

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

© С.Г. Дзгоев, 2023
УДК 616.72-002.77. 001.57-06 : 615.355

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-86-91
EDN: JCKLFT

**МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА СОПРОВОЖДАЕТСЯ
ИЗМЕНЕНИЕМ КОРТИКО-ПАПИЛЛЯРНОГО СООТНОШЕНИЯ
ГИАЛУРОНИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧЕК**

*Станислав Георгиевич Дзгоев*¹✉

Институт биомедицинских исследований, Владикавказский Научный центр Российской академии наук, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия

¹stanislavdzgoviev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

РЕФЕРАТ

Ревматоидный артрит является заболеванием, которое сопровождается нарушениями функционирования почек у большинства пациентов, что привлекает внимание исследователей к этой проблеме. Как в суставах, так и в почках, гиалуроновая кислота выполняет важную роль, от степени полимеризации которой зависит работоспособность этих органов. Деградация гиалуроновой кислоты под действием гиалуронидаз, может быть фактором, участвующим как в развитии воспалительного процесса при ревматоидном артрите, так и при реализации осморегулирующих функций организма. **ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** уточнить, сопровождается ли в эксперименте формирование воспалительных изменений суставов изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности в почках. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У крыс линии Вистар путем однократного введения полного адьюванта Фрейнда создавали модель ревматоидного артрита. По прошествии 7 нед после инъекции степень патологических изменений суставов оценивали радиографическим методом и определяли гиалуронидазную активность в различных зонах почек при помощи зимографии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что в коре и папиллярной зоне почек гиалуронидазная активность была характерна для белков с молекулярной массой 63 и 73 кДа. Показано, что развитие воспалительного процесса сопровождается изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности в почках. В папиллярной зоне наблюдалось уменьшение гиалуронидазной активности, в среднем, в 1,6 раза, в то время как в коре почек гиалуронидазная активность увеличивалась в 1,5 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Такое перераспределение гиалуронидазной активности в корковой и папиллярной зонах почек при ревматоидном артрите может приводить к снижению эффективности механизма осмотического концентрирования мочи и нарушениям функционирования почек.

Ключевые слова: почки, ревматоидный артрит, гиалуроновая кислота, гиалуронидаза

Для цитирования: Дзгоев С.Г. Моделирование ревматоидного артрита сопровождается изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности почек. *Нефрология* 2023;27(3):86-91. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-86-91. EDN: JCKLFT

**MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS IS ACCOMPANIED
BY A CHANGE IN THE CORTICO-PAPILLARY RATIO OF
HYALURONIDASE ACTIVITY OF THE KIDNEYS**

Stanislav G. Dzgoev

Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia

e-mail: stanislavdzgoviev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

ABSTRACT

BACKGROUND. Rheumatoid arthritis is a disease that is accompanied by impaired kidney function in most patients, which attracts the attention of researchers to this problem. Both in the joints and in the kidneys, hyaluronic acid plays an important role, the degree of polymerization of which depends on the functioning of these organs. The degradation of hyaluronic acid by hyaluronidases may be a factor involved in the development of the inflammatory process in rheumatoid arthritis as well as in the realization of osmoregulatory functions of the body. In this regard, the purpose of this work was to find out whether the development of this pathology can affect on the hyaluronidase activity in the kidneys. **THE AIM:** to clarify is in the experiment formation of inflammatory changes in the joints accompanied by a change in the cortico-papillary ratio of hyaluronidase activity in the

kidneys. **MATERIALS AND METHODS.** A model of rheumatoid arthritis was created in Wistar rats by a single administration of a complete Freund adjuvant. After 7 weeks after injection, the degree of pathological changes in the joints was assessed by radiographic method and the hyaluronidase activity in various kidney zones was determined using zymography. **RESULTS.** It was revealed that in the cortex and papillary zone of the kidneys, hyaluronidase activity was characteristic of proteins with a molecular weight of 63 and 73 kDa. It has been shown that the development of the inflammatory process is accompanied by a change in the corticopapillary ratio of hyaluronidase activity in the kidneys. In the papillary zone, a decrease in hyaluronidase activity was observed, on average, by 1.6 times, while in the renal cortex, hyaluronidase activity increased by 1.5 times. **CONCLUSION.** Such a redistribution of hyaluronidase activity in the cortical and papillary zones of the kidneys in rheumatoid arthritis can lead to a decrease in the effectiveness of the mechanism of osmotic concentration of urine and impaired kidney function.

Keywords: kidneys, rheumatoid arthritis, hyaluronic acid, hyaluronidase

For citation: Dzgoev S.G. Modeling of rheumatoid arthritis is accompanied by a change in the cortico-papillary ratio of hyaluronidase activity of the kidneys. *Nephrology* 2023;27(3):86-91. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-86-91. EDN: JCKLFT

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит является часто встречающимся заболеванием, одной из причин которого является инфицирование организма различными патогенами с последующей активизацией аутоиммунных изменений, в результате чего соединительнотканые компоненты суставов подвергаются дегенеративным изменениям [1].

Одним из главных компонентов соединительной ткани является гиалуроновая кислота, участвующая в целом ряде физиологических процессов, таких как регуляция водно-электролитного баланса организма, осуществляемого почками [2]. Содержание гиалуроновой кислоты неодинаково распределено в почках млекопитающих. Медуллярная зона содержит в десятки раз больше гиалуроновой кислоты по сравнению с корковой зоной почек [3]. Являясь гигантским биополимером, она может создавать сопротивление току воды из просвета собирательных трубок в кровеносные сосуды. Деполимеризация гиалуроновой кислоты, осуществляемая гиалуронидазами, является одним из факторов, регулирующих процесс осмотического концентрирования мочи в почках [4].

Так же, как и содержание гиалуроновой кислоты, гиалуронидазная активность в почках млекопитающих распределена неравномерно. Наиболее высокая активность фермента характерна для папиллярной зоны почек, которая у белых крыс в 3–4 раза больше, по сравнению с корковым веществом, а при введении антидиуретического гормона разница увеличивается до 10 раз [5]. Это позволяет считать, что гиалуронидазы папиллярной зоны почек принимают непосредственное участие в осморегулирующих реакциях организма.

В суставах гиалуроновая кислота, будучи гигантским биополимером, связывающим большое количество молекул воды, выполняет роль смазки суставных поверхностей и является одним из главных компонентов межклеточного матрикса, от которых зависит нормальная работа сустава.

Кроме того, изменение уровня гиалуроновой

кислоты в организме человека продемонстрировано для таких патологий как злокачественные новообразования, сахарный диабет, ревматоидный артрит, воспалительные процессы [6].

Что касается гиалуронидазной активности, то здесь также наблюдается положительная корреляция роста гиалуронидазной активности с развитием патологических процессов [7, 8].

В этой связи актуальность изучения обмена гиалуроновой кислоты в организме человека обусловлена ее активной ролью как в реализации физиологических функций организма человека, так и в патогенезе целого ряда заболеваний, в числе которых находится и такое заболевание как ревматоидный артрит.

В задачу данного исследования входило создание у лабораторных животных адьювант-индуцированной модели ревматоидного артрита с последующей оценкой гиалуронидазной активности в коре и медуллярной зоне почек.

Цель работы: уточнить, сопровождается ли в эксперименте формирование воспалительных изменений суставов изменением кортикопапиллярного соотношения гиалуронидазной активности в почках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар массой 250–300 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область), которые содержались на стандартной диете в условиях вивария. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтического комитета Института биомедицинских исследований Владикавказского Научного центра Российской академии наук. Животные были разделены на контрольную и опытную группы. Введение растворов проводили под легким наркозом («Золетил», Франция). Крысам контрольной груп-

пы ($n=8$) однократно вводили в правую заднюю конечность подкожно изотонический раствор хлорида натрия в соотношении 0,1 мл на 200 г массы тела, а животным опытной группы ($n=8$) вместо хлорида натрия полный адьювант Фрейнда Difco Laboratories (Detroit, Michigan, США) в том же соотношении. По прошествии 7 нед осуществляли эвтаназию животных в CO_2 – затравочной камере, извлекали почки и выделяли почечные сосочки. Навески ткани коры и почечных сосочков крыс гомогенизировали в охлажденном физрастворе в соотношении 1:2 (вес/объем). Гомогенат центрифугировали 10 мин при 10 000 g при 4 °С. Полученный супернатант распределяли по пробиркам и хранили в морозильной камере при температуре –20 °С до момента определения гиалуронидазной активности при помощи зимографии.

Зимография. Выявление белков с гиалуронидазной активностью осуществляли методом зимографии с импрегнированной в гель гиалуроновой кислотой [9] с некоторыми модификациями [10].

Образцы смешивали с равным объемом буфера, содержащего 4 % додецилсульфат натрия без редуцирующего агента и оставляли при комнатной температуре на один час. Разделение белков проводили за счет диск-электрофореза в системе Лэммли, но без редуцирующего агента [11]. После электрофореза гель отмывался 2,5 % раствором Тритона X-100 в течение 80 мин при комнатной температуре и инкубировался в 0,1 М натрий-ацетатном буфере (рН 3,5) в течение 18 ч при температуре 37 °С. Затем гель инкубировался в 20 мМ Трис-НСl буфере, содержащем 0,1 мг/мл проназу Е («Sigma», Германия) при рН 8,0 в течение 2 ч при температуре 37 °С. Для визуализации зон с гидролизованной ГК гель окрашивался 0,5 % раствором алцианового синего («Panreas», Испания). После обесцвечивания проводилось

повторное окрашивание геля 0,1 % раствором ку-масси бриллиантовый синий R-250 («Serva», Германия) с последующим обесцвечиванием.

Определение молекулярной массы белков, обладающих гиалуронидазной активностью, делали, сканируя окрашенный гель на денситометре GS-900 с программным обеспечением Image Lab («Bio-Rad», США). В качестве стандартов для определения молекулярной массы белков применялся набор рекомбинантных белков («Bio-Rad», США).

Рентгеновские снимки делали на стационарном ветеринарном аппарате Ecoray Ultra 300V (Корея).

Концентрацию белка определяли по методу М. Брэдфорд [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в программе «STATISTICA v.10.».

Центральные тенденции представляли как среднее арифметическое \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Статистическую значимость отличий между группами оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали рентгенологические исследования, введение адьюванта Фрейнда к окончанию 6–7-й недели вызывало у лабораторных животных изменения в суставах, характерные для ревматоидного артрита: неравномерное сужение суставных щелей, кистовидные просветления в головках костей и их субхондральный склероз (рис. 1).

Зимография белков коры и папиллярной зоны почек показала, что максимальная гиалуронидазная активность в этих областях была характерна для белка с молекулярной массой 73 кДа. Также гиалуронидазная активность в виде минорной полосы наблюдалась у белка с молекулярной массой 63 кДа (рис. 2).

В контрольной группе животных суммарная гиалуронидазная активность этих белков в почечном сосочке была в 2,5–3 раза больше, по сравнению с корой почек. В опытной группе гиалуронидазная активность значительно отличалась в коре и сосочке почек по сравнению с контролем. Причем эти отличия были разнонаправленные. Если в почечном сосочке наблюдалось снижение гиалуронидазной активности, то в коре наблюдалась прямо противоположная картина, где гиалуронидазная активность увеличилась по сравнению с

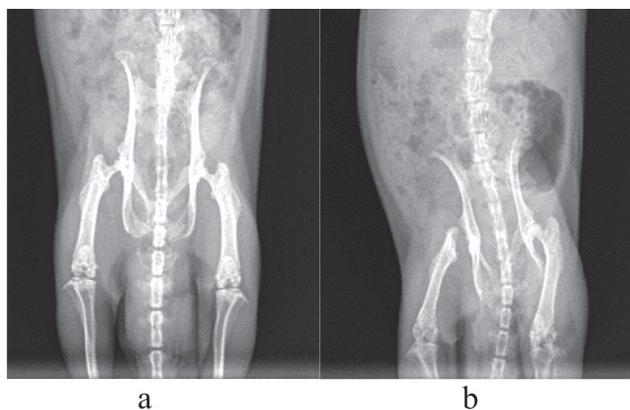


Рисунок 1. Результаты радиографических исследований лабораторных животных. а – контрольная группа, б – опытная группа. Figure 1. Results of radiographic studies of laboratory animals. a-control group, b– experimental group.

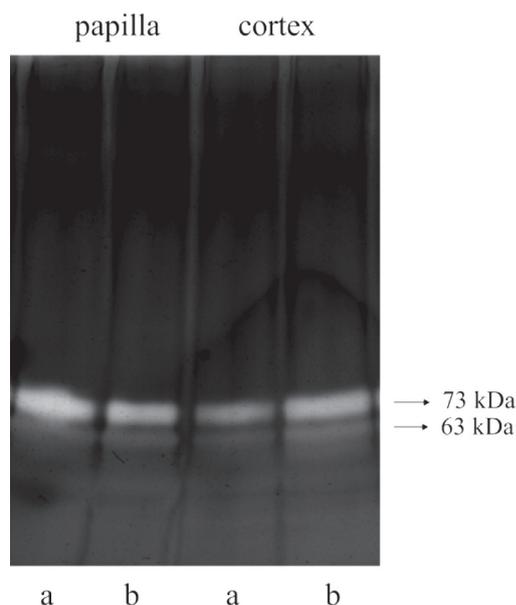


Рисунок 2. Зимограмма белков почечного сосочка и коры почек крыс линии Вистар. Стрелками справа обозначены молекулярные массы белков, проявляющих гиалуронидазную активность. а – контрольная группа, б – опытная группа.

Figure 2. Zymogram of the renal papilla and cortex proteins of Wistar rats. The arrows on the right indicate the molecular weights of proteins exhibiting hyaluronidase activity; a – control group, b – experimental group.

контролем (таблица). В опытной группе значения гиалуронидазной активности папиллярной зоны и коры почек незначительно отличались друг от друга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование адьюванта Фрейнда является рабочей моделью для проведения доклинических испытаний веществ, способных применяться при лечении ревматоидного артрита [13]. Показано, что при ревматоидном артрите высокомолекулярная гиалуроновая кислота разрушается, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости и ведет к ослаблению функции амортизатора и смазки. На фоне уменьшения в синовиальной жидкости и в самом суставе концентрация гиалуроновой кислоты в крови таких больных увеличивается, как предполагают, в результате вымывания ее из суставов [14].

Основную роль в деградации гиалуроновой

кислоты межклеточного матрикса у млекопитающих играют гиалуронидаза 1-го и 2-го типа. Гиалуронидаза 1-го типа считается лизосомальным ферментом, в то время как гиалуронидаза 2-го типа фиксирована на поверхности клеток [15]. Как показывают результаты нашего исследования, максимальная гиалуронидазная активность как в коре, так и в почечном сосочке, была характерна для белка с молекулярной массой 73 кДа, который, очевидно, является главной изоформой гиалуронидазы 1-го типа почечного интерстиция, активность которого в папиллярной зоне почек намного больше по сравнению с другими тканями. Однако в сыворотке крови гиалуронидазная активность данного белка в разы больше по сравнению с почечной папиллой [16, 17].

В контрольной группе, состоящей из здоровых животных, значение суммарной гиалуронидазной активности белков с молекулярной массой 63 и 73 кДа в почечной папилле превышало в несколько раз этот показатель относительно коркового вещества почек. Наши данные хорошо согласуются с имеющимися литературными данными о значительном преобладании гиалуронидазной активности в почечной папилле по сравнению с кортексом. Количество гиалуроновой кислоты, также как и гиалуронидазная активность, в почечной папилле зависят от уровня гидратированности организма и находятся под регулирующим влиянием вазопрессина. При дегидратации или введении гормона содержание гиалуроновой кислоты уменьшается, а гиалуронидазная активность увеличивается, что указывает на роль гиалуроновой кислоты в качестве фактора, способного изменять интерстициальное гидростатическое давление в зависимости от водного баланса организма [18].

В данном исследовании мы обнаружили, что появление патологических изменений, характерных для ревматоидного артрита, сопровождается перераспределением активности фермента, меняющее кортико-папиллярное соотношение гиалуронидазной активности в почках. Данный факт показывает, что развитие ревматоидного артрита может сопровождаться изменением в рабо-

Таблица / Table

Гиалуронидазная активность папиллярной и корковой зоны почек крыс линии Вистар Hyaluronidase activity of renal papillary and cortical zones of Wistar rats

Зоны почек Группы	Папилла		Кортекс	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Гиалуронидазная активность, усл. оптич. ед.	2308.4±63.2	1420.3±49.7*	821.4±33.5▼	1248.8±42.7*

Примечание. Представленные в таблице данные являются средними значениями 8 отдельных экспериментов ($M \pm m$). Достоверность отличий по сравнению с контрольной группой обозначена * при $p = 0,042$ и ▼ при $p = 0,035$ в самой контрольной группе.

Note: Data presented in the table are the average values of 8 individual experiments ($M \pm m$). Significant differences from values for the control group are indicated by * $p = 0.042$ and ▼ $p = 0.035$ in the control group itself.

те почек по поддержанию водно-электролитного баланса организма млекопитающих. Целый ряд патологических процессов, среди которых находится и ревматоидный артрит, сопровождаются увеличением в крови гиалуроновой кислоты. Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации, как и другие нарушения функционирования почек, встречаются при ревматоидном артрите у большинства пациентов, что привлекает внимание исследователей к этой проблеме [19]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что при развитии воспалительного процесса увеличение концентрации гиалуроновой кислоты в кровеносном русле может быть тем фактором, который запускает процесс патологических изменений в почках, начиная с процесса гломерулярной фильтрации, поскольку, будучи гигантским полимером, как сама гиалуроновая кислота, так и ее обломки могут «засорять» гломерулярный аппарат. Формирующиеся фрагменты гиалуроновой кислоты, в свою очередь, могут индуцировать экспрессию адгезивных молекул и провоспалительных цитокинов, приводящих к патологическим изменениям в почках [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одной из возможных причин увеличения гиалуронидазной активности в почечной коре животных с ревматоидным артритом, продемонстрированного в данном исследовании, может быть ответная реакция организма по защите гломерулярного аппарата, обеспечивающего начальный этап мочеобразования в почках – ультрафильтрацию. В свою очередь, при развитии ревматоидного артрита уменьшение активности гиалуронидаз в папиллярной зоне почек может приводить к росту сопротивления межклеточного матрикса осмотическому току воды из собирательных трубок нефронов в кровеносные сосуды и снижению эффективности работы механизма осмотического концентрирования мочи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Folomeeva OM, Erdes S. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Rheumatology Science and Practice* 2007;45(4):4–9. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2007-4-9>
2. Tsepilov RN, Beloded AV. Hyaluronic Acid-an "Old" Molecule with "New" Functions: Biosynthesis and Depolymerization of Hyaluronic Acid in Bacteria and Vertebrate Tissues Including during Carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 2015;80(9):1093–1108. doi:10.1134/S0006297915090011
3. Hansell P, Goransson V, Odland C, Gerdin B, Hallgren R. Hyaluronan content in the kidney in different states of body hydration. *Kidney Int* 2000;58:2061–2068. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00378.x

4. Knepper MA, Saidel GM, Hascall VC, Dwyer T. Concentration of solutes in the renal inner medulla: interstitial hyaluronan as a mechanoosmotic transducer. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F433–F446. doi: 10.1152/ajprenal.00067.2002

5. Иванова ЛН, Горюнова ТЕ, Климова ВП. Активность тканевой гиалуронидазы в почке белых крыс в условиях дегидратации и действия экзогенного антидиуретического гормона. *ДАН СССР* 1975;224(5):1209–1211

- [Ivanova LN, Goriunova TE, Klimova VP. Activity of tissue hyaluronidase in albino rat kidney during dehydration and action of exogenous antidiuretic hormone. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1975;224(5):1209–1211. (In Russ)]

6. Hascall VC, Majors AK, de la Motte CA, Evanko SP, Wang A, Drazba JA, Strong SA, Wight TN. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta* 2004;1673:3–12. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.02.013

7. Ikegami-Kawai M, Okuda R, Nemoto T, Inada N, Takahashi T. Enhanced activity of serum and urinary hyaluronidases in streptozotocin-induced diabetic Wistar and GK rats. *Glycobiology* 2004;14(1): 65–72. doi: 10.1093/glycob/cwh011

8. Дзгоев СГ, Тотров ИН. Гиалуронидазная активность сыворотки крови больных ревматоидным артритом. *Тенденции развития науки и образования* 2019;56(12):53–55

- Dzgoev SG, Totrov IN. Hyaluronidase activity of blood serum of patients with rheumatoid arthritis. *Trends in the development of science and education* 2019;56(12):53–55]. doi: 10.18411/lj-11-2019-269

9. Miura RO, Yamagata S, Miura Y, Harada T, and Yamagata T. Analysis of glycosaminoglycan-degrading enzymes by substrate gel electrophoresis (zymography). *Anal Biochem* 1995;225:333–340. doi: 10.1006/abio.1995.1163

10. Дзгоев СГ. Активность гиалуронидазы 1-го типа в клетках собирательных трубок и интерстиция папиллярной зоны почек крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2019;105(3):295–302.

- Dzgoev SG. Hyaluronidase activity of the 1-st type in the cells of the collecting ducts and interstitium of the papillary zone of rat kidney. *Russ J Physiol* 2019;105(3):295–302. (In Russ)

11. Laemmli UK. Cleavage of Structural Proteins During the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature* 1970;277:680–685. doi: 10.1038/227680a0

12. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248–254. doi: 10.1006/abio.1976.9999

13. Cui X, Wang R, Bian P, Wu Q, Seshadri VDD, Liu L. Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1): 3391–3398. doi: 10.1080/21691401.2019.1649269

14. Laurent TC, Laurent UBG, Fraser JRE. Serum hyaluronan as a disease marker. *Ann Med* 1996;28(3):241–253. doi: 10.3109/07853899609033126

15. Ericsson M, Stern R. Chain Gangs: New aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int* 2012;893947. doi: 10.1155/2012/893947

16. Дзгоев СГ. Активность гиалуронидазы 1-го типа в клетках собирательных трубок и интерстиция папиллярной зоны почек крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2019;105(3): 295–302

- Dzgoev SG. Hyaluronidase activity of the 1-st type in the cells of the collecting ducts and interstitium of the papillary zone of rat kidney. *Russ J Physiol* 2019;105(3): 295–302. (In Russ)

17. Дзгоев СГ. Сравнительная характеристика изоформ гиалуронидазы 1-го типа в соматических тканях и сыворотке белых крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2016;102(8): 963–967

- Dzgoev SG. Comparative characterization of hyaluronidase isoforms of the 1-st type in somatic tissues and serum of white rats. *Russ J Physiol* 2016;102(8):963–967. (In Russ)

18. Stridh S, Palm F, Hansell P. Renal interstitial hyaluronan:

Functional aspects during normal and pathological conditions (Review). *Amer J Physiol* 2012;302(11): R1235–R1249. doi: 10.1152/ajpregu.00332.2011

19. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):206–213. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010

20. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a Crucial Regulator of Inflammation. *Front Immunol* 2014;5:101. doi: 10.3389/fimmu.2014.00101

Сведения об авторе:

Доц. Дзгоев Станислав Георгиевич, канд. биол. наук
362025, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, дом 47. Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», старший научный сотрудник. Тел.: (867)2 539701; e-mail: stanislavdzgoev@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

About the author:

Associate Professor Stanislav G. Dzgoev, PhD
362025. Russia, Republic of North Ossetia–Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 47. Institute of Biomedical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", senior researcher. Tel.: (867)2 539701; e-mail: stanislavdzgoev@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. The author declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 07.10.2022;
одобрена после рецензирования 04.02.2023;
принята к публикации 25.07.2023
The article was submitted 07.10.2022;
approved after reviewing 04.02.2023;
accepted for publication 25.07.2023