение окисленного декстрана в эксперименте. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):34-39. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-34-39>.

STUDY OF THE ROLE OF METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN THE FORMATION OF POSTTOXIC FIBROSIS AND CIRRHOSIS AND THE USE OF OXIDIZED DEXTRAN IN THE EXPERIMENTM.A. Karpov¹, A.P. Nadeev², V.A. Shkurupiy³, V.D. Klochin⁴, L.Yu. Kostina⁵¹⁻⁴ Research institute of experimental and clinical medicine Federal research center for fundamental and translational medicine, Novosibirsk, Russia^{1-3,5} Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia¹ karpov-ma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8200-3998>² nadeevngma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>³ klo4in@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5418-1375>⁴ sck@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>⁵ klory@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0282-1665>**Abstract**

Introduction Cirrhosis of the liver is one of the leading problems of modern medicine in Russia and the world, the incidence of which tends to increase at the present time, and mortality among liver diseases with cirrhosis reaches 47%. **The purpose of the work** is to evaluate the significance of metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors in the formation of liver fibrosis and cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis of mixed toxic etiology and the use of OD in the experiment. **Materials and methods** In Wistar rats of group 1, posttoxic chronic hepatitis was induced by injections of 50% CCl₄ oil solution intraperitoneally and 6.5% aqueous solution of ethyl alcohol per os for 60 days. Animals of the 2nd (experimental) group – against the background of the injections of toxic factors from the 30th day of the experiment, for the next 60 days intraperitoneally injected 2 ml of 5% aqueous solution of oxidized dextran (Mr 40 kDa). The numerical density of Kupfer cells, expressing MMP-2, MMP-9, TIMP-1 was studied in the liver. **Results** From the 60th day, group 1 rats developed cirrhosis of the liver with the formation of false lobules. With the injections of oxidized dextran, the number of Kupfer cells expressing MMP-2, MMP-9 was up to 2 times less than in group 1 rats. The numerical density of Kupfer cells expressing TIMP-1 in group 2 rats was 3 times higher on day 60 than in group 1 rats. In group 2 rats, by the 90th day, a decrease in the number of Kupfer cells expressing MMP-2, MMP-9 by 2 times, and TIMP-1 by 3 times was observed. **Discussion** OD in chronic toxic hepatitis has an antifibrotic effect that prevents the formation of liver cirrhosis, due to both the processes of collagen degradation in the extracellular matrix under the influence of MMP-2, MMP-9, and associated with a violation of the collagen assembly process, apparently due to the “blockade of the assembly” of tropocollagens by aldehyde-aldehyde bond with oxidized dextran. **Conclusion** The use of OD in chronic toxic hepatitis prevents the formation of liver cirrhosis in the experiment due to increased processes of collagen degradation in the extracellular matrix under the influence of MMP-2, MMP-9.

Key words: chronic hepatitis, liver fibrosis and cirrhosis, matrix metalloproteinases and their inhibitors, Kupfer cells, oxidized dextran

For citation:

Karpov MA, Nadeev AP, Shkurupiy VA et al. Study of the role of metalloproteinases and their inhibitors in the formation of posttoxic fibrosis and cirrhosis and the use of oxidized dextran in the experiment. Ural medical journal 2023;22(2):34-39. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-34-39>

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени является одной из ведущих проблем современной медицины в России и мире. В настоящее время заболеваемость циррозом печени имеет тенденцию к росту, а смертность среди заболеваний печени при циррозе достигает 47%, при этом отмечена неблагоприятная ситуация с ростом заболеваемости циррозом печени алкогольной этиологии [1, 2, 3]. В промышленных странах в этиологии фиброза печени и её цирроза

не редко сочетаются воздействия промышленных токсинов и алкоголя [4, 5].

В основе развития цирроза печени лежат деструктивные (дистрофические и некротические) процессы в паренхиме печени и её фибрирование, приводящие в конечном итоге к формированию типичного признака цирроза – образованию ложных долек [6, 7].

Известно, что в процессе фиброза печени ведущую роль отводят взаимодействию макрофагов, в том чис-

ле клеткам Купфера, и фибробластов, которые регулируют и обеспечивают процесс синтеза коллагена [8–11]. Регуляция накопления и деградации коллагена обеспечивается различными биологически-активными веществами, в том числе матриксными металлопротеиназами (ММПs) различных типов, их ингибиторами (ТИМР), при фиброзе различной этиологии и локализации, их участие замечено в процессах закладки и развития органов, ангиогенезе, апоптозе и многих других процессах [12–14].

Цирроз печени имеет неуклонно прогрессирующее течение, не поддающееся терапевтическому лечению. В этой связи, поиск и разработка противofибротических средств остается актуальной проблемой гепатологии. Ранее было показано уменьшение фиброобразования печени и отсутствие ее цирротической трансформации при воздействии окисленным декстраном (ОД) [15, 16]. Однако механизмы этого эффекта, как при гепатозах и циррозе печени, так и при других экспериментальных условиях остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: оценка значения металлопротеиназ и их ингибиторов в формировании фиброза и цирроза печени в исходе хронического гепатоза смешанной токсической этиологии и применении ОД в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали крыс-самцов ($n=30$) Вистар массой тела 280–320 г, разделенные на 2 группы. Выбор для проведения эксперимента крыс-самцов обусловлен необходимостью исключения влияния половых различий при формировании экспериментальной модели цирроза печени. Эксперимент выполнен в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях и приказом «Межгосударственный стандарт по содержанию и уходу за лабораторными животными, 7-е переиздание, 2019 г».

Животным 1-й (гепатоз) группы посттоксический хронический гепатоз моделировали интраперитонеальным введением 50% раствора CCl_4 на оливковом масле в объёме 1 мл/кг массы тела и через поилку — 6.5% водного раствора этилового спирта (в среднем 40 мл на крысу) в течение 60 сут до формирования цирроза печени. Животным 2-й (гепатоз+ОД) группы формировали посттоксический гепатоз также как и животным 1-й группы, но начиная с 30-х до 60-и суток эксперимента, кратностью 1 раз в каждые 4 дня интраперитонеально вводили по 2 мл 5% водного раствора ОД (40 кДа). Животных всех групп содержали на стандартной лабораторной диете, в стандартных условиях вивария и выводили из эксперимента на 90-е сутки от начала введения токсических факторов путём декапитации под наркозом из смеси тилетамина (50 мг) и золазепам (50 мг) по 0,1 мл на 100 г массы тела.

Образцы печени подвергали стандартной ги-

стологической обработке. Из каждого образца, заключенного в парафин, на микротоме Microm HM355S (Thermo Scientific, США) готовили гистологические срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание срезов проводили с использованием стандартного пероксидазного метода с моноклональными антителами к ММП-2, ММП-9, ТИМР-1 в разведении, рекомендованном производителем (Abcam, США).

Морфометрическое исследование проводили с использованием светового микроскопа AxioStar (Carl Zeiss, Германия). Численную (Nai) плотность экспрессированных антителами структур определяли с помощью закрытой тестовой системы из 25 точек площадью 1600 мкм² при увеличении в 400 раз в 80 полях зрения для каждой группы [17].

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Вероятность достоверности различий между сравниваемыми средними величинами ($M \pm m$) определяли с помощью критерия Стьюдента при условии нормального распределения величин в вариационном ряду, оцениваемому по коэффициентам асимметрии и эксцесса. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У крыс 1-й (гепатоз) группы к 60-м суткам формировалось и сохранялось на 90-е сутки характерное для цирроза печени строение: она была плотной, узловатой, а при гистологическом исследовании печени паренхима была представлена ложными дольками (рис. 1). У животных 2-й (гепатоз+ОД) группы печень была с гладкой поверхностью, плотно-эластической консистенции, а при гистологическом исследовании в некоторых полях зрения в паренхиме встречались структуры, напоминающие ложные дольки.

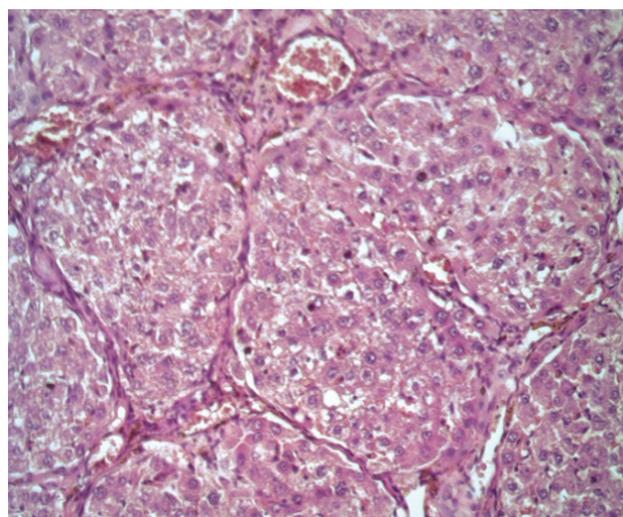


Рис 1. Ложные дольки в печени крысы 1-й группы (гепатоз) на 60-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

При иммуногистохимическом исследовании обнаруживали, что количество клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2 и MMP-9 (рис. 2), уменьшалось с 60-х по 90-е сутки в обеих группах. При этом величина исследуемого показателя у крыс 2-й (гепатоз+ОД) группы была меньше на 60-е (MMP-2 - на 35%, $p \leq 0,05$; MMP-9 - на 40%, $p \leq 0,05$) и 90-е сутки (MMP-2 и MMP-9 - в 2 раза), в сравнении с аналогичными показателями у животных 1-й (гепатоз) группы (табл. 1). Уменьшение количества экспрессирующих MMP-2 и MMP-9 клеток Купфера на 90-е сутки у крыс 1-й (гепатоз) группы связывали с прекращением токсического воздействия после 60-х суток согласно условиям эксперимента, и, как следствие, уменьшением деструктивных изменений в печени животных.

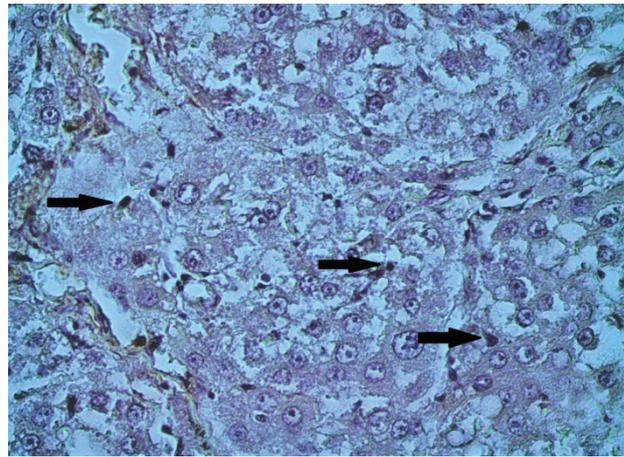


Рис. 2. Экспрессия MMP-2 в клетках Купфера (показано стрелками) печени крысы 1-й группы (гепатоз) на 60-е сутки эксперимента. Иммуногистохимическое окрашивание с докраской гематоксилином. Увеличение $\times 200$.

Таблица 1.

Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в печени крыс при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$).

Исследуемый показатель	Период эксперимента (сутки)	Исследуемая группа	Результат исследования
Клетки Купфера, экспрессирующих MMP-2	60	1 группа	3,4± 0,21
		2 группа	2,2±0,13*
	90	1 группа	2,5±0,15
		2 группа	1,2±0,12*
Клетки Купфера, экспрессирующих MMP-9	60	1 группа	3,7±0,33
		2 группа	2,2±0,18*
	90	1 группа	2,2±0,21
		2 группа	1,1±0,14*
Клетки Купфера, экспрессирующих TIMP-1	60	1 группа	1,1±0,15
		2 группа	3,4±0,15*
	90	1 группа	3,0±0,11
		2 группа	1,3±0,16*

Примечание:* отмечены достоверные различия средних величин показателей в печени у крыс, получавших ОД (2-я группа) в сравнении с животными 1-й группы (гепатоз)), $p \leq 0,05$

При исследовании количества клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1, обнаружили, что на 60-е сутки величина данного показателя у крыс получавших ОД (2-я группа) была в 3 раза больше ($p \leq 0,05$), в сравнении с таковой у животных 1-й (гепатоз) группы (таблица). К 90-м суткам эксперимента количество экспрессирующих TIMP-1 клеток Купфера у крыс 2-й (гепатоз+ОД) группы уменьшилось более, чем в 2 раза, и оказалась в 2 раза меньше, в сравнении с таковым у крыс 1-й (гепатоз+ОД) группы (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокое количество экспрессирующих MMP-2 и MMP-9 клеток Купфера при малом количестве экспрессирующих TIMP-1 аналогичных клеток у крыс 1-й (гепатоз) группы на 60-е сутки соответствует данными литературы, в которых было показано

преобладание экспрессии MMP-2, MMP-9 над TIMP-1 в периферической крови при прогрессировании цирроза печени и идиопатического легочного фиброза [18–20]. На 90-е сутки в связи с прекращением введения животным токсических факторов деструктивные процессы прекратились, что привело к снижению экспрессии MMP 1 и 2, и увеличению экспрессии TIMP в клетках Купфера.

Ранее было показано, что уменьшение количества фибробластов и объёмной плотности (Vv) коллагена в печени у крыс с посттоксическим циррозом при применении ОД сопровождалось увеличением «фибропластической активности» (объём коллагена приходящийся на 1 фибробласт) фибробластов, и уменьшение фиброза в печени связывали с «блокадой» сборки коллагена, обусловленной образованием альдегид-альдегидной связи тропоколлагена и окисленного декстрана [9, 10].

В нашем исследовании двукратное уменьшение количества клеток Купфера, экспрессирующих MMP-1 и MMP-2 в период с 60-х по 90-е сутки эксперимента у крыс 2-й группы (гепатоз+ОД), при выраженной активизации TIMP-1 в резидентных макрофагах на 60-е сутки и дальнейшим существенным уменьшением количества (в 3 раза) экспрессирующих TIMP-1 клеток Купфера к 90-м суткам, может указывать еще на один из вероятных механизмов снижения фиброобразования печени при применении ОД, связанных с преобладанием MMP-1 и MMP-

2 над TIMP-1 на 90-е сутки эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на антифибротический эффект ОД при хроническом токсическом гепатозе, препятствующий формированию цирроза печени, что обусловлено, вероятно, как процессами дегградации коллагена во внеклеточном матриксе под влиянием MMP-2, MMP-9, так и нарушением процесса сборки коллагена из тропоколлагена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ye F, Zhai M, Long J et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front Public Health* 2022;10:909455. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2022.909455>.
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2650–2666. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>.
- Альтшулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 28–31. Altshuler VB. Alcoholism. М.: GEOTAR-Media; 2010. pp. 28–31. (In Russ.).
- Rajesh M. Environmental risk factors implicated in liver disease. *Front Public Health* 2021;10:2296–2565. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2021.683719>.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Вишневский И.И. с соавт. Цирроз печени. Новости медицины и фармации 2013;5(449):24–31. Dyadyk AI, Bagrii AE, Vishnivetsky II et al. Liver cirrhosis. *News of medicine and pharmacy = Novosti mediciny i farmacii* 2013;5(449):24–31. (In Russ.).
- Копоть М.Ю., Федотова А.А. Сравнительная оценка экспериментальных моделей цирроза печени у крыс, применяемых в изучении заболеваний печени. Известия Российской военно-медицинской академии 2018;37(1):337–341. Kopot MYu, Fedotova AA. Comparative evaluation of experimental models of liver cirrhosis in rats used in the study of liver diseases. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy= Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii* 2018;37(1):337–341. (In Russ.).
- Min F, Jie D, Min W et al. Kupffer-derived matrix metalloproteinase-9 contributes to liver fibrosis resolution. *Int J Biol Sci* 2018;14(9):1033–1040. <http://doi.org/10.7150/ijbs.25589>.
- Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells* 2020;9:875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
- Tao L, Yi Y, Chen Y et al. RIP1 kinase activity promotes steatohepatitis through mediating cell death and inflammation in macrophages. *Cell Death Differ* 2021;28:1418–1433. <http://doi.org/10.1038/s41418-020-00668-w>
- Liedtke C, Nevzorova YA, Luedde T et al. Liver fibrosis – from mechanisms of injury to modulation of disease. *Front Med (Lausanne)* 2022;8:814496. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.814496>.
- Jefferis BJ, Whincup P, Welsh P et al. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women. *Atherosclerosis* 2010;208(2):557–563.
- Бондарь И.А., Климонтов В.В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии 2012;58(1):39–44. Bondar IA, Klimontov VV. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of kidney fibrosis in diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology= Problemy endokrinologii* 2012;58(1):39–44. (In Russ.).
- Kremastiotis G, Handa I, Jackson C et al. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep* 2021;11(1):23081. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-02508-4>.
- Duarte S, Baber J, Fujii T, Coito AJ. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol* 2015;44–46:147–156. <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>.
- Карпов М.А., Клочин В.Д., Шкурупий В.А. Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброобразования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени. *Сибирский научный медицинский журнал* 2022;42(1):49–55. <http://doi.org/10.18699/SSMJ20220105>. Karpov MA, Klochin VD, Shkurupiy VA. Study of the effect of oxidized dextran on the processes of fibrosis in the liver of rats with toxic hepatosis and liver cirrhosis. *Siberian scientific medical journal= Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2022;42(1):49–55. (In Russ.).
- Карпов М.А., Клочин В.Д., Надеев А.П. и соавт. Структурные изменения в печени при посттоксическом циррозе и его лечении окисленным декстраном. Иммуногистохимическое исследование. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2022;174(9):392–395. Karpov MA, Klochin VD, Nadeev AP et al. Structural changes in the liver in posttoxic cirrhosis and its treatment with oxidized dextran. Immunohistochemical study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine= Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2022;174(9):392–395. (In Russ.).
- Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина; 2002. С. 95–105. Avtandilov G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. М.: Medicine; 2002. pp. 95–105. (In Russ.).
- Скуратов А.Г., Лызииков А.Н., Воропаев Е.В. с соавт. Роль регуляторов ремоделирования печеночной ткани MMP-9

и TIMP-1 в прогрессировании цирроза печени. Проблемы здоровья и экологии 2019;62(4):88–94.

Skuratov AG, Lyzikov AN, Voropaev EV et al. The role of hepatic tissue remodeling regulators MMP-9 and TIMP-1 in the progression of liver cirrhosis. *Problems of health and ecology = Problemy zdorov'ya i ekologii* 2019;62(4):88–94. (In Russ.).

19. Todd JL, Vinisko R, Liu Y et al. Circulating matrix metalloproteinases and tissue metalloproteinase inhibitors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the multicenter IPF-PRO Registry cohort. *BMC Pulmonary Medicine* 2020;20(64):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1103-4>.

20. Zdanowicz K, Kowalczyk-Kryston M, Olanski W et al. Increase in serum MMP-9 and TIMP-1 concentrations during alcohol intoxication in adolescents – a preliminary study. *Biomolecules* 2022;12:710. <https://doi.org/10.3390/biom12050710>.

Сведения об авторах:

Михаил Александрович Карпов – кандидат медицинских наук;

Александр Петрович Надеев – доктор медицинских наук, профессор;

Виталий Дмитриевич Клочин – научный сотрудник;

Вячеслав Алексеевич Шкурупий – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;

Лариса Юрьевна Костина – кандидат медицинских наук.

Information about the authors:

Mikhail A. Karpov – Ph.D. in medicine;

Alexandr P. Nadeev – Doctor of Science (Medicine), Professor;

Vitalii D. Klochin – Researcher;

Viacheslav A. Shkurupiy – Doctor of Science (Medicine), Professor, RAS academician;

Larisa Yu. Kostina – Ph.D. in medicine.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Source of funding. The study was carried out within the framework of state budget financing.

Этическая экспертиза не требуется.

Ethical review is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 15.02.2023; одобрена после рецензирования 28.02.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 15.02.2023; approved after reviewing 28.02.2023; accepted for publication 01.04.2023.