

Научная статья

УДК 616-092.9:59

EDN CAZQEB

DOI: 10.22450/19996837_2023_3_69

**Преимущества моделирования оксидативного стресса
воздействием переменного магнитного поля низкой частоты**

**Степан Владимирович Панфилов¹, Татьяна Викторовна Миллер²,
Наталья Владимировна Симонова³, Ирина Юрьевна Саяпина⁴,
Антон Павлович Лашин⁵**

^{1,3,4} Амурская государственная медицинская академия

Амурская область, Благовещенск, Россия

² Дальневосточный государственный аграрный университет

Амурская область, Благовещенск, Россия

⁵ Российский государственный аграрный университет – Московская
сельскохозяйственная академия имени К. А. Тимирязева (Калужский филиал)

Калужская область, Калуга, Россия

¹ panfilstep59@gmail.com, ² tmiller2004@mail.ru,

³ simonova.agma@yandex.ru, ⁵ ant.lashin@yandex.ru

Аннотация. Окислительный стресс – это процесс, происходящий в организме из-за избытка свободных радикалов и недостатка противодействующих им антиоксидантов. Увеличение этих свободных радикалов и кислорода в организме заставляет клетки окисляться, влияя на их функции и повреждая их. Моделирование оксидативного стресса в эксперименте представляет важную составляющую фармакологических исследований на доклиническом этапе. В статье проведен анализ апробации модели воздействия переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с доказавшей свою состоятельность ранее моделью влияния высоких температур на теплокровный организм. Для проведения эксперимента было сформировано четыре группы лабораторных животных по 30–36 крыс в каждой. Преимущества модели формирования оксидативного стресса влиянием магнитного поля подтверждены более выраженным накоплением продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени крыс в сравнении с интактными животными и крысами, подвергнутыми гипертермии. Влияние магнитного поля на крыс сопровождалось статистически значимым превышением относительно интактных крыс уровня диеновых конъюгатов на 17–21 % в плазме крови и на 36–43 % в ткани печени ($p < 0,05$). Концентрация гидроперекисей липидов в условиях магнитной индукции выросла на 14–20 % в плазме крови и на 30–32 % в ткани печени в сравнении с интактной группой ($p < 0,05$). Более выраженную динамику продемонстрировал вторичный продукт липопероксидации – малоновый диальдегид, накопление которого было статистически значимо превышено у животных, подвергнутых воздействию высоких температур. Таким образом, экспериментально подтверждены преимущества модели формирования оксидативного стресса воздействием переменного магнитного поля низкой частоты.

Ключевые слова: оксидативный стресс, переменное магнитное поле низкой частоты, гипертермия, продукты липопероксидации, диеновые конъюгаты, гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид, крысы

Для цитирования: Панфилов С. В., Миллер Т. В., Симонова Н. В., Саяпина И. Ю., Лашин А. П. Преимущества моделирования оксидативного стресса воздействием переменного магнитного поля низкой частоты // Дальневосточный аграрный вестник. 2023. Том 17. № 3. С. 69–76. doi: 10.22450/19996837_2023_3_69.

Original article

Advantages of modeling oxidative stress with a low frequency alternating magnetic field

Stepan V. Panfilov¹, Tatyana V. Miller²,Natalia V. Simonova³, Irina Yu. Sayapina⁴, Anton P. Lashin⁵^{1, 3, 4} Amur State Medical Academy, Amur region, Blagoveshchensk, Russia² Far Eastern State Agrarian University, Amur region, Blagoveshchensk, Russia⁵ Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (Kaluga branch), Kaluga region, Kaluga, Russia¹ panfilstep59@gmail.com, ² tmiller2004@mail.ru,³ simonova.agma@yandex.ru, ⁵ ant.lashin@yandex.ru

Abstract. Experimental modeling of oxidative stress is an important component of pharmacological studies at the preclinical stage. The article presents the results of approbation of the model of the impact of a low-frequency alternating magnetic field in comparison with the previously proven model of the influence of high temperatures on a warm-blooded organism. For the experiment, 4 groups of laboratory animals were formed, 30–36 rats each. The advantages of the model of oxidative stress formation under the influence of a magnetic field are confirmed by a more pronounced accumulation of lipid peroxidation products in the blood plasma and liver tissue of rats compared to intact animals and rats subjected to hyperthermia. The influence of the magnetic field on rats was accompanied by a statistically significant excess of the level of diene conjugates relative to intact rats by 17–21 % in blood plasma and by 36–43 % in liver tissue ($p < 0.05$). The concentration of lipid hydroperoxides under magnetic induction increased by 14–20 % in blood plasma and 30–32 % in liver tissue compared with the intact group ($p < 0.05$). More pronounced dynamics was demonstrated by the secondary product of lipid peroxidation – malon dialdehyde, the accumulation of which was statistically significantly higher in animals exposed to high temperatures. Thus, the advantages of the model of oxidative stress formation under the influence of a low-frequency alternating magnetic field have been experimentally confirmed.

Keywords: oxidative stress, low frequency alternating magnetic field, hyperthermia, lipid peroxidation products, diene conjugates, lipid hydroperoxides, malon dialdehyde, rats

For citation: Panfilov S. V., Miller T. V., Simonova N. V., Sayapina I. Yu., Lashin A. P. Preimushchestva modelirovaniya oksidativnogo stressa vozdeistviem peremennogo magnitnogo polya nizkoi chastoty [Advantages of modeling oxidative stress with a low frequency alternating magnetic field]. *Dal'nevostochnyj agrarnyj vestnik. – Far Eastern Agrarian Bulletin.* 2023; 17; 3: 69–76. (in Russ.). doi: 10.22450/19996837_2023_3_69.

Введение. Стремительные темпы технического прогресса расширили диапазон антропогенных стресс-факторов, негативно влияющих на теплокровный организм [1–3].

Проведенными ранее в Амурской государственной медицинской академии исследованиями было показано, что интегральным компонентом патогенеза стресс-реакции в ответ на воздействие физических факторов является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с формированием оксидативного стресса [4–8]. Учитывая ежегодное ухудшение электромагнитной обстановки и фрагментарность доклинических иссле-

дований, посвященных изучению хронического воздействия электромагнитного поля на организм, моделирование оксидативного стресса переменным магнитным полем низкой частоты (ПМП НЧ) с последующим поиском эффективных фармакокорректоров является актуальным.

Цель работы – изучить возможность моделирования оксидативного стресса воздействием переменного магнитного поля низкой частоты.

Для достижения поставленной цели необходимо решить ряд задач:

1. Изучить концентрацию диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в плазме крови

и ткани печени крыс в условиях воздействия переменного магнитного поля низкой частоты.

2. Изучить концентрацию диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в плазме крови и ткани печени крыс в условиях воздействия высоких температур.

Материалы и методика исследований. Исследования проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Амурской государственной медицинской академии на 131 особи белых беспородных крыс-самцов массой 180–230 г в соответствии с нормативными требованиями проведения доклинических экспериментальных исследований и с разрешения локального этического комитета.

Моделирование оксидативного стресса осуществляли воздействием переменного магнитного поля низкой частоты ежедневно в течение 7; 14; 21 дня (длительность экспозиции – 3 часа) с помощью системы колец Гельмгольца (диаметр один метр), запитанной от источника переменного тока частотой 50 Гц, с индукцией магнитного поля 0,4 мТл. При этом клетки с животными помещали в центре установки (контрольная группа 2, n=35).

В качестве модели сравнения использовали подтвердившую свою эффективность ранее в многочисленных доклинических исследованиях, проведенных в академии, модель формирования оксидативного стресса воздействием высоких температур (ВТ), которое осуществляли ежедневно в течение 7; 14; 21 дня (длительность экспозиции – 45 минут) (контрольная группа 1, n = 36).

Все воздействия на животных проводили с соблюдением адекватных условий влажности и вентиляции. Контролем служили две интактных группы, в каждой по 30 животных, находящиеся в стандартных условиях вивария.

Забой животных проводили путем декапитации на 7; 14; 21 дни эксперимента по 10–12 крыс из интактных и контрольных групп. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали, исследуя содержание диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГЛ), малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и ткани печени животных [9].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 10.0. Малое число наблюдений стало основанием для описания результатов с помощью расчета медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля (Q_1 ; Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость изменений показателей в динамике внутри группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Во всех процедурах оценки различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Результаты анализа диеновой конъюгации липидов в плазме крови и ткани печени крыс в условиях воздействия высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты позволили установить статистически значимые изменения параметра в сравнении с интактными животными (табл. 1).

В условиях воздействия высоких температур достоверный рост концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови составил 24 % (7 день), 26 % (14 день) и 31 % (21 день) ($p < 0,05$); в ткани печени – 30; 29 и 27 % соответственно ($p < 0,05$).

Влияние переменного магнитного поля низкой частоты на крыс сопровождалось статистически значимым превышением относительно интактных крыс уровня продукта перекисидации в плазме крови на 17 % к концу первой недели опыта; на 20 % – к концу второй; на 21 % – к концу третьей недели ($p < 0,05$); в ткани печени – на 37; 36 и 43 % соответственно ($p < 0,05$). Причем необходимо указать на достоверный рост концентрации диеновых конъюгатов в ткани печени крыс контрольной группы в динамике воздействия переменного магнитного поля низкой частоты от 7-го к 21-му дню ($p < 0,05$).

Статистически значимые изменения относительно интактных крыс установлены в отношении гидроперекисей липидов, содержание которых превысило на 23 % (7 день), 26 % (14 день) и 16 % (21 день) в плазме крови, и на 18; 20 и 19 % соответственно в ткани печени на фоне гипертермии ($p < 0,05$). В условиях переменного магнитного поля низкой частоты – на 14; 14 и 20 % соответственно в плазме крови,

Таблица 1 – Концентрация диеновых конъюгатов в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с интактными животными, Me [Q₁; Q₃]

Table 1 – Concentration of diene conjugates in blood plasma (nmol/ml) and liver tissue (nmol/g of tissue) of rats under conditions of exposure to high temperatures and a low frequency alternating magnetic field in comparison with intact animals, Me [Q₁; Q₃]

Группы животных	Сроки опыта	Концентрация диеновых конъюгатов	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 (n=30)	7-й день	36,9 [33,8; 39,0]	124,3 [119,5; 128,1]
	14-й день	36,2 [33,0; 38,8]	123,8 [118,6; 126,9]
	21-й день	35,8 [32,2; 37,6]	124,7 [120,2; 128,0]
Контрольная группа 1 (высокие температуры) (n=36)	7-й день	45,7 [42,9; 48,3]*	161,0 [155,4; 166,0]*
	14-й день	45,6 [42,0; 49,1]*	159,5 [154,2; 165,4]*
	21-й день	46,9 [44,1; 49,5]*	158,8 [153,5; 164,6]*
Интактная группа 2 (n=30)	7-й день	35,6 [32,2; 37,8]	126,2 [120,8; 129,7]
	14-й день	36,0 [33,1; 38,9]	125,5 [119,4; 131,2]
	21-й день	35,3 [33,0; 38,2]	126,6 [121,9; 131,0]
Контрольная группа 2 (переменное магнитное поле низкой частоты) (n=35)	7-й день	41,5 [38,7; 44,9]*	172,8 [168,1; 178,3]*
	14-й день	43,1 [39,8; 46,2]*	171,3 [165,5; 177,8]*
	21-й день	42,7 [39,5; 45,8]*	180,5 [172,7; 184,5]**
* p<0,05, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни); ** p<0,05, по сравнению с контрольными животными на 7-й день (статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона).			

и на 32; 33 и 30 % в ткани печени (p< 0,05) (табл. 2).

Вторичный продукт липопероксидации – малоновый диальдегид накапливался при воздействии высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты, о чем свидетельствуют статистически значимые различия с соответствующими интактными группами в плазме крови и ткани печени.

Увеличение концентрации малонового диальдегида происходило более вы-

ражено в условиях переменного магнитного поля низкой частоты (как в плазме крови, так и в ткани печени), что наглядно демонстрируют категоризованные гистограммы (рис. 1, 2).

На гистограммах в контрольной группе 2 распределение слегка скошено вправо в сравнении с другими группами, что свидетельствует о более выраженном прооксидантном действии переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с воздействием высоких температур.

Таблица 2 – Концентрация гидроперекисей липидов в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с интактными животными, Ме [Q₁; Q₃]

Table 2 – Concentration of lipid hydroperoxides in blood plasma (nmol/ml) and liver tissue (nmol/g of tissue) of rats exposed to high temperatures and a low frequency alternating magnetic field in comparison with intact animals, Me [Q₁; Q₃]

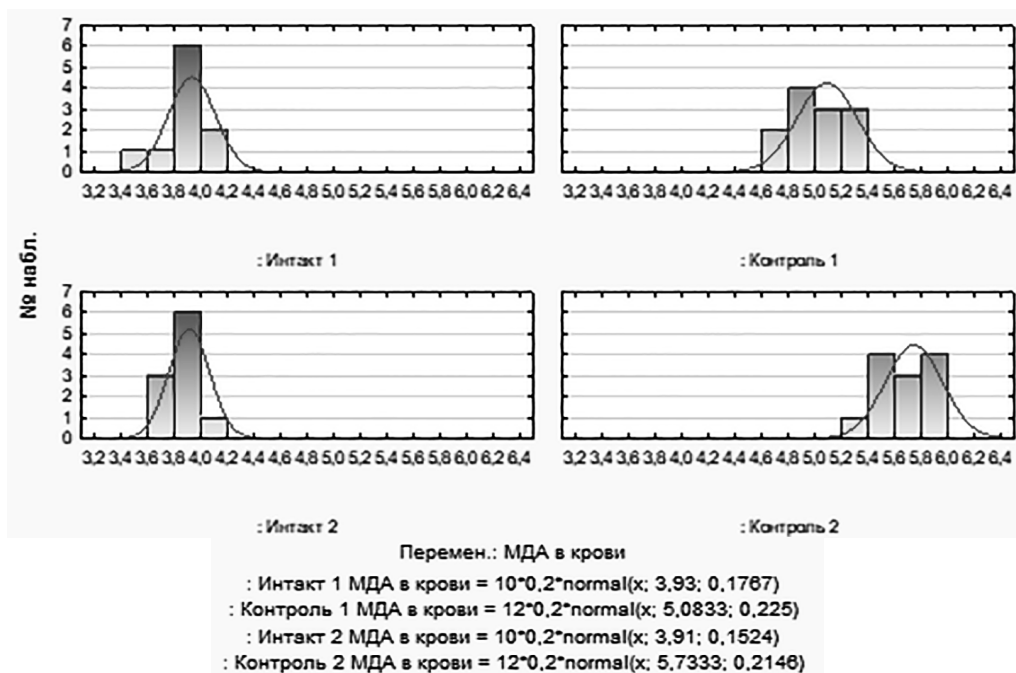
Группы животных	Сроки опыта	Концентрация гидроперекисей липидов	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 (n=30)	7-й день	30,3 [26,5; 33,1]	63,7 [59,2; 67,4]
	14-й день	29,7 [25,9; 33,0]	62,9 [58,0; 66,5]
	21-й день	30,6 [26,2; 34,3]	62,1 [57,8; 66,4]
Контрольная группа 1 (высокие температуры) (n=36)	7-й день	37,3 [34,2; 40,5]*	75,3 [72,1; 79,0]*
	14-й день	37,4 [33,8; 39,9]*	75,6 [73,2; 78,4]*
	21-й день	35,5 [32,3; 38,6]*	73,9 [69,8; 78,1]*
Интактная группа 2 (n=30)	7-й день	30,2 [26,8; 33,4]	62,5 [58,4; 66,5]
	14-й день	31,0 [28,5; 34,6]	64,4 [59,5; 67,8]
	21-й день	30,5 [27,1; 34,2]	64,0 [58,7; 68,1]
Контрольная группа 2 (переменное магнитное поле низкой частоты) (n=35)	7-й день	34,5 [30,1; 36,7]*	82,9 [78,2; 87,5]*
	14-й день	35,3 [30,9; 37,6]*	85,7 [80,9; 88,6]*
	21-й день	36,6 [33,0; 39,2]*	83,4 [79,5; 87,0]*
* p<0,05, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни).			

Заключение. На лабораторных животных изучен процесс перекисного окисления липидов путем моделирования оксидативного стресса, вызванного воздействием переменного магнитного поля низкой частоты и высоких температур.

При воздействии переменного магнитного поля низкой частоты содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и ткани печени у крыс увеличено и в среднем составляет: диеновых конъюгатов в плазме крови – 17–21 %, в ткани печени – 36–43 %; гидроперекисей липидов в плазме крови – 14–20 %, в ткани печени 30–32 %.

Малоновый диальдегид накапливался при воздействии высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты; его содержание значительно превышено у животных, подвергнутых воздействию высоких температур.

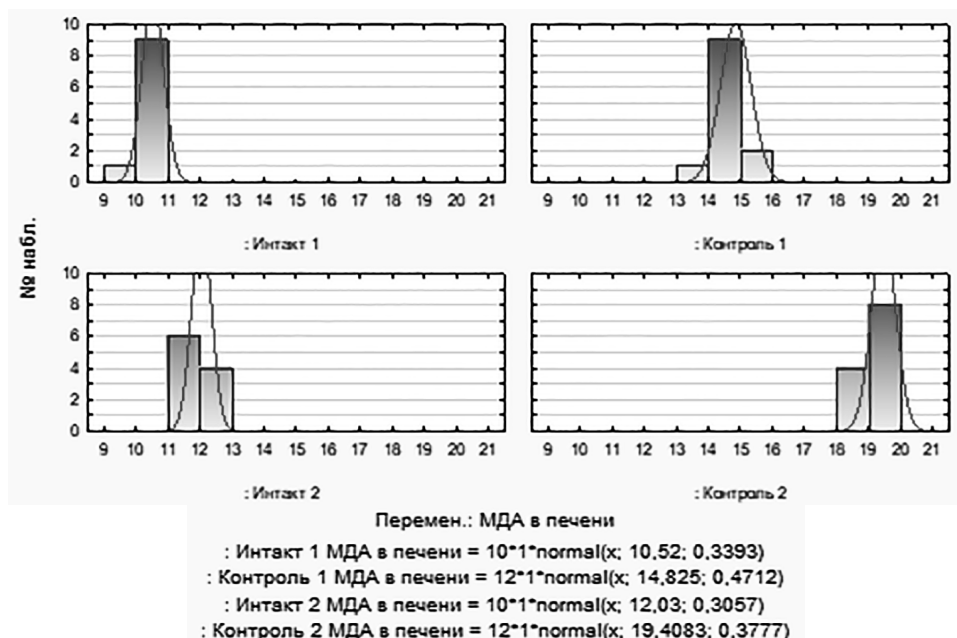
Экспериментально подтверждены преимущества модели формирования оксидативного стресса воздействием переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с гипертермией, базируемые на более выраженном накоплении продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени лабораторных животных.



контроль 1 – высокая температура;
 контроль 2 – переменное магнитное поле низкой частоты

Рисунок 1 – Концентрация малонового диальдегида в плазме крови животных интактных и контрольных групп

Figure 1 – Concentration of malon dialdehyde in the blood plasma of animals of intact and control groups



контроль 1 – высокая температура;
 контроль 2 – переменное магнитное поле низкой частоты

Рисунок 2 – Концентрация малонового диальдегида в ткани печени животных интактных и контрольных групп

Figure 1 – Concentration of malon dialdehyde in liver tissue of animals of intact and control groups

Список источников

1. Косолапов В. А., Трегубова И. А. Моделирование стресса в эксперименте // Лекарственный вестник. 2022. № 23 (2). С. 17–19. EDN: KAMWSQ.
2. Лашин А. П., Симонова Н. В., Симонова Н. П. Эффективность применения настоев лекарственных растений у новорожденных телят // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2014. № 9 (96). С. 153–157. EDN: SZBUOB.
3. Приходько В. А., Селизарова Н. О., Оковитый С. В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II // Архив патологии. 2021. № 83 (3). С. 62–69. DOI: 10.17116/patol20218303162.
4. Доровских В. А., Ли О. Н., Симонова Н. В., Штарберг М. А., Бугреева Т. А. Ремаксол в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных холодным воздействием // Якутский медицинский журнал. 2015. № 4 (52). С. 21–24.
5. Лашин А. П., Симонова Н. В., Симонова Н. П. Фитопрофилактика диспепсии у новорожденных телят // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2015. № 9 (108). С. 189–192. EDN: UJKGNL.
6. Лашин А. П., Симонова Н. В. Фитопрепараты в коррекции окислительного стресса у телят // Дальневосточный аграрный вестник. 2017. № 4 (44). С. 131–135. EDN: CBZBTW.
7. Рапиев Р. А., Маннапова Р. Т. Биохимический статус организма животных как компенсаторно-регуляторная реакция на фоне действия стресса // Фундаментальные исследования. 2013. № 10–12. С. 2663–2666. EDN: RQRXCJ.
8. Lashin A., Simonova N., Miller T., Panfilov S., Chubin A. Substantiation of the choice of the model for the formation of oxidative stress in preclinical studies // Development and Modern Problems of Aquaculture (AQUACULTURE 2022): E3S Web of Conferences : International Scientific and Practical Conference, 2023. Vol. 381. P. 01106. DOI: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202338101106>.
9. Кудаева И. В., Маснабиева Л. Б. Методы оценки оксидативного статуса в лабораторной практике // Медицинский алфавит. 2015. № 1 (2). С. 14–18. EDN: TVYXAR.

Reference

1. Kosolapov V. A., Tregubova I. A. Modelirovanie stressa v eksperimente [Simulation of stress in experiment]. *Lekarstvennyj vestnik. – Medicinal Bulletin*, 2022; 23 (2): 17–19. EDN: KAMWSQ (in Russ.).
2. Lashin A. P., Simonova N. V., Simonova N. P. Effektivnost' primeneniya nastoev lekarstvennykh rastenij u novorozhdennykh telyat [The effectiveness of the use of infusions of medicinal plants in newborn calves]. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – Bulletin of the Krasnoyarsk State Agrarian University*, 2014; 9 (96): 153–157. EDN: SZBUOB (in Russ.).
3. Prihod'ko V. A., Selizarova N. O., Okovityj S. V. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya gipoksii i adaptatsii k nej. Chast' II [Molecular mechanisms of hypoxia development and adaptation to it. Part II]. *Arhiv patologii. – Archive of Pathology*, 2021; 83 (3): 62–69. DOI: 10.17116/patol20218303162 (in Russ.).
4. Dorovskih V. A., Li O. N., Simonova N. V., Shtarberg M. A., Bugreeva T. A. Remaksol v korrektsii processov perekisnogo okisleniya lipidov biomembran, inducirovanny hholodovym vozdeystviem [Remaxol in the correction of lipid peroxidation of biomembranes induced by cold exposure]. *Yakutskij medicinskij zhurnal. – Yakut Medical Journal*, 2015; 4 (52): 21–24 (in Russ.).
5. Lashin A. P., Simonova N. V., Simonova N. P. Fitoprofilaktika dispepsii u novorozhdennykh telyat [Phytoprophylaxis of dyspepsia in newborn calves]. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – Bulletin of the Krasnoyarsk State Agrarian University*, 2015; 9 (108): 189–192. EDN: UJKGNL (in Russ.).
6. Lashin A. P., Simonova N. V. Fitopreparaty v korrektsii okislitel'nogo stressa u telyat [Phytopreparations in the correction of oxidative stress in calves]. *Dal'nevostochnyj agrarnyj vestnik. – Far Eastern Agrarian Bulletin*, 2017; 4 (44): 131–135. EDN: CBZBTW. (in Russ.).
7. Rapiev R. A., Mannapova R. T. Biohimicheskij status organizma zhivotnykh kak kompensatorno-regulyatornaya reakciya na fone dejstviya stressa [Biochemical status of the

animal organism as a compensatory-regulatory response against the background of stress]. *Fundamental'nye issledovaniya. – Fundamental Research*, 2013; 10–12: 2663–2666. EDN: RQRXCJ (in Russ.).

8. Lashin A., Simonova N., Miller T., Panfilov S., Chubin A. Substantiation of the choice of the model for the formation of oxidative stress in preclinical studies. Proceedings from Development and Modern Problems of Aquaculture (AQUACULTURE 2022): E3S Web of Conferences: International Scientific and Practical Conference. (PP. 01106), 2023. Vol. 381. DOI: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202338101106>.

9. Kudaeva I. V., Masnavieva L. B. Metody ocenki oksidativnogo statusa v laboratornoj praktike [Methods for assessing oxidative status in laboratory practice]. *Medicinskij alfavit. – Medical alphabet*, 2015; 1 (2): 14–18. EDN: TVYXAR (in Russ.).

© Панфилов С. В., Миллер Т. В., Симонова Н. В., Саяпина И. Ю., Лашин А. П., 2023

Статья поступила в редакцию 01.08.2023; одобрена после рецензирования 21.08.2023; принята к публикации 01.09.2023.

The article was submitted 01.08.2023; approved after reviewing 21.08.2023; accepted for publication 01.09.2023.

Сведения об авторах

Панфилов Степан Владимирович, аспирант, Амурская государственная медицинская академия, panfilstep59@gmail.com;

Миллер Татьяна Викторовна, кандидат биологических наук, Дальневосточный государственный аграрный университет, ORCID: 0000-0002-9900-3724, tmiller2004@mail.ru;

Симонова Наталья Владимировна, доктор биологических наук, профессор, Амурская государственная медицинская академия, simonova.agma@yandex.ru;

Саяпина Ирина Юрьевна, доктор биологических наук, доцент, Амурская государственная медицинская академия;

Лашин Антон Павлович, доктор биологических наук, доцент, Российский государственный аграрный университет – Московская сельскохозяйственная академия имени К. А. Тимирязева (Калужский филиал), ant.lashin@yandex.ru

Information about authors

Stepan V. Panfilov, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy, panfilstep59@gmail.com;

Tatyana V. Miller, Candidate of Biological Sciences, Far Eastern State Agrarian University, ORCID: 0000-0002-9900-3724, tmiller2004@mail.ru;

Natalia V. Simonova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Amur State Medical Academy, simonova.agma@yandex.ru;

Irina Yu. Sayapina, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Amur State Medical Academy;

Anton P. Lashin, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (Kaluga Branch), ant.lashin@yandex.ru

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.