

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent654080>

EDN: GACLGK



# Оценка цитотоксичности BMP-2 в составе покрытия дентальных имплантатов в эксперименте *in vitro*

А.Г. Степанов, С.В. Апресян, Э.Г. Начарьян, М.В. Копылов, Г.Г. Казарян, Э.Д. Джуманиязова, В.Е. Карягина

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** На сегодняшний день всё более популярно добавление костного морфогенетического белка 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) к различным костнозамещающим материалам, поскольку он оказывает положительное влияние на остеоинтеграцию и неоостеогенез. Хотя эффективность BMP-2 в регенерации костной ткани очевидна, были высказаны опасения относительно его побочных эффектов, таких как воспаление, эктопическое образование кости, отёк мягких тканей и даже онкогенез. Для понимания причины развития побочных эффектов необходима оценка влияния BMP-2 на разнообразные клетки.

**Цель.** Оценка биологического влияния BMP-2 в составе покрытия зубных имплантатов на клеточную линию моноцитарной лейкемии человека THP-1.

**Методы.** Клеточную культуру THP-1 переносили в 12-луночный планшет в суммарном объёме среды 2 мл/лунка при концентрации  $250 \times 10^3$  клеток на лунку и добавляли PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) до конечной концентрации 150 нМ. Культуру клеток инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 4–6 ч до полной адгезии на культуральный пластик. Далее вносили исследуемые имплантаты (каждый в отдельную лунку) и инкубировали в течение 48 ч. Для детекции апоптотических клеток после 48-часовой инкубации с имплантатами их окрашивали пропидиум йодидом (Lumiprobe, Россия). В каждом образце анализировали по  $1 \times 10^5$  клеток. Иммунофенотипирование проводили с использованием моноклональных антител CD45 (130-113-681, клон 5B; Miltenyi Biotec, Германия). Измерение проб выполняли на проточном цитофлуориметре NovoCyte Advanteon (Agilent, США). Анализ и обработку полученных данных проводили при помощи программного обеспечения Flowing Software 2.

**Результаты.** При оценке цитостатических свойств имплантатов не получено значимых различий между группами с покрытием и без него. Контрольная среда без имплантата значимо отличалась от исследуемых групп, что говорит о том, что само по себе наличие имплантата в лунке оказывает влияние на клетки THP-1. После инкубации с исследуемыми образцами имплантатов процент апоптотических клеток THP-1, детектируемых методом проточной цитометрии после окрашивания пропидиум йодидом (PI-тест), значимо не изменялся между группами, несмотря на некоторый рост данного показателя среди образцов с покрытием. Анализ процента CD45<sup>+</sup> клеток после инкубации с образцами имплантатов с покрытием и без него показал значимое повышение экспрессии исследуемого показателя в группе образцов с покрытием.

**Заключение.** В ходе исследования обнаружено, что имплантаты с покрытием и без него не отличаются между собой по цитостатическим свойствам при инкубации с клетками THP-1. При оценке процента апоптотических клеток THP-1 между группами имплантатов с покрытием и без него значимой разницы также не отмечено. Однако группа имплантатов с покрытием отличалась значимо большим процентом CD45<sup>+</sup> клеток.

**Ключевые слова:** костный морфогенетический белок 2; моноцитарная клеточная линия THP-1; дентальные имплантаты с покрытием; CD45<sup>+</sup> клетки.

## Как цитировать:

Степанов А.Г., Апресян С.В., Начарьян Э.Г., Копылов М.В., Казарян Г.Г., Джуманиязова Э.Д., Карягина В.Е. Оценка цитотоксичности BMP-2 в составе покрытия дентальных имплантатов в эксперименте *in vitro* // Российский стоматологический журнал. 2025. Т. 29, № 3. С. 210–218.

DOI: 10.17816/dent654080 EDN: GACLGK

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent654080>

EDN: GACLGK

# Evaluation of the Cytotoxicity of BMP-2 in the Coating of Dental Implants: An *in Vitro* Study

Alexandr G. Stepanov, Samvel V. Apresyan, Eduard G. Nacharyan, Maxim V. Kopylov, Genrikh G. Kazarian, Enar D. Jumaniyazova, Victoria E. Karyagina

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) is increasingly incorporated into bone graft materials due to its positive effects on osseointegration and de novo bone formation. While its efficacy in bone regeneration is well established, concerns have been raised about adverse effects, including inflammation, ectopic bone formation, soft tissue swelling, and even oncogenesis. Understanding the basis of these effects requires investigation of BMP-2 impact on various cell types.

**AIM:** The study aimed to evaluate the biological effects of BMP-2-containing implant coatings on the human monocytic leukemia cell line THP-1.

**METHODS:** THP-1 cells were seeded in 12-well plates at 2 mL/well and a concentration of  $250 \times 10^3$  cells per well, with PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) added to a final concentration of 150 nM. The cells were incubated at 37 °C with 5% CO<sub>2</sub> for 4–6 h until fully adhered to the culture plastic. Experimental implants (one per well) were then added and incubated for 48 h. To detect apoptotic cells after 48-hour incubation with implants, they were stained with propidium iodide (Lumiprobe, Russia). For each sample,  $1 \times 10^5$  cells were analyzed. Immunophenotyping was performed using anti-CD45 monoclonal antibodies (130-113-681, clone 5B; Miltenyi Biotec, Germany). Samples were analyzed using a NovoCyte Advanteon flow cytometer (Agilent, USA), and data were processed with Flowing Software 2.

**RESULTS:** No significant differences in cytostatic effects were observed between implants with and without BMP-2 coating. However, culture medium alone differed significantly from the implant-containing groups, suggesting that the mere presence of an implant affects THP-1 cell behavior. After incubation with the test implant samples, the percentage of apoptotic THP-1 cells, detected by flow cytometry following propidium iodide staining (PI test), did not significantly change between groups, despite a slight increase in this parameter among coated samples. Notably, a significantly higher proportion of CD45<sup>+</sup> cells was detected after incubation with coated implants.

**CONCLUSION:** The study showed that implants with and without coating do not differ in their cytostatic properties when incubated with THP-1 cells. When assessing the percentage of apoptotic THP-1 cells, no significant difference was observed between groups of implants with and without coating. However, the group of coated implants exhibited a significantly higher percentage of CD45<sup>+</sup> cells.

**Keywords:** bone morphogenetic protein 2; THP-1 monocytic cell line; coated dental implants; CD45<sup>+</sup> cells.

## To cite this article:

Stepanov AG, Apresyan SV, Nacharyan EG, Kopylov MV, Kazarian GG, Jumaniyazova ED, Karyagina VE. Evaluation of the Cytotoxicity of BMP-2 in the Coating of Dental Implants: An *in Vitro* Study. *Russian Journal of Dentistry*. 2025;29(3):210–218. DOI: 10.17816/dent654080 EDN: GACLGK

## ОБОСНОВАНИЕ

Костный морфогенетический белок 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) относится к суперсемейству белков трансформирующего фактора роста бета, которые играют важную роль в процессах остеогенеза, роста и регенерации костной ткани. Впервые BMP-2 был выделен M.R. Urist в 1965 году [1], но лишь в 2007 году FDA одобрило его применение в стоматологии. На сегодняшний день всё более популярно добавление BMP-2 к различным костнозамещающим материалам, поскольку он оказывает положительное влияние на остеоинтеграцию и неоостеогенез. Это особенно актуально для пациентов с нарушением процесса регенерации костной ткани: с сахарным диабетом или перенёсших лучевую терапию при новообразованиях челюстно-лицевой области [2]. BMP-2 доставляется в качестве фактора роста кости во время хирургического этапа установки дентального имплантата, что ускоряет ремоделирование кости. BMP-2 сам по себе продемонстрировал эффективность в регенерации костной ткани, однако использование его носителей способствует пролонгации эффекта и снижению концентрации, необходимой для действия этого белка в месте трансплантации [3, 4]. Хотя эффективность BMP-2 в регенерации костной ткани очевидна, были высказаны опасения относительно его побочных эффектов, таких как воспаление, эктопическое образование кости, отёк мягких тканей и даже онкогенез (большинство из этих побочных эффектов связаны с супрафизиологической концентрацией BMP-2 в результате его быстрого высвобождения из системы доставки [5, 6]. Для понимания причины развития побочных эффектов необходима оценка влияния BMP-2 на разнообразные клетки. В рамках данного исследования мы изучили влияние BMP-2, покрывающего дентальные имплантаты, на иммунные клетки.

## ЦЕЛЬ

Оценка биологического эффекта BMP-2 в составе покрытия зубных имплантатов на клеточную линию моноцитарной лейкемии человека THP-1.

## МЕТОДЫ

Для культивирования моноцитарной клеточной линии THP-1 использовали ростовую среду RPMI-1640 с глутамином («ПанЭко», Россия) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки (Capricorn Scientific, Германия) до 10% и пенициллина-стрептомицина («ПанЭко», Россия) до 1%. Клеточную культуру THP-1 переносили в 12-луночный планшет в суммарном объёме среды 2 мл/лунка при концентрации  $250 \times 10^3$  клеток на лунку и добавляли PMA (phorbol 12-myristate

13-acetate) до конечной концентрации 150 нМ. Культуру клеток инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 4–6 ч до полной адгезии на культуральный пластик. Далее вносили исследуемые имплантаты, каждый в отдельную лунку. Всего было исследовано пять имплантатов с покрытием и пять без него. Клеточную культуру с имплантатами инкубировали в течение 48 ч при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

Для детекции апоптотических клеток после 48-часовой инкубации с имплантатами проводили окрашивание пропидиум йодидом (Lumiprobe, Россия). В каждом образце анализировали по  $1 \times 10^5$  клеток. Измерение выполняли в 300 мкл фосфатно-солевого буфера. Все пробы инкубировали с красителем в течение 5 мин в темноте при комнатной температуре. Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела CD45 (130-113-681, клон 5B; Miltenyi Biotec, Германия). Для окрашивания поверхностного маркера CD45 использовали  $1 \times 10^5$  клеток на образец. Образцы ресуспендировали в 100 мкл фосфатно-солевого буфера с 1% бычьего сывороточного альбумина и окрашивали антителами в течение 15 мин при +4 °С. Измерение проб проводили на проточном цитофлуориметре NovoCyte Advanteon (Agilent, США). В ходе каждого измерения анализировали не менее 10 000 клеток. Анализ и обработку полученных данных выполняли при помощи программного обеспечения Flowing Software 2.

Далее клетки культивировали в 96-луночных планшетах в суммарном объёме среды 200 мкл/лунка при концентрации 15 000 клеток на лунку и при добавлении PMA до конечной концентрации 150 нМ для дифференцировки их в макрофаги. Клетки инкубировали с исследуемыми имплантатами при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub> в течение 48 ч, затем среду удаляли, а в каждую лунку добавляли реагент МТТ («ПанЭко», Россия), растворённый в RPMI-1640 до конечной концентрации 0,5 мг/мл, и инкубировали в тех же условиях в течение 4 ч. После добавляли 100 мкл диметилсульфоксида («ПанЭко», Россия). Формаazan растворяли в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем измеряли оптическую плотность при длине волны 540 нм на мультимодальном микропланшетном ридере Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, США).

## Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена в программе Prism 8 (GraphPad, США) с использованием теста Шапиро–Уилка для оценки нормальности распределения, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (с последующим post-hoc тестом Тьюки) и критерия Краскела–Уоллиса (с последующим post-hoc тестом Данна) для сравнения значений между более чем двумя группами, а также критерия Манна–Уитни и t-test для попарного сравнения. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках данной работы исследовано 10 имплантатов: пять с покрытием и пять без него. При оценке цитостатических свойств имплантатов не было получено статистически значимых различий между группами имплантатов с покрытием и без него. Контрольная среда без имплантата значимо отличалась от исследуемых групп, что говорит о том, что само по себе наличие имплантата в лунке оказывает влияние на клетки ТНР-1 (табл. 1, рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что после инкубации с исследуемыми образцами имплантатов

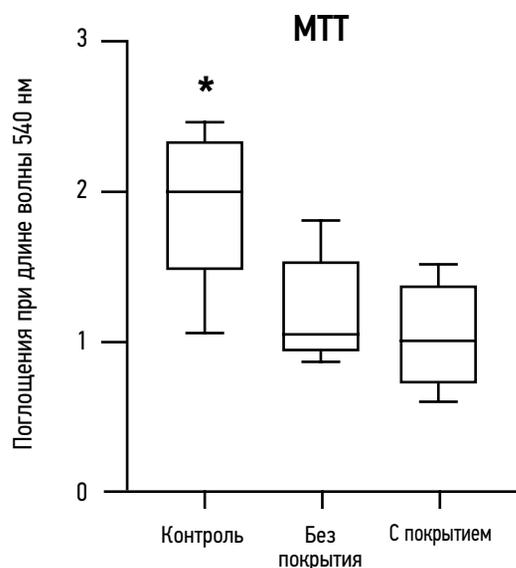
процент апоптотических клеток ТНР-1, детектируемых методом проточной цитометрии после окрашивания пропидиум йодидом (PI-тест), значимо не изменялся между группами, несмотря на некоторый рост данного показателя среди образцов с покрытием (табл. 2, рис. 2). Репрезентативные дот-плот-диаграммы после окрашивания представлены на рис. 3 и 4.

Анализ процента CD45<sup>+</sup> клеток после инкубации с образцами имплантатов с покрытием и без него показал статистически значимое повышение экспрессии исследуемого показателя в группе образцов с покрытием (табл. 3, рис. 5). Репрезентативное окрашивание представлено на рис. 6.

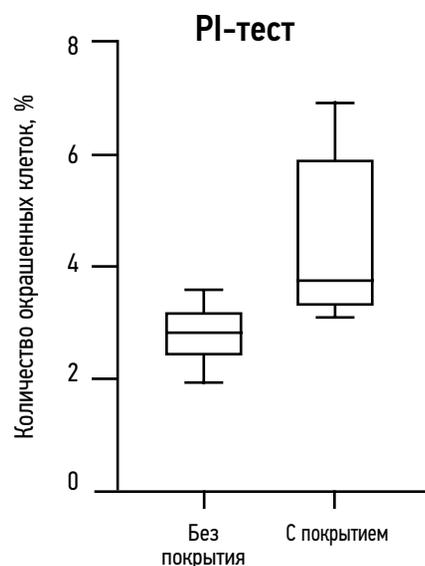
**Таблица 1.** Оптические плотности при длине волны 540 нм для образцов после МТТ-теста

Номер повторности	Контроль (среда без имплантата)	Имплантат без покрытия (n=5)	Имплантат с покрытием (n=5)
1	2,005	0,991	1,245
2	1,881	0,869	1,011
3	1,072	1,043	1,5
4	2,225	1,269	0,832
5	2,452	1,808	0,603
M±SD	1,92±0,52*	1,19±0,37	1,0382±0,3400

Примечание: \*  $p < 0,05$  против групп «без покрытия» и «с покрытием».



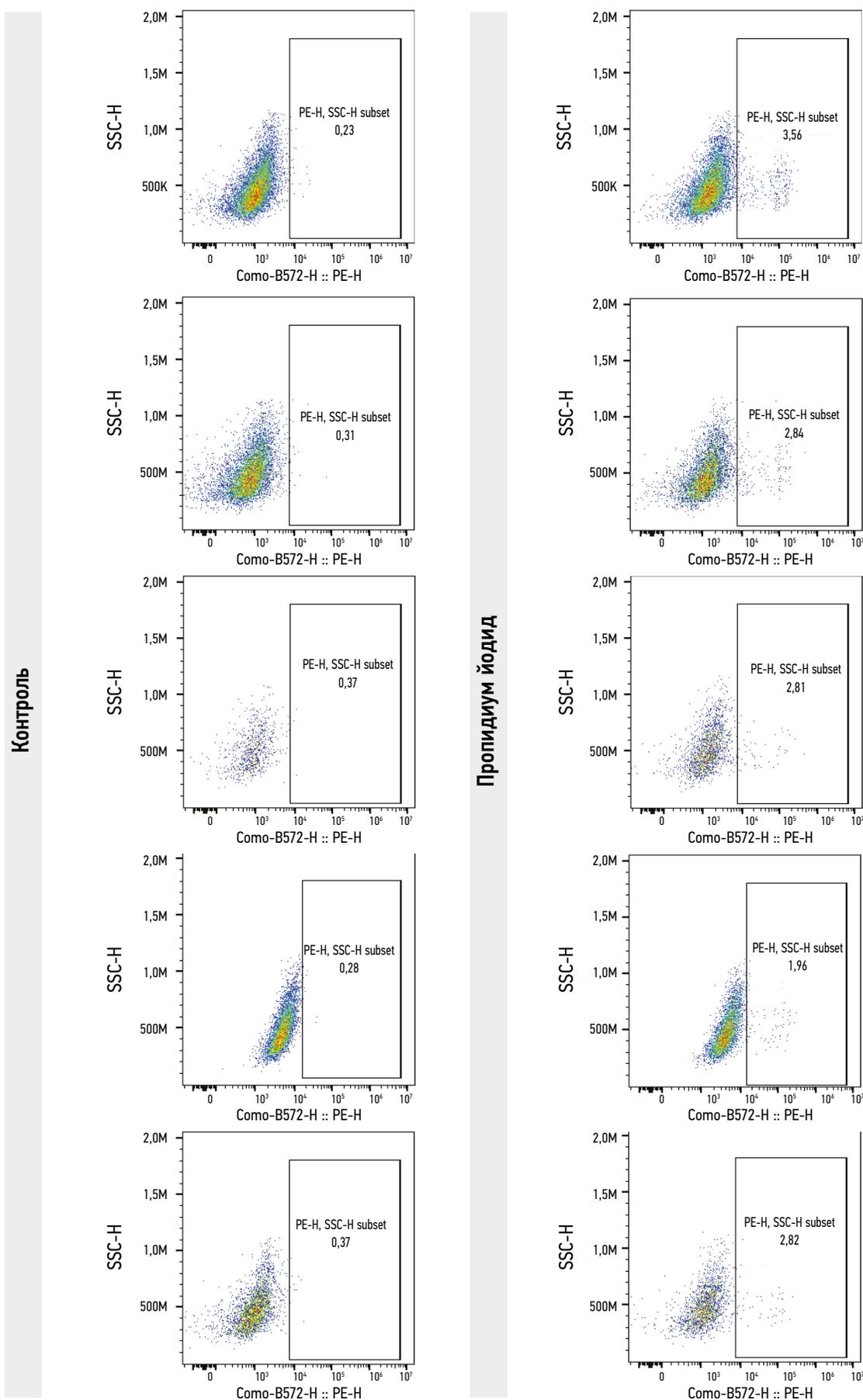
**Рис. 1.** Анализ жизнеспособности клеток ТНР-1 после инкубации с образцами имплантатов с покрытием и без него, а также в контрольной среде; \*  $p < 0,05$  против групп «без покрытия» и «с покрытием».



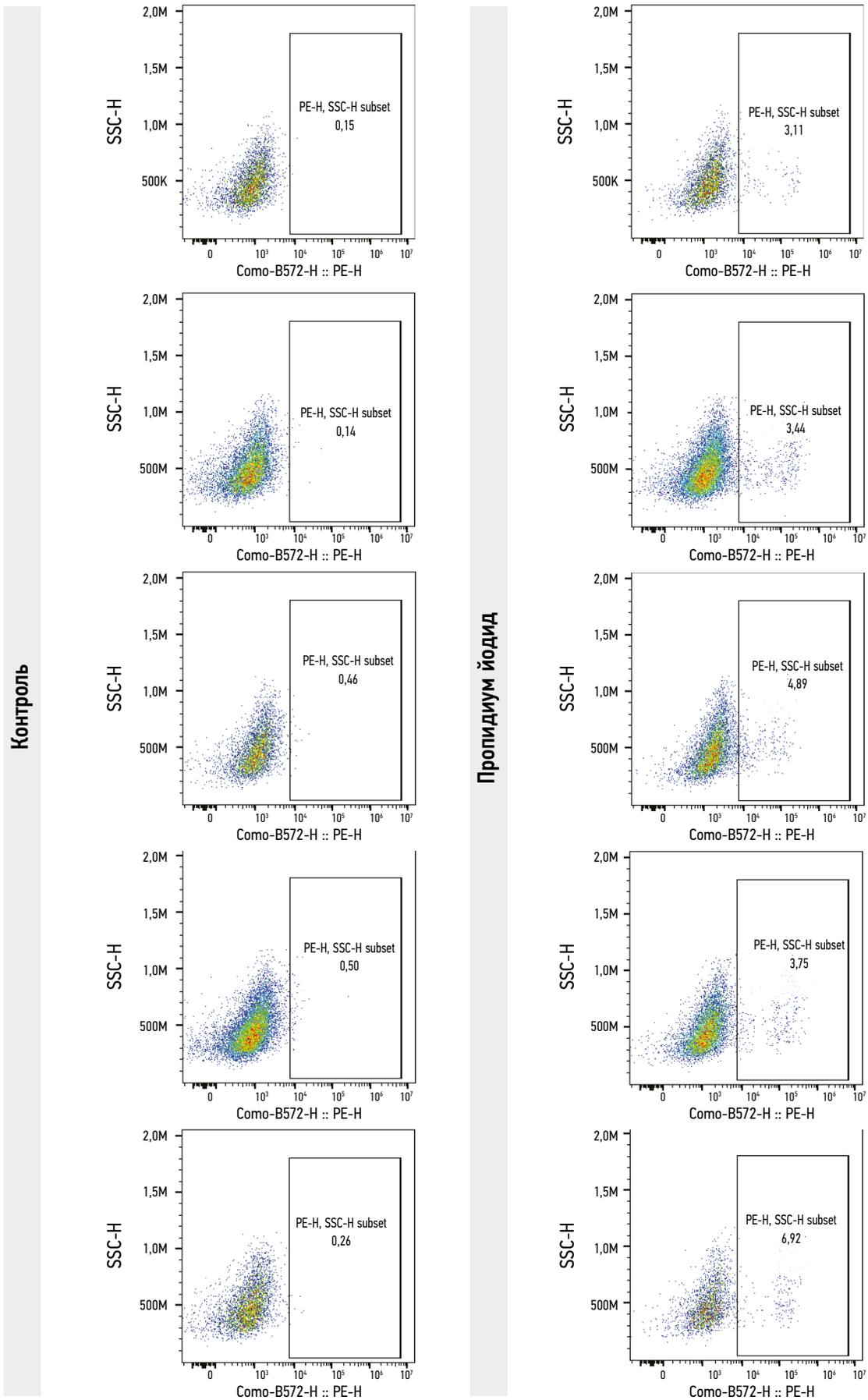
**Рис. 2.** Процент апоптотических пропидиум йодид положительных клеток после инкубации клеток с образцами имплантатов с покрытием и без него.

**Таблица 2.** Количество апоптотических пропидиум йодид положительных клеток после инкубации с образцами имплантатов с покрытием и без него, %

Номер повторности	Без покрытия	С покрытием
1	3,56	3,11
2	2,84	3,44
3	2,81	4,89
4	1,96	3,75
5	2,82	6,92
M±SD	2,79±0,56	4,42±1,54



**Рис. 3.** Оценка процента апоптотических пропидиум йодид положительных клеток линии THP-1 (правый столбик) после инкубации клеток с образцами имплантатов без покрытия. Левый столбик — контроль окрашивания. SSC-H — боковое рассеяние, PE-H — фикоэритрин.

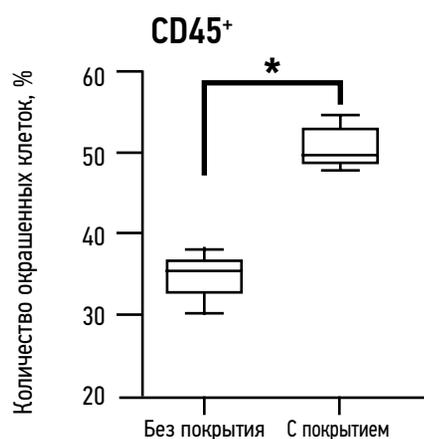
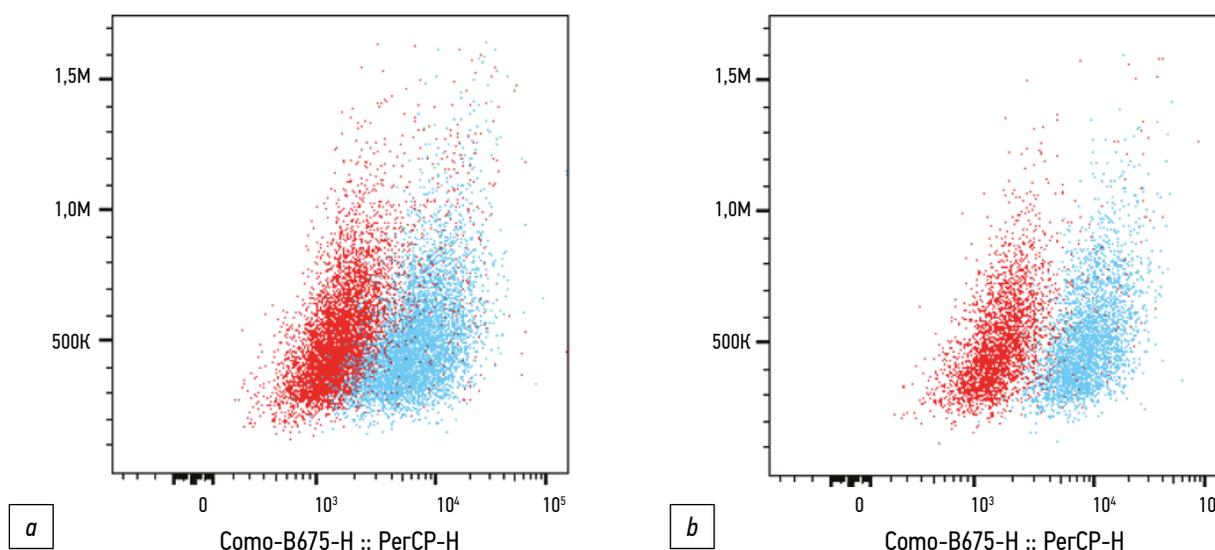


**Рис. 4.** Оценка процента апоптотических пропидиум йодид положительных клеток линии THP-1 (правый столбик) после инкубации клеток с образцами имплантов с покрытием. Левый столбик — контроль окрашивания. SSC-H — боковое рассеяние, PE-H — фикоэритрин.

**Таблица 3.** Количество CD45<sup>+</sup> клеток после инкубации с образцами имплантатов с покрытием и без него, %

Номер повторности	Без покрытия	С покрытием
1	35,5	51,6
2	34,8	54,5
3	30,3	48,8
4	38,1	47,9
5	35,4	49,5
M±SD	34,8±2,8	50,46±2,60*

Примечание: \*  $p < 0,05$  против групп «без покрытия» и «с покрытием».

**Рис. 5.** Процент CD45<sup>+</sup> клеток после инкубации с образцами имплантатов с покрытием и без него; \*  $p < 0,05$  согласно t-тесту.**Рис. 6.** Репрезентативное окрашивание клеток ТНР-1 антителами к CD45<sup>+</sup> (голубое окрашивание) после инкубации клеток с образцами имплантатов без покрытия (а) и с покрытием (б). Красное окрашивание — контрольные клетки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установка дентального имплантата с биопокрытием сопряжена с иммунной реакцией, которая может оказывать отрицательное влияние на интеграцию имплантата и регенерацию кости. Несмотря на усовершенствование биоматериалов за последние десятилетия, неблагоприятные иммунные реакции, такие как воспаление, фиброзная инкапсуляция, разрушение тканей и изоляция или отторжение имплантата, по-прежнему являются основными нежелательными явлениями при установке дентальных имплантатов с покрытием. В данном исследовании мы оценили влияние BMP-2 в составе покрытия дентального имплантата на клеточную линию ТНР-1 и на CD45<sup>+</sup> клетки.

Культура клеток острого миелоидного лейкоза человека ТНР-1 используется в качестве модели моноцитарно-макрофагальной системы и для оценки её роли в иммунном ответе в патологических и физиологических условиях. Моноциты и макрофаги служат ключевыми

компонентами врождённой иммунной системы. Линия клеток ТНР-1 является подходящей клеточной моделью *in vitro* для изучения модуляции функций моноцитов и макрофагов. Макрофаги — это клетки миелоидной линии, численность которых превалирует в процессе воспаления. Кроме того, они оказывают стимулирующее воздействие в течение нормального остеогенеза. Так, было показано, что макрофаги продуцируют большой набор цитокинов, BMP-2, онкостатин М, интерлейкин-23 и другие, которые регулируют остеогенез [7].

CD45, также известный как рецептор тирозинфосфатазы белка типа С или общий антиген лейкоцитов, является важным трансмембранным гликопротеином, экспрессируемым на всех ядросодержащих гемопоэтических клетках. Экспрессия CD45 может увеличиваться из-за различных факторов: она тесно связана с активацией иммунных клеток. Внешние стимулы, в частности патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, могут вызывать

увеличение экспрессии CD45. Например, стимуляция липополисахаридами образцов цельной крови пациентов с COVID-19 привела к увеличению экспрессии CD45 в гранулоцитах и моноцитах [8]. Воспалительная реакция и клеточный стресс могут привести к повышению экспрессии CD45. Активация клеток TLR-1 также может привести к повышению экспрессии CD45, что можно расценивать как признак активации моноцитов или макрофагов *in vivo*. CD45 участвует в регуляции пролиферации клеток. Изменения в клеточном цикле или скорости пролиферации клеток TLR-1 могут потенциально привести к повышенной экспрессии CD45. Многогранная роль CD45 в функции иммунных клеток, от регулирования передачи сигнала до влияния на пролиферацию и дифференцировку клеток, превращает его в динамический маркер, экспрессия которого может меняться в ответ на различные сигналы — как клеточные, так и поступающие извне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты, полученные в ходе настоящей работы, авторы обнаружили, что имплантаты с покрытием и без него не отличаются по цитостатическим свойствам между собой при инкубации с клетками TLR-1. При оценке процента апоптотических клеток TLR-1 между группами имплантатов с покрытием и без него статистически значимой разницы также не отмечено. Однако группа имплантатов с покрытием отличалась статистически значимо бóльшим процентом CD45<sup>+</sup> клеток.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.Г. Степанов — разработка технологии, дизайн исследования, анализ материала, написание и рецензирование статьи; С.В. Аapresян — анализ материала, написание и рецензирование статьи, подготовка текста к публикации; Э.Г. Начарьян — анализ материала, написание статьи, подготовка текста к публикации; М.В. Копылов — написание и рецензирование статьи, подготовка текста к публикации; Г.Г. Казарян, Э.Д. Джуманиязова, В.Е. Карягина — планирование и проведение эксперимента, анализ полученных данных. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы,

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965;150(3698):893–899. doi: 10.1126/science.150.3698.893 EDN: IDBJFX
2. Park SY, Kim KH, Kim S, et al. BMP-2 gene delivery-based bone regeneration in dentistry. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):393. doi: 10.3390/pharmaceutics11080393
3. Sheikh Z, Javaid MA, Hamdan N, Hashmi R. Bone regeneration using bone morphogenetic proteins and various biomaterial carriers. *Materials (Basel)*. 2015;8(4):1778–1816. doi: 10.3390/ma8041778 EDN: UPVUOJ
4. Raza FB, Vijayaragavalu S, Vaidyanathan AK. Bone morphogenetic protein as bone additive around dental implant and its impact on osseointegration:

гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Этическая экспертиза.** Неприменимо.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** A.G. Stepanov: methodology, conceptualization, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; S.V. Apresyan: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; E.G. Nacharyan: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; M.V. Kopylov: writing—original draft, writing—review & editing; G.G. Kazarian, E.D. Jumaniyazova, V.E. Karyagina: methodology, investigation, formal analysis. All authors approved the final version of the manuscript for publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Ethics approval:** Not applicable.

**Funding sources:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

**Data availability statement:** All data generated or analyzed during this study are included in this article.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

a systematic review. *J Dent (Shiraz)*. 2022;23(2 Suppl.):336–348. doi: 10.30476/DENTJODS.2021.90931.1536

5. Neovius E, Lemberger M, Docherty Skogh AC, et al. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(1):37–42. doi: 10.1016/j.bjps.2012.08.015

6. Wang M, Xu C, Zheng Y, et al. In vivo validation of osteoinductivity and biocompatibility of BMP-2 enriched calcium phosphate cement alongside retrospective description of its clinical adverse events. *Int J Implant Dent*. 2024;10(1):47. doi: 10.1186/s40729-024-00567-6 EDN: WXEWIK

7. Tu B, Liu S, Liu G, et al. Macrophages derived from THP-1 promote the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the IL-23/IL-23R/ $\beta$ -catenin pathway. *Exp Cell Res*. 2015;339(1):81–89. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.10.015

8. Ahmed MGT, Limmer A, Sucker C, et al. Differential regulation of CD45 expression on granulocytes, lymphocytes, and monocytes in COVID-19. *J Clin Med*. 2022;11(14):4219. doi: 10.3390/jcm11144219 EDN: HBHV0F

## ОБ АВТОРАХ

\* **Степанов Александр Геннадьевич**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0002-6543-0998; eLibrary SPIN: 5848-6077; e-mail: stepanovmd@list.ru

**Апресян Самвел Владиславович**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-3281-707X; eLibrary SPIN: 6317-9002; e-mail: dr.apresyan@mail.ru

**Начарьян Эдуард Георгиевич**; ORCID: 0009-0005-0081-915X; e-mail: ndg033@me.com

**Копылов Максим Валерьевич**; ORCID: 0000-0001-8567-2225; eLibrary SPIN: 5076-5623; e-mail: kopylov.surg@gmail.com

**Казарян Генрих Геворгович**; ORCID: 0000-0002-3532-983X; eLibrary SPIN: 7872-9168; e-mail: genro96@mail.ru

**Джуманиязова Энар Денисовна**; ORCID: 0000-0002-8226-0433; eLibrary SPIN: 1780-5326; e-mail: enar2017@yandex.ru

**Карягина Виктория Евгеньевна**; ORCID: 0009-0001-3484-9577; eLibrary SPIN: 3833-6029; e-mail: vypryazhkina.viktoriya@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Alexandr G. Stepanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 6 Miklukho-Maklaya st, Moscow, Russia, 117198; ORCID: 0000-0002-6543-0998; eLibrary SPIN: 5848-6077; e-mail: stepanovmd@list.ru

**Samvel V. Apresyan**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-3281-707X; eLibrary SPIN: 6317-9002; e-mail: dr.apresyan@mail.ru

**Eduard G. Nacharyan**, MD; ORCID: 0009-0005-0081-915X; e-mail: ndg033@me.com

**Maxim V. Kopylov**, MD; ORCID: 0000-0001-8567-2225; eLibrary SPIN: 5076-5623; e-mail: kopylov.surg@gmail.com

**Genrikh G. Kazarian**, MD; ORCID: 0000-0002-3532-983X; eLibrary SPIN: 7872-9168; e-mail: genro96@mail.ru

**Enar D. Jumaniyazova**, MD; ORCID: 0000-0002-8226-0433; eLibrary SPIN: 1780-5326; e-mail: enar2017@yandex.ru

**Victoria E. Karyagina**, MD; ORCID: 0009-0001-3484-9577; eLibrary SPIN: 3833-6029; e-mail: vypryazhkina.viktoriya@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author