

# МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ВЕРОЯТНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАПУСКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

Гончаров А.Г.<sup>1</sup>, Татаркина М.А.<sup>1</sup>, Лобанова В.В.<sup>1</sup>, Козенков И.И.<sup>1</sup>,  
Джигкаев А.Х.<sup>2</sup>, Гунбин К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Калининград, Россия

**Резюме.** В статье анализируется вклад митохондриальной дисфункции в развитие воспалительных заболеваний суставов. Митохондрии являются основными поставщиками аденозинтрифосфата (АТФ), побочным продуктом этого производства являются активные формы кислорода (АФК). Митохондрии также обладают эффективным антиоксидантным механизмом, существует определенный баланс между образованием АФК и их нейтрализацией. Накопление с возрастом мутаций (однонуклеотидных замещений — трансверсий и транзиций, а также делеций) в митохондриальной ДНК, расстройство процесса избирательного разрушения (утилизации) поврежденных и дисфункциональных митохондрий — митофагии приводят к нарушению баланса между образованием АФК и их нейтрализацией. Триггерами этого процесса выступают как внутренние факторы — перепроизводство АФК, так и внешние (в ответ на повреждение / травму и инфекцию). В конечном итоге, отказ механизмов контроля качества в результате нарушения процессов митофагии приводит к существенному увеличению неизлечимо поврежденных митохондрий, которые становятся угрозой для выживания клеток. Высокий уровень делеций, накапливающийся с возрастом в генетическом аппарате митохондрий, вызывает усиленное образование АФК, которые, в свою очередь, являются одним из ведущих активаторов цитозольного NLRP3 белка, основного компонента одноименного типа инфламмасом. Усиление формирования инфламмасом, в конечном итоге, запускает каспаз-1 зависимую продукцию провоспалительных интерлейкинов-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и 18 (IL-18). Неполноценное удаление поврежденных митохондрий приводит к гиперактивации воспалительных сигнальных путей и впоследствии к хроническому системному воспалению и развитию воспалительных заболеваний, в том числе первичных остеоартритов (ОА). Для оценки уровня митохондриальной дисфункции мы оценивали количество копий митохондриального генома в постмитотических клетках мышечной ткани у 48 пациентов в возрасте от 45 до 95 лет у которых был установлен диагноз ОА коленного или тазобедренного суставов. В результате нашего исследования были обнаружены и подтверждены закономерности в правилах мутирования мтДНК человека, соответствующие таковым у позвоночных и, в частности, у млеко-

**Адрес для переписки:**

Гончаров Андрей Геннадьевич  
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет  
имени Иммануила Канта»  
236010, Россия, г. Калининград, пр. Победы, 189, кв. 15.  
Тел.: 8 (911) 865-20-66.  
E-mail: agoncharov59@mail.ru

**Address for correspondence:**

Andrey G. Goncharov  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
189 Pobedy Ave, Apt 15  
Kaliningrad  
236010 Russian Federation  
Phone: +7 (911) 865-20-66.  
E-mail: agoncharov59@mail.ru

**Образец цитирования:**

А.Г. Гончаров, М.А. Татаркина, В.В. Лобанова,  
И.И. Козенков, А.Х. Джигкаев, К.В. Гунбин  
«Митохондриальная дисфункция как вероятный  
механизм запуска воспалительных заболеваний  
суставов» // Российский иммунологический журнал,  
2023. Т. 26, № 4. С. 501-506.  
doi: 10.46235/1028-7221-13991-MDA

© Гончаров А.Г. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

A.G. Goncharov, M.A. Tatarkina, V.V. Lobanova,  
I.I. Kozenkov, A.Kh. Dzhighkaev, K.V. Gunbin "Mitochondrial  
dysfunction as a probable mechanism for triggering  
inflammatory joint diseases", Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4,  
pp. 501-506. doi: 10.46235/1028-7221-13991-MDA

© Goncharov A.G. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13991-MDA

питающих. Были построены вырожденные (без разделения мутаций по цепям мтДНК и контекста окружающих нуклеотидов) мутационные спектры для всей выборки мтДНК в целом и для каждого индивидуального образца. Продемонстрировано превышение критического порога гетероплазии мтДНК в трети образцов мышечной ткани, при котором доминантным становится патологический фенотип с заметными биохимическими отклонениями в функционировании системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS). Можно отметить, что показатели гетероплазии ниже у пожилых пациентов, которые в течение своей жизни вели значимую физическую активность (занятия спортом, умеренная физическая работа и т. д.) и гетероплазия показывает обратную корреляцию с высокой копийностью мтДНК. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики патологий старческого возраста и процесса здорового старения.

*Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, воспаление, остеоартрит, иммуностарение*

## MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A PROBABLE MECHANISM FOR TRIGGERING INFLAMMATORY JOINT DISEASES

Goncharov A.G.<sup>a</sup>, Tatarkina M.A.<sup>a</sup>, Lobanova V.V.<sup>a</sup>, Kozenkov I.I.<sup>a</sup>, Dzhigkaev A.Kh.<sup>b</sup>, Gunbin K.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>b</sup> Center for High Medical Technologies, Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** The article concerns the contribution of mitochondrial dysfunction to the development of inflammatory joint diseases. Mitochondria are the main suppliers of adenosine triphosphate (ATP). Reactive oxygen species (ROS) are a by-product of this metabolic process. Mitochondria also have an effective antioxidant mechanism: there is a certain balance between the ROS formation and their inactivation. Accumulation with age of mutations (single nucleotide substitutions, e.g., transversions, transitions, and deletions) in mitochondrial DNA, may cause a disorder in selective destruction (utilization) of damaged and dysfunctional mitochondria (mitophagy) thus leading to imbalance between the ROS production and their neutralization. This process is triggered by both internal factors (ROS overproduction) and external factors, i.e., tissue damage / injury and infection. The failure of quality control mechanisms resulting from disruption of mitophagy leads to a significant increase in terminally damaged mitochondria, which become a threat to cell survival. High level of genetic mutations accumulating with age in mitochondrial genome causes an increased formation of ROS, which, in turn, are one of the leading activators of the cytosolic NLRP3 protein, the main component of inflammasome type of the same name. Increased inflammasome formation ultimately triggers caspase-1 dependent production of pro-inflammatory interleukins-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and 18 (IL-18). Inadequate removal of damaged mitochondria leads to hyperactivation of inflammatory signaling pathways and, subsequently, to chronic systemic inflammation and development of inflammatory diseases, including primary osteoarthritis (OA). To assess the level of mitochondrial dysfunction, we assessed the numbers of mitochondrial genome copies in post-mitotic muscle cells in 48 patients aged 45 to 95 years who were diagnosed with OA of the knee or hip joints. As a result of our study, we have discovered and confirmed some regularities of human mtDNA mutations corresponding to those in vertebrates, and, in particular, in mammals. Degenerate mutation spectra (without classification of mutations by mtDNA chains and the context of surrounding nucleotides) were constructed for mtDNA in general, and for each individual sample. It was demonstrated that, in one-third of muscle samples, the critical threshold of mtDNA heteroplasmy was exceeded, at which the aberrant biochemical phenotype, in terms of oxidative phosphorylation functioning, (OXPHOS) becomes dominant. Of note, the heteroplasmy rates are lower in older patients who have had significant physical activity during their lives (sports, moderate physical work, etc.). Moreover, the heteroplasmy showed an inverse correlation with high mtDNA copy number. The results obtained can be used to diagnose pathologies in elderly, and the process of healthy aging.

*Keywords: mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, osteoarthritis, immunoaging*

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 21-75-20145).

## Введение

Остеоартриты (ОА) включают в себя разнородную группу заболеваний различной этиологии, но объединенных по сходным клиническим проявлениям, морфологической картине. Для каждой из нозологических единиц этой группы характерно поражение всех элементов сустава. В первую очередь поражается суставной хрящ, с последующим вовлечением в патологический процесс субхондральной кости, менисков, синовиальной оболочки, связок, суставной капсулы, околоуставных мышц. Воспалительные и дегенеративные изменения в суставе проявляющиеся болью приводят к существенному нарушению функции сустава и являются наиболее частой причиной инвалидизации лиц пожилого возраста. Значительный рост заболеваемости остеоартрозами ОА, отмеченный ряде масштабных эпидемиологических исследований, ставит перед специалистами вопросы об изучении молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания и, соответственно, поиске новых подходов к его профилактике и лечению. Среди заболеваний, поражающих суставы, наибольший удельный вес составляют поражения тазобедренных и коленных суставов. В многочисленных исследованиях отмечается значимый рост заболеваемости первичными остеоартритами, сопряженными с увеличением возраста. Если клинические проявления гоноартроза или коксоартроза в 40-летнем возрасте отмечаются у 10-15-20% лиц в популяции, то в возрасте 65+ они диагностируются уже у 40-50%, а в возрастной категории 85 и старше заболевание отмечается у 85-90% людей старческого возраста [3]. Таким образом, ОА наряду с остеопорозом в настоящее время рассматривается как возраст-ассоциированная патология. В основе патогенеза ОА лежит хроническое, ассоциированное с возрастом воспаление, приводящее к накоплению повреждений в органах и тканях [2]. К основным факторам формирования провоспалительного статуса у пожилых людей, по мнению Franceschi С. и соавт. (2000), можно отнести хроническую стимуляцию иммунной системы вирусами, измененной микробиотой, эндогенными молекулами опасности (DAMP), накоплением сенесцентных клеток и жировой ткани, продуктами оксидативного стресса и связанным с этим процессом активацией механизмов формирования инфламасом [9]. Оксидативный стресс явля-

ется неперенным проявлением митохондриальной дисфункции.

**Цель исследования** — учитывая ведущую роль митохондриальной дисфункции в развитии и формировании оксидативного стресса, нам представлялось интересным оценить (изучить) уровень митохондриальной гетероплазмы мышечной ткани у лиц с ОА коленных и тазобедренных суставов.

## Материалы и методы

Для оценки уровня митохондриальной дисфункции мы оценивали количество копий митохондриального генома в постмитотических клетках мышечной ткани. Гетероплазмия относится к состоянию, при котором в клетке присутствует более одного варианта мтДНК [5]. Существует биохимический порог, связанный с процентным содержанием мутантной мтДНК, который необходимо превзойти для снижения функции окислительного фосфорилирования (ОХРНОС) и начала проявления патогенного фенотипа [8]. Этот порог может различаться для разных мутаций, например, распространенные точечные мутации m.3243AG и m.8344AG, вызывающие заболевание в мтДНК, обычно должны достигать мутационной нагрузки 80-90%, прежде чем функция ОХРНОС будет нарушена [14], в то время как крупномасштабные делеции мтДНК обычно связаны с пороговым уровнем приблизительно 60% [11]. С целью выявления связи между митохондриальными соматическими мутациями (однонуклеотидными заменами и инделами) и ОА нами изучено 48 образцов мышечной ткани, полученных от пациентов обоего пола, проходивших хирургическое лечение по поводу ОА коленного или тазобедренного суставов (возрастной интервал от 45 до 92 лет). Биоптат мышечной ткани в объеме от 20 до 50 кубических миллиметров получали в ходе проведения операции по эндопротезированию суставов. Получение биопсийного материала проводилось с соблюдением всех биоэтических норм и правил: наличие информированного согласия пациентов, заключения независимых локальных этических комитетов ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта и ФГБУ «ФЦВМТ» МЗ РФ.

### Анализ генетического материала

Проведен анализ детерминант соматической митохондриальной гетероплазмы в постмитотических тканях. Для определения гетероплазмы мтДНК и выявления de-novo мутаций был использован подход, аналогичный описанному в работе В. Arbeithuber [4]. Для обогащения получаемых фракций митохондрий, мы адаптиро-

вали методику В. Arbeithuber, в результате нам удалось из 80-100 мг соединительной и мышечной ткани получать до 500 нг мтДНК, свободной от фрагментов ядерного генома и примесей РНК. Оценка степени чистоты фракций мтДНК от примесей ядерного генома была проведена по адаптированной методике ПЦР-скрининга по участку гена бета-актина и AluSx-повторам в человеческом геноме. Кроме того, была разработана и применена методика нормирования количества геномного материала в образцах, которые в дальнейшем использовались для подготовки библиотек для секвенирования на NGS-платформах. В качестве внутреннего контроля уровня гетероплазии мтДНК были использованы образцы мышечной ткани пациентов, для которых выделялась тотальная ДНК. В дальнейшем для этих образцов методом ПЦР в реальном времени определялась копияность яДНК и мтДНК и сравнивалось их количественное соотношение.

## Результаты и обсуждение

Митохондрии являются основными поставщиками аденозинтрифосфата (АТФ), побочным продуктом этого производства являются активные формы кислорода (АФК). Однако митохондрии также обладают очень эффективным антиоксидантным механизмом. Он состоит из супероксиддисмутазы, которая превращает супероксидные радикалы в перекись водорода, которая затем превращается в воду ферментом глутатионпероксидазой в присутствии восстановленного глутатиона [6]. Т. е. существует определенный баланс между образованием АФК и их нейтрализацией. Однако накопление с возрастом мутаций (однонуклеотидных замен — трансверсий и транзиций, а также делеций) в митохондриальной ДНК приводит к нарушению этого тонкого механизма. Кроме того, нарушается процесс избирательного разрушения (утилизации) поврежденных и дисфункциональных митохондрий — митофагии. Митофагия — сложный процесс, характеризующийся наличием последовательных стадий: инициация митофагии с мечением выбранных белковых мишеней для разрушения митохондрий, поглощения митохондрий путем слияния с аутофагосомой, и окончательная секвестрация в лизосомах, происходящая путем гидролитического расщепления митохондрий. Триггерами этого процесса выступают как внутренние факторы — перепроизводство АФК, так и внешние (в ответ на повреждение / травму и инфекцию). В конечном итоге отказ механизмов контроля

качества в результате нарушения процессов митофагии приводит к накоплению неизлечимо поврежденных митохондрий, которые становятся угрозой для выживания клеток [13]. Неполноценное удаление поврежденных митохондрий приводит к гиперактивации воспалительных сигнальных путей и впоследствии к хроническому системному воспалению и развитию воспалительных заболеваний [7]. Высокий уровень делеций, накапливающийся с возрастом в генетическом аппарате митохондрий, неизбежно приводит к усиленному образованию активных форм кислорода, которые в свою очередь, как предполагается, являются одним из ведущих активаторов цитозольного NLRP3 белка, основного компонента одноименного типа инфламмасом. Усиление формирования инфламмасом, в конечном итоге, приводит к каспаз-1 зависимой продукции провоспалительных интерлейкинов-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и -18 (IL-18) [1]. Роль митохондрий в комплексном механизме старения — это ответственность за развитие оксидативного стресса, являющегося одним из основных факторов активации системы врожденного иммунитета, которая в свою очередь приводит к развитию хронического, стерильного воспаления и лежат в основе патогенеза как возрастных изменений, так и болезней пожилого возраста, в том числе ОА [10].

## Заключение

В результате нашего исследования были обнаружены и подтверждены закономерности в правилах мутирования мтДНК человека, соответствующие таковым у позвоночных и, в частности, у млекопитающих. Были построены вырожденные (без разделения мутаций по цепям мтДНК и контекста окружающих нуклеотидов) мутационные спектры для всей выборки мтДНК в целом и для каждого индивидуального образца. Анализ массива данных гетероплазии в мтДНК у 48 пациентов с широким фенотипическим описанием (образ жизни, физическая и умственная активность, вид труда — тяжелый, легкий, вредный или стрессовый) показал, что некоторые из маркеров лучше коррелировали с возрастным, а не с патологическим (связанным с заболеваниями), процессом старения. В нашей работе был проведен анализ и подсчитано общее количество однонуклеотидных замен (транзиции и трансверсии) во всех образцах: самыми распространенными мутациями являются комплементарные друг другу замены Т > С (35,04%) и А > G (24,79%), суммарно 59,83% всех нуклеотидных замен. Таким образом, в нашем ис-

следовании продемонстрировано превышение критического порога гетероплазмии мтДНК в трети образцов мышечной ткани, при котором доминантным становится патологический фенотип с заметными биохимическими отклонениями в функционировании системы ОХРНOS. Замена А > G типична для мтДНК млекопитающих и связана с окислительным повреждением одноцепочечной ДНК [12]. В недавнем исследовании [15] было показано, что количество мутаций Т > С и А > G увеличивается с возрастом в 3,2 раза. Полученные нами данные позволяют предположить наличие митохондриальной дисфункции из-за гетероплазмии, вызванной преимущественно окислительным стрессом, в образцах мышечной ткани, полученных от больных ОА. Возможно, накопление мутаций Т > С и А > G может быть одной из причин старения, а также является маркером старения тканей. Ввиду того, что количество митохондрий и уровень

их гетероплазмии в различных тканях имеют существенную вариабельность, в зависимости от энергопотребления, открытым остается вопрос о том можно ли экстраполировать результаты, полученные на мышечной ткани на хрящевую ткань. Кроме того, пока дискуссионным остается вопрос: связанный с митохондриальной дисфункцией окислительный стресс является триггером или участником воспалительных явлений в суставе? Также можно отметить, что показатели гетероплазмии ниже у пожилых пациентов, которые в течение своей жизни вели значимую физическую активность (занятия спортом, умеренная физическая работа и т. д.), и гетероплазмия показывает обратную корреляцию с высокой копийностью мтДНК. Полученные результаты, возможно, могут быть использованы для диагностики патологий старческого возраста и процесса здорового старения.

## Список литературы / References

1. Ганковская Л.В., Артемьева О.В., Намазова-Баранова Л.С., Семенков В.Ф., Свитич О.А., Греченко В.В. Иммунологические аспекты старения и возраст-ассоциированная патология. М.: Педиатр, 2021. 156 с. [Gankovskaya L.V., Artemyeva O.V., Namazova-Baranova L.S., Semenkov V.F., Svitich O.A., Grechenko V.V. Immunological aspects of aging and age-associated pathology]. Moscow: Pediatr, 2021. 156 p.
2. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит // РМЖ, 2020. № 7. С. 33-38. [Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammatory theory of aging, age-related diseases and osteoarthritis. breast cancer. *RMZh = Russian Medical Journal*, 2020, no. 7, pp. 33-38. (In Russ.)]
3. Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, Vol. 30, no. 2, pp. 184-195.
4. Arbeithuber B., Hester J., Cremona M.A., Stoler N., Zaidi A., Higgins B., Anthony K., Chiaromonte F., Diaz F.J., Makova K.D. Age-related accumulation of de novo mitochondrial mutations in mammalian oocytes and somatic tissues. *PLoS Biol.*, 2020, Vol. 18, no. 7, e3000745. doi: 10.1371/journal.pbio.3000745.
5. Bax B.E. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: approaches to diagnosis and treatment. *J. Transl. Genet. Genom.*, 2020, Vol. 4, pp. 1-16.
6. Choubey V., Zeb A., Kaasik A. Molecular mechanisms and regulation of mammalian mitophagy. *Cells*, 2021, Vol. 11, no. 1, 38. doi: 10.3390/cells11010038.
7. Dabravolski S.A., Nikiforov N.G., Zhuravlev A.D., Orekhov N.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Role of the mtDNA mutations and mitophagy in inflammaging. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 3, 1323. doi: 10.3390/ijms23031323.
8. Fang T., Wang M., Xiao H., Wei X. Mitochondrial dysfunction and chronic lung disease. *Cell Biol. Toxicol.*, 2019, Vol. 35, no. 6, pp. 493-502.
9. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., de Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2000, Vol. 908, pp. 244-254.
10. Jang J.Y., Blum A., Liu J., Finkel T. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.*, 2018, Vol. 128, no. 9, pp. 3662-3670.
11. Meyers D.E., Basha H.I., Koenig M.K. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex. Heart Inst. J.*, 2013, Vol. 40, no. 4, pp. 385-394.
12. Mikhailova A.G., Mikhailova A.A., Ushakova K., Tretiakov E.O., Iliushchenko D., Shamansky V., Lobanova V., Kozenkov I., Efimenko B., Yurchenko A.A., Kozenkova E., Zdobnov E.M., Makeev V., Yurov V., Tanaka M., Gostimskaya I., Fleischmann Z., Annis S., Franco M., Wasko K., Denisov S., Kunz W.S., Knorre D., Mazunin I., Nikolaev S., Fellay J., Reymond A., Khrapko K., Gunbin K., Popadin K. A mitochondria-specific mutational signature of aging: increased rate of A > G substitutions on the heavy strand. *Nucleic Acids Res.*, 2022, Vol. 50, no. 18, pp. 10264-10277.
13. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2020, Vol. 1866, no. 10, 165838. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165838.

14. Ray K. Mitochondrial dysfunction in Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, Vol. 17, no. 5, 260. doi: 10.1038/s41575-020-0291-y.

15. Sanchez-Contreras M., Sweetwyne M.T., Tsantilas K.A., Whitson J.A., Campbell M.D., Kohn B.F., Kim H.J., Hipp M.J., Fredrickson J., Nguyen M.M., Hurley J.B., Marcinek D.J., Rabinovitch P.S., Kennedy S.R. The multi-tissue landscape of somatic mtDNA mutations indicates tissue-specific accumulation and removal in aging. *Elife*, 2023, Vol. 12, e83395. doi: 10.7554/eLife.83395.

---

**Авторы:**

**Гончаров А.Г.** — к.м.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Татаркина М.А.** — лаборант-исследователь Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Лобанова В.В.** — лаборант-исследователь Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Козенков И.И.** — младший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Джигкаев А.Х.** — к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ, г. Калининград, Россия

**Гунбин К.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник Центра геномных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**Authors:**

**Goncharov A.G.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Tatarkina M.A.**, Research Laboratory Assistant, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Lobanova V.V.**, Research Laboratory Assistant, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Kozenkov I.I.**, Junior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Dzhigkaev A.Kh.**, PhD (Medicine), Head, Department of Traumatology and Orthopedics, Center for High Medical Technologies, Kaliningrad, Russian Federation

**Gunbin K.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Genomic Research, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

---

Поступила 12.07.2023  
Принята к печати 14.07.2023

Received 12.07.2023  
Accepted 14.07.2023