

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109014>

Содержание матричной металлопротеиназы-9 во влаге передней камеры у детей с эндогенным увеитом

Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова, М.А. Храброва, О.В. Безнос

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) во влаге передней камеры (ВПК) у детей с увеитом и её роль в течении заболевания.

Материал и методы. Обследовано 20 детей (20 глаз с увеитом) в возрасте от 3 до 16 лет (в среднем $11,25 \pm 3,43$ года) и 3 ребёнка с врождённой катарактой из контрольной группы. Концентрацию ММП-9 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «ELISA kit for MMP-9» (Cloud-Clone Corp, США). Оптическую плотность образцов измеряли с помощью многофункционального фотометра для микропланшет SynergyMX (BioTek, США).

Результаты. Во ВПК детей с увеитом определялось более высокое содержание ММП-9 в сравнении с группой контроля ($p=0,006$). Выявлено нарастание содержания ММП-9 во ВПК с увеличением степени пролиферативных изменений в глазу.

Заключение. Концентрация матричной металлопротеиназы-9 во влаге передней камеры коррелирует с выраженностью пролиферации, а её определение может быть использовано для оценки тяжести воспалительного процесса в глазу.

Ключевые слова: увеит; матричная металлопротеиназа-9; дети; влага передней камеры.

Как цитировать:

Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Содержание матричной металлопротеиназы-9 во влаге передней камеры у детей с эндогенным увеитом // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022. Т.17. №3. С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109014>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109014>

The content of matrix metalloproteinase-9 in aqueous humor of the eyes in children with endogenous uveitis

Lyudmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova, Maria A. Khrabrova, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: This study aimed to determine the content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the aqueous humor (AH) of the eyes in children with uveitis and its role during the disease.

MATERIAL AND METHODS: Twenty children (20 eyes with uveitis) aged from 3 to 16 yr (11.25 ± 3.43 yr on average) and three children with congenital cataract from the control group were examined. The concentration of MMP-9 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the ELISA kit for MMP-9 (Cloud-Clone Corp, USA). The optical density of the samples was measured using a multifunctional photometer for Synergy microplates (BioTek, USA).

RESULTS: Children with uveitis had a higher content of MMP-9 in the AH than children in the control group ($p=0.006$). An increase in the content of MMP-9 in the AH of the eyes was correlated with an increase in the degree of proliferative changes in the eye.

CONCLUSION: The concentration of MMP-9 in the AH of the eyes correlates with the severity of proliferation, and its measurement can be used to assess the severity of the inflammatory process in the eye.

Keywords: uveitis; matrix metalloproteinase-9; children; aqueous humor.

To cite this article:

Katargina LA, Chesnokova NB, Denisova EV, Khrabrova MA, Beznos OV. The content of matrix metalloproteinase-9 in aqueous humor of the eyes in children with endogenous uveitis. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022;17(3):15–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109014>

Received: 26.06.2022

Accepted: 24.07.2022

Published: 01.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эндогенных увеитов имеет большое значение, учитывая особенности течения заболевания в детском возрасте [1]. В настоящее время слепота детей вследствие данного заболевания составляет 10–15% [1–4].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству внеклеточных протеиназ. Они играют важную роль в деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), что требуется для миграции воспалительных клеток в зону воспаления, также участвуют в тканевом ремоделировании [5].

ММП-9 (желатиназа В) является одним из основных протеолитических ферментов, который расщепляет компоненты базальной мембраны при воспалительном процессе и используется лимфоцитами для миграции через неё [6].

Показана экспрессия ММП-9 в клетках цилиарного тела и радужке в норме [7]. Исследование ММП-9 во влаге передней камеры (ВПК) при увеите позволяет изучить роль фермента в воспалительном процессе в глазу.

В литературе представлены единичные исследования содержания ММП-9 во ВПК при увеитах в эксперименте и клинике [6, 8–10]. Отмечено увеличение содержания ММП-9 во ВПК при нарастании активности воспаления у экспериментальных животных и взрослых пациентов с хроническим увеитом [10]. Однако отсутствуют сведения о содержании ММП-9 во ВПК у детей с увеитом.

Цель. Определить содержание матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) во влаге передней камеры (ВПК) у детей с увеитом и её роль в течении заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Содержание ММП-9 во ВПК исследовано у 20 пациентов с увеитом (9 мальчиков, 11 девочек) в возрасте от 3 до 16 лет (в среднем $11,25 \pm 3,43$ года). Для оценки локализации и активности воспалительного процесса использовались критерии, разработанные международной группой по изучению увеитов [11]. Передний увеит диагностирован у 7 детей, периферический — у 12, панувеит — у одного ребёнка. У пяти детей увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом, у 15 больных носил идиопатический характер.

На момент обследования неактивный увеит/ремиссия отмечался в 9 глазах, субактивное/вялотекущее воспаление — в 11. Детей с обострением воспалительного процесса не было.

Оценка выраженности пролиферативного синдрома осуществлялась по классификации, предложенной в НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца [12]. Проллиферация нулевой и первой степеней отмечена в 4 глазах, второй степени — в 7, третьей степени — в 9.

Контрольную группу по ВПК составили 3 соматически здоровых ребёнка с врождённой катарактой.

Забор ВПК (не менее 0,1 мл) производили в условиях операционной под наркозом перед началом операции по поводу осложнённой катаракты (12 глаз), вторичной глаукомы (6 глаз), осложнённой катаракты и фиброза стекловидного тела (2 глаза). Процедура осуществлялась с помощью шприца 2,0 мл и иглы 31G. Послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений.

Концентрацию ММП-9 определяли методом ИФА с помощью набора “ELISA kit for MMP-9” (Cloud-Clone Corp, США). Оптическую плотность образцов измеряли с помощью многофункционального фотометра для микропланшет SynergyMX (BioTek, США). Содержание ММП-9 выражали в нг/мл.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Analysis ToolPak MS Excel, Statistica. При статистическом анализе проверку нормальности распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показателей результаты представлены в следующем виде: среднее арифметическое (M) \pm стандартное квадратическое отклонение (σ). При ненормальном распределении показателей определяли медиану (Me) (первый квартиль Q_1 ; третий квартиль Q_3). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ММП-9 во ВПК у детей с увеитом варьировало от 0,05 до 2,78 нг/мл, медиана составила 0,33 (0,21; 0,69) нг/мл, что значительно выше, чем у детей из контрольной группы 0,004 (0,004; 0,012) нг/мл ($p = 0,006$) (рис. 1).

Проведённый анализ выявил высокую степень корреляции между содержанием ММП-9 во ВПК глаз с увеитом и степенью пролиферации ($R^2 = 0,995$, рис. 2). Так, при нулевой и первой степенях пролиферации медиана содержания ММП-9 составила 0,15 (0,12; 0,23 нг/мл), при второй — 0,34 (0,28; 0,53 нг/мл), при третьей — 0,54 (0,29; 0,92 нг/мл).

Не было выявлено различий в содержании ММП-9 у детей с неактивным и вялотекущим увеитом ($p > 0,05$). Также не было обнаружено отличий содержания ММП-9 у пациентов с передним и периферическим увеитом ($p > 0,05$, табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Матриксные металлопротеиназы-9 (ММП-9) играют важную роль в воспалительном процессе, участвуют в расщеплении повреждённых структурных белков, оказывают влияние на проницаемость базальных мембран, способствуя поступлению клеток воспалительного инфильтрата в очаг повреждения, регулируют активность цитокинов,

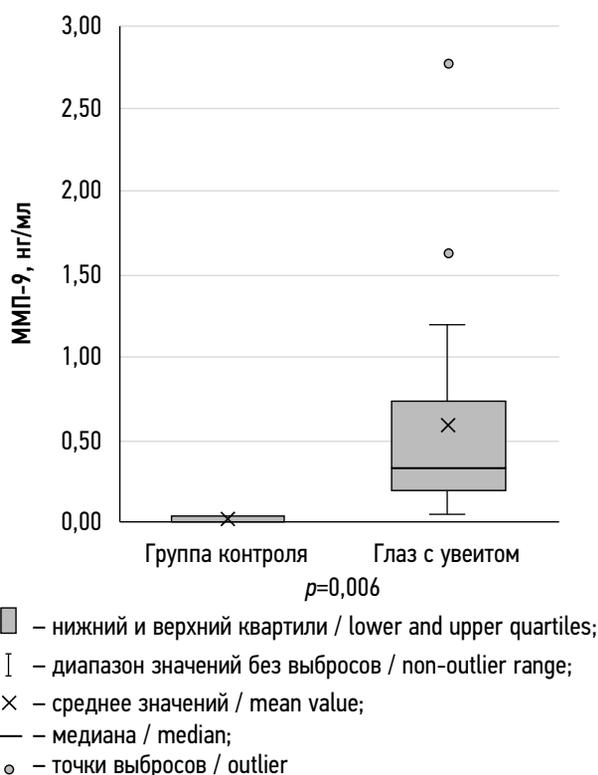


Рис. 1. Содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) во влаге передней камеры (ВПК) в глазах с увеитом и в группе контроля.

Fig. 1. The content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the aqueous humor (AH) of eyes with uveitis and in the control group.

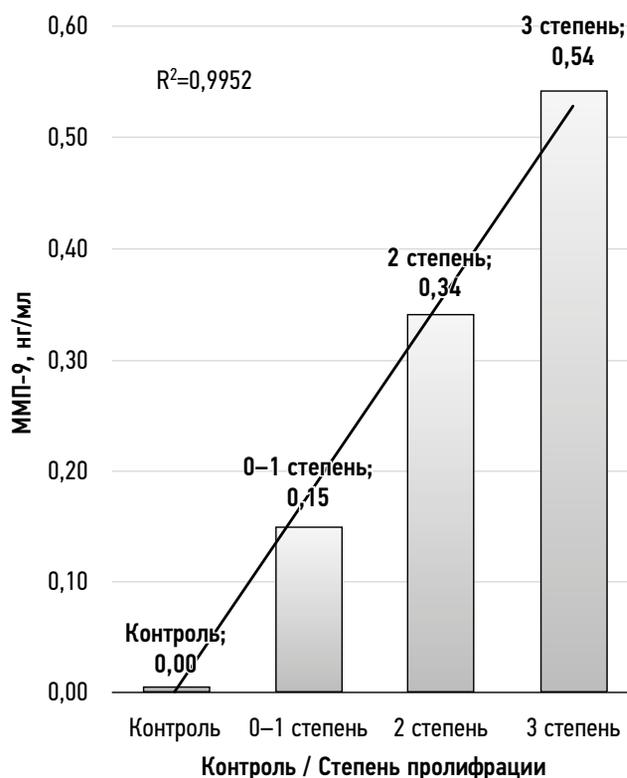


Рис. 2. Медиана содержания матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) во влаге передней камеры (ВПК) при разной степени пролиферативных изменений.

Fig. 2. The content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the aqueous humor (AH) of eyes with varying degrees of proliferative changes.

Таблица 1. Содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) во влаге передней камеры (ВПК) у детей с увеитом

Table 1. The content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the aqueous humor (AH) in children with uveitis

Содержание ММП-9, нг/мл / Content of MMP-9, ng/ml		Влага передней камеры / The aqueous humor of eyes					
		количество глаз / number of eyes	минимальное значение / minimum value	максимальное значение / maximum value	Me	Q1	Q3
активность воспаления / inflammatory activity	неактивный/ремиссия / inactive/remission	9	0,13	2,78	0,39	0,31	0,67
	субактивный / вялотекущий / moderate/sluggish	11	0,05	1,63	0,29	0,17	0,56
локализация увеита / localization of uveitis	передний / anterior	7	0,05	2,78	0,26	0,15	0,33
	периферический / intermediate	12	0,10	1,63	0,39	0,27	0,73
	панувеит / panuveitis	1	0,74	0,74	-	-	-
степень пролиферации / degree of proliferation	0-1	4	0,10	0,39	0,15	0,12	0,23
	2	7	0,12	1,19	0,34	0,28	0,53
	3	9	0,05	2,78	0,54	0,29	0,92
возрастная группа / age group	3-6 лет	1	0,92	0,92	-	-	-
	7-11 лет	9	0,05	2,78	0,31	0,26	1,19
	12-18 лет	10	0,10	0,74	0,32	0,18	0,39

хемокинов и сериновых протеаз, участвующих в воспалительном процессе [13]. Повышение содержания ММП-9 может свидетельствовать о нарушении процессов ремоделирования тканей, что способствует формированию аутоиммунного воспаления с деструкцией тканей и оказывает влияние на пролиферативные процессы [5, 14, 15].

Содержание ММП-9 во ВПК было исследовано при глаукоме, диабетическом макулярном отеке, увеите.

В исследованиях Jonas J.B. с соавт. и Kwon J. с соавт. показано повышение содержания ММП-9 во ВПК при диабетическом макулярном отеке по сравнению с контрольной группой [16, 17]. Исследователи отмечали более высокое

содержание ММП-9 во ВПК при пролиферативной диабетической ретинопатии в сравнении с непролиферативной [17].

Dirk Bauer и соавт. выявили повышение содержания ММП-9 во ВПК у 15 пациентов (возраст в среднем 13,1 года) с вторичной глаукомой при увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом, по сравнению с группой контроля (пациенты с возрастной катарактой) [18].

В работе Yosuf El-Shabrawi и соавт. обследовано 16 пациентов с увеитом, у которых был произведён забор ВПК при разной активности воспалительного процесса [10]. Авторы обнаружили ММП-9 у всех пациентов, в то время как в контрольной группе она не определялась [10]. Кроме того, в этих же исследованиях выявлено увеличение содержания ММП во ВПК с усилением активности увеита, также как и в экспериментальных исследованиях Nick Di Girolamo и соавт. и С. Cuello и соавт. [8, 9].

Нами установлено, что содержание ММП-9 у детей с увеитом значительно выше, чем в контрольной группе, однако, не удалось установить связь активности увеита и содержания ММП-9 ввиду отсутствия пациентов с активной стадией воспаления. Обнаружена корреляция содержания ММП-9 во влаге передней камеры при увеите у детей с выраженностью пролиферативного процесса в глазу. Это указывает на то, что повышенная локальная экспрессия ММП-9 способствует развитию пролиферации соединительной ткани при увеите, что, возможно,

вызвано деструкцией экстрацеллюлярного матрикса и ответной реакцией на этот процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые выявлено повышение содержания ММП-9 во влаге передней камеры у детей с увеитом по сравнению с пациентами без увеита. Впервые установлено корреляция содержания ММП-9 во влаге передней камеры у детей с увеитом с усилением пролиферативного процесса, что ставит вопрос о целесообразности ингибирования активности или снижения синтеза ММП-9 путём терапевтического подавления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва: Медицина, 2000.
2. Zierhut M., Michels H., Stubiger N., et al. Uveitis in children // *Int Ophthalmol Clin.* 2005. Vol. 45, N 2. P. 135–156. doi: 10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2
3. Cunningham E.T., Jr., Smith J.R., Tugal-Tutkun I., et al. Uveitis in Children and Adolescents // *Ocul Immunol Inflamm.* 2016. Vol. 24, N 4. P. 365–371. doi: 10.1080/09273948.2016.1204777
4. Wentworth B.A., Freitas-Neto C.A., Foster C.S. Management of pediatric uveitis // *F1000Prime Rep.* 2014. Vol. 6, N. P. 41. doi: 10.12703/P6-41
5. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы // *Офтальмологические ведомости.* 2015. Т. 8, № 3. С. 28–43.
6. El-Shabrawi Y., Walch A., Hermann J., et al. Inhibition of MMP-dependent chemotaxis and amelioration of experimental autoimmune uveitis with a selective metalloproteinase-2 and -9 inhibitor // *J Neuroimmunol.* 2004. Vol. 155, N 1-2. P. 13–20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.05.010
7. Lan J., Kumar R.K., Di Girolamo N., et al. Expression and distribution of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the human iris and ciliary body // *Br J Ophthalmol.* 2003. Vol. 87, N 2. P. 208–211. doi: 10.1136/bjo.87.2.208
8. Di Girolamo N., Verma M.J., McCluskey P.J., et al. Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis // *Curr Eye Res.* 1996. Vol. 15, N 10. P. 1060–1068. doi: 10.3109/02713689609017656
9. Cuello C., Wakefield D., Di Girolamo N. Neutrophil accumulation correlates with type IV collagenase/gelatinase activity in endotoxin induced uveitis // *Br J Ophthalmol.* 2002. Vol. 86, N 3. P. 290–295. doi: 10.1136/bjo.86.3.290
10. El-Shabrawi Y., Christen W.G., Foster C.S. Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-1 β , interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis // *Current Eye Research.* 2000. Vol. 20, N 3. P. 211–214. doi: 10.1076/0271-3683(200003)2031-9ft211
11. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop // *American Journal of Ophthalmology.* 2005. Vol. 140, N 3. P. 509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
12. Петровская М.С., Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А. Роль инфекционных факторов в развитии пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей // *Российская педиатрическая офтальмология.* 2012. № 2. С. 28–31. doi: 10.17816/rpoj37456
13. Le N.T., Xue M., Castelnoble L.A., Jackson C.J. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation // *Front Biosci.* 2007. Vol. 12, N. P. 1475–1487. doi: 10.2741/2161
14. Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме // *Национальный журнал Глаукома.* 2015. Т. 14. № 4. С.13–20.
15. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 24. P. doi: 10.3390/ijms21249739
16. Jonas J.B., Jonas R.A., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema // *Retina.* 2012. Vol. 32, N 10. P. 2150–2157. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07

17. Kwon J.W., Choi J.A., Jee D. Matrix Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Aqueous Humor of Diabetic Macular Edema Patients // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 7. P. e0159720. doi: 10.1371/journal.pone.0159720

18. Bauer D., Kasper M., Walscheid K., et al. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis With or Without Secondary Glaucoma // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9, N. P. 708. doi: 10.3389/fimmu.2018.00708

REFERENCES

1. Katargina LA, Khvatova AV. Endogennye uveity u detei i podrostkov. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ).
2. Zierhut M, Michels H, Stubiger N, et al. Uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):135–156. doi: 10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2
3. Cunningham ET, Jr., Smith JR, Tugal-Tutkun I, et al. Uveitis in Children and Adolescents. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):365–371. doi: 10.1080/09273948.2016.1204777
4. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:41. doi: 10.12703/P6-41
5. Beletskaya IS, Astakhov SY. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmological statements*. 2015;8(3):28–43.
6. El-Shabrawi Y, Walch A, Hermann J, et al. Inhibition of MMP-dependent chemotaxis and amelioration of experimental autoimmune uveitis with a selective metalloproteinase-2 and -9 inhibitor. *J Neuroimmunol*. 2004;155(1-2):13–20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.05.010
7. Lan J, Kumar RK, Di Girolamo N, et al. Expression and distribution of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the human iris and ciliary body. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(2):208–211. doi: 10.1136/bjo.87.2.208
8. Di Girolamo N, Verma MJ, McCluskey PJ, et al. Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis. *Curr Eye Res*. 1996;15(10):1060–1068. doi: 10.3109/02713689609017656
9. Cuello C, Wakefield D, Di Girolamo N. Neutrophil accumulation correlates with type IV collagenase/gelatinase activity in endotoxin induced uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(3):290–295. doi: 10.1136/bjo.86.3.290
10. El-Shabrawi Y, Christen WG, Foster CS. Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-1B, interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients

with chronic uveitis. *Current Eye Research*. 2000;20(3):211–214. doi: 10.1076/0271-3683(200003)2031-9ft211

11. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
12. Petrovskaya MS, Denisova EV, Slepova OS, Katargina LA. The role of infectious factors in the development of proliferative syndrome in the children presenting with endogenous uveitis. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2012;7(2):28–31. doi: 10.17816/rpoj37456
13. Le NT, Xue M, Castelnoble LA, Jackson CJ. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation. *Front Biosci*. 2007;12:1475–1487. doi: 10.2741/2161
14. Arapiev MU, Lovpache DN, Slepova OS, Balatskaya NV. Investigation of regulatory factors of the extracellular matrix and corneal scleral biomechanical properties in physiological aging and primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2015;14(4):13–20.
15. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24). doi: 10.3390/ijms21249739
16. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32(10):2150–2157. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07
17. Kwon JW, Choi JA, Jee D. Matrix Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Aqueous Humor of Diabetic Macular Edema Patients. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159720. doi: 10.1371/journal.pone.0159720
18. Bauer D, Kasper M, Walscheid K, et al. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis With or Without Secondary Glaucoma. *Front Immunol*. 2018;9:708. doi: 10.3389/fimmu.2018.00708

ОБ АВТОРАХ

Катаргина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>;
AuthorID: 137428; e-mail: katargina@igb.ru

Чеснокова Наталья Борисовна, д.б.н., профессор;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>;
eLibrary SPIN: 8705-7248

Денисова Екатерина Валерьевна, к.м.н.;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>;
eLibrary SPIN: 4111-4330; e-mail: deale_2006@inbox.ru

***Храброва Мария Алексеевна**, аспирант;
адрес: Россия, 105062, Москва,
Садовая-Черногрязская ул., 14/19;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-4264>;
e-mail: khrabrovamaria@mail.ru

Безнос Ольга Валерьевна, врач;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>;
eLibrary SPIN: 7894-5162

AUTHORS INFO

Lyudmila A. Katargina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>;
AuthorID: 137428; e-mail: katargina@igb.ru

Natalya B. Chesnokova, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>;
eLibrary SPIN: 8705-7248

Ekaterina V. Denisova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>;
eLibrary SPIN: 4111-4330; e-mail: deale_2006@inbox.ru

***Maria A. Khrabrova**, graduate student;
address: 14/19 Sadovaya Chernogryazskaya street;
105062 Moscow, Russia;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-4264>;
e-mail: khrabrovamaria@mail.ru

Olga V. Beznos, MD, doctor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>;
eLibrary SPIN: 7894-5162

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author