

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-2-185-192

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ АОРТОАРТЕРИИТЕ I ТИПА

А.Д. ГАИБОВ<sup>1</sup>, О. НЕЪМАТЗОДА<sup>2</sup>, Б.И. КОБИЛБЕКОВ<sup>1</sup>, Ю.М. КОСИМОВ<sup>2</sup>, С.Г. АЛИ-ЗАДЕ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>2</sup> Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

<sup>3</sup> Кафедра хирургических болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** изучить особенности перекисного окисления липидов (ПОЛ) стресса и антиоксидантной системы (АОС) крови при неспецифическом аортоартериите (НАА) с преимущественным поражением брахиоцефальных сосудов.

**Материал и методы:** изучены некоторые компоненты ПОЛ (малоновый диальдегид – МДА), АОС (супероксиддисмутаза – СОД, аскорбиновая кислота – АК) и воспалительного процесса (сиаловая кислота – СК) у 16 пациентов с I типом НАА, где воспалительный процесс локализуется преимущественно в дуге аорты и её ветвях. Наиболее часто НАА был отмечен среди лиц женского пола (n=14; 87,5%), средний возраст пациентов составил 20,8±0,8 лет. Исследование вышеуказанных показателей проводили в два этапа – при поступлении пациентов в стадии обострения воспаления и после проведения таргетной противовоспалительной, иммунокорректирующей и антиоксидантной терапии – в стадии ремиссии воспалительного процесса.

**Результаты:** изучение процессов ПОЛ и АОС показало, что у всех пациентов при поступлении из-за острого воспалительного процесса имело место значимое нарушение системы «оксиданты-антиоксиданты». Так, концентрация МДА была увеличена в 2,6 раза и составила 3,9±0,1 мкмоль/л. После проведения патогенетически обоснованной таргетной терапии отмечалось значимое его снижение до 2,9±0,1 мкмоль/л (p<0,001). Также на фоне активных процессов липопероксидации заметно снижалась активность АОС организма. Так, активность СОД и АК в период острого воспалительного процесса была снижена в 1,4 и 1,3 раза соответственно и составила 13,3±0,1 у.е./л и 57,8±0,3 мкмоль/л соответственно. Повторное исследование указанных показателей после проведения пульс-терапии показало значимое увеличение их активности по сравнению с исходными данными – до 15,9±0,2 у.е./л и 63,9±0,4 мкмоль/л соответственно. Содержание СК, которая является одним из важных компонентов гликопротеинов и гликолипидов мембран клеток, было увеличено в 2,3 раза (6,1±0,1 ммоль/л) и после лечения значимо снизилось до 3,4±0,1 ммоль/л (p<0,001). Такие факторы, как пол и возраст, не влияли на динамику изменений показателей, кроме показателей СК, которая имела более высокие значения у женщин (p<0,05).

**Заключение:** при НАА в стадии острого воспаления отмечается увеличение содержания МДА, свидетельствующее об окислительном стрессе. На этой почве происходит снижение показателей АОС, что необходимо учитывать при проведении предоперационной подготовки пациентов к предстоящим реваскуляризирующим операциям. Включение в протокол стандартной терапии НАА и широкое применение антиоксидантов позволяют улучшить результаты лечения пациентов.

**Ключевые слова:** неспецифический аортоартериит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, аскорбиновая кислота, сиаловая кислота.

**Для цитирования:** Гаиров АД, Неъматзода О, Кобилбеков БИ, Косимов ЮМ, Али-Заде СГ. Окислительный стресс и антиоксидантная система при неспецифическом аортоартериите I типа. *Вестник Авиценны*. 2022;24(2):185-92. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-185-192>

## OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN TYPE I TAKAYASU ARTERITIS

A.D. GAIBOV<sup>1</sup>, O. NEMATZODA<sup>2</sup>, B.I. KOBILBEKOV<sup>1</sup>, YU.M. KOSIMOV<sup>2</sup>, S.G. ALI-ZADE<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>2</sup> Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

<sup>3</sup> Department of Surgical Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To study the features of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system (AOS) in blood in Takayasu arteritis (NF) with a predominant lesion of brachiocephalic vessels.

**Methods:** Several markers of LPO (malondialdehyde – MDA), AOS (superoxide dismutase – SOD, ascorbic acid – AA) and inflammation (sialic acid – SA) were studied in 16 patients with type I TA, where the inflammatory process was localized mainly in the aortic arch and its branches. Most commonly TA was observed among females (n=14; 87.5%), the average age of patients was 20.8±0.8 years. The study of the above markers was carried out in two stages: upon admission of patients in the stage of exacerbation of inflammation and after targeted anti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant therapy – in the stage of remission of the inflammatory process.

**Results:** The study of LPO and AOS showed that in all patients, upon admission, there was a considerable oxidant-antioxidant imbalance due to an acute inflammatory process. MDA was increased by 2.6 times constituting 3.9±0.1 µmol/l. After pathogenetically targeted therapy, its significant decrease to 2.9±0.1 µmol/l (p<0.001) was achieved. Activation of LPO was paralleled with a significant decrease of the body's AOS markers. The activity of SOD and concentration of AA during acute inflammatory process was reduced by 1.4 and 1.3 times, and amounted to 13.3±0.1 c.u./l and 57.8±0.3 µmol/l, respectively. After pulse therapy these indicators showed a significant increase compared with the initial data: up to 15.9±0.2 c.u./l and 63.9±0.4 µmol/l, respectively. The content of SA, which is one of the important components of cell membrane glycoproteins and glycolipids, was increased by 2.3 times (6.1±0.1 mmol/l), while after treatment it significantly decreased to 3.4±0.1 mmol/l (p<0.001). Gender and age did not affect the dynamics of the specified markers, except for SA, which showed higher values in women (p<0.05).

**Conclusion:** With TA in the stage of acute inflammation, increased content of MDA was found, indicating development of the oxidative stress. On this background the AOS indicators were decreased, which should be taken into account during preoperative preparation of patients for upcoming revascularization. The inclusion antioxidants in the protocol of standard TA therapy may improve the patients' outcomes.

**Keywords:** Takayasu arteritis, lipid peroxidation, antioxidant system, malondialdehyde, superoxide dismutase, ascorbic acid, sialic acid.

**For citation:** Gaibov AD, Nematzoda O, Kobilbekov BI, Kosimov YuM, Ali-Zade SG. Okislitel'nyy stress i antioksidantnaya sistema pri nespetsificheskom aortoarteriite I tipa [Oxidative stress and antioxidant system in type I Takayasu arteritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(2):185-92. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-185-192>

## ВВЕДЕНИЕ

Неспецифический аortoартериит (НАА), являющиеся идиопатическим хроническим воспалительным процессом, считается второй по значимости после атеросклероза причиной окклюзионно-стенотического поражения аорты и отходящих от неё магистральных сосудов [1-3]. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований патология встречается у 1,2-33 человек на 1 миллион населения и в основном у лиц женского пола и молодого возраста, проживающих в странах с жарким климатом [1, 4-6].

В результате аутоиммунных процессов и гранулематозного воспаления при НАА происходит повреждение эндотелия сосудов, что приводит не только к его дисфункции, но и последующей гиперплазии и обструкции сосудов [2, 7]. Кроме того, дисфункция эндотелия оказывает значимое влияние на регуляцию тонуса и сократительную способность сосудов, равновесие окислительно-восстановительных процессов и внутренний гомеостаз эндотелия [7, 8].

Многими исследованиями было показано, что активные формы кислорода (АФК) регулируют все протекающие физиологические процессы в сосудах, участвуют в синтезе множества биологически активных веществ и регуляции внутреннего гомеостаза [7-9]. Однако при активном неспецифическом аутоиммунном воспалительном процессе, имеющем место в острой и подострой стадиях НАА, происходит нарушение баланса системы «оксиданты-антиоксиданты», что усиливает процессы повреждения эндотелия, тем самым создавая порочный круг [10, 11].

Следует отметить, что дисбаланс между различными показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) был ранее изучен при многих других хронических воспалительных и неинфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [12-16]. Что же касается НАА, то подобные исследования малочисленны [10, 11, 17], особенно среди населения нашего региона. Так, до конца не изученными остаются такие вопросы, как зависимость снижения показателей АОС от пола и возраста пациентов, степени вовлечённости сосудов в воспалительный процесс, а также локализации и типа поражения артерий.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности окислительного стресса и антиоксидантной системы крови при неспецифическом аortoартериите с преимущественным поражением брахиоцефальных сосудов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены некоторые компоненты окислительного стресса (МДА), антиоксидантной системы (СОД, АК) и воспалительного процесса (СК) у 16 пациентов с I типом НАА, где воспалительный процесс локализуется преимущественно в дуге аорты и её ветвях. Наиболее часто НАА был отмечен среди лиц женского пола (n=14; 87,5%), средний возраст пациентов составил 20,8±0,8 лет.

Все исследования по изучению показателей системы ПОЛ и АОС были проведены на кафедре биохимии Таджикского госу-

## INTRODUCTION

Nakayasu arteritis (TA), which is an idiopathic chronic inflammatory disease, is considered the second after atherosclerosis most important cause of occlusive and stenotic lesions of the aorta and the great vessels emerging from it [1-3]. According to the data of large epidemiological studies, its prevalence is 1.2-33 people per 1 million population, it mainly affects females and young people living in hot countries [1, 4-6].

Autoimmune processes and granulomatous inflammation in TA cause damage of the vascular endothelium, which leads not only to its dysfunction, but also to subsequent hyperplasia and vascular obstruction [2, 7]. In addition, endothelial dysfunction has a significant impact on the regulation of the vessel wall tone and vascular contractility, the balance of redox processes, and internal homeostasis of the endothelium [7, 8].

Many studies have shown that reactive oxygen species (ROS) regulate all ongoing physiological processes in the vessels being involved in the synthesis of many biologically active substances and the regulation of internal homeostasis [7-9]. However, with an active nonspecific autoimmune inflammation that occurs in the acute and subacute stages of TA, oxidant/antioxidant disequilibrium enhances endothelial damage thereby creating a vicious circle [10, 11].

It should be noted that the imbalance between various markers of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system (AOS) was previously studied in many other chronic inflammatory and non-infectious diseases of the cardiovascular system [12-16]. As for TA, such studies are scarce [10, 11, 17], especially among the population of our region; therefore, dependence of the decrease in AOS markers on the gender and age of patients, the degree of involvement of blood vessels in the inflammatory process, as well as the localization and type of arterial damage remain unexplored.

## PURPOSE OF THE STUDY

To study the features of oxidative stress and the AOS in blood of TA patients with a predominant lesion of brachiocephalic vessels.

## METHODS

Several markers of oxidative stress (MDA), AOS (SOD, AA) and inflammatory process (SA) were studied in 16 patients with type I TA, in which the inflammatory process was localized mainly in the aortic arch and its branches. Most commonly TA was observed among females (n=14; 87.5%), the average age of patients was 20.8±0.8 years.

All studies on the LPO and AOS were carried out at the Department of Biochemistry of Avicenna Tajik State Medical University between 2018 and 2021. The blood serum of patients served as a biomaterial for the above studies.

The study was carried out in two stages: upon admission of patients during acute inflammation phase, and after targeted an-

дарственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино в период 2018-2021 гг. Биоматериалом для выполнения вышеуказанных исследований служила сыворотка крови пациентов.

Исследование проводили в два этапа – при поступлении пациентов в стадии острого воспаления, и после получения таргетной противовоспалительной, иммунокорректирующей и антиоксидантной терапии – в стадии ремиссии воспалительного процесса.

Консервативная терапия средней продолжительностью 34,2±6,2 суток, направленная на купирование острого воспалительного процесса, проводилось всем пациентам в объёме цитостатиков (метотрексат 25 мг внутримышечно 1 раз в неделю, в течение 3 недель подряд – 8 пациентов), глюкокортикоидов (метилпреднизолон внутривенно 500 мг 3 дня и 250 мг 3 дня; 16 мг перорально – 30 дней, 8 мг – ежедневно не менее 30 дней – 16 пациентов), нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак натрия 75 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней – 16 пациентов), донаторов оксида азота (L-аргинина аспартат 200 мг внутривенно 1 раз в день в течение 7 дней – 14 пациентов) и антиоксидантов (аскорбиновая кислота – 1000 мг внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, токоферол – 30% масляный раствор для применения внутрь по 2 мл ежедневно в течение месяца – 16 пациентов).

Содержание МДА определялось с помощью реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по способу Стальной И.Д., СОД – по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана, АК – по методике, основанной на реакции с 2,4-динитрогидразином и СК – колориметрическим методом Гесса.

Полученные в ходе исследования данные подвергнуты статистической обработке с использованием программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA). Для абсолютных величин вычислялись средние значения и ошибка среднего значения ( $M \pm m$ ); для качественных показателей – относительная величина (P, %). Парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение процессов ПОЛ и АОС показало, что у всех пациентов при поступлении из-за острого воспалительного процесса имело место значимое нарушение системы «оксиданты-антиоксиданты» (таб.).

Исследования показали, что концентрация МДА, являющегося одним из основных конечных продуктов липопероксидации, по сравнению с референсными значениями у пациентов с НАА при поступлении, когда имелся острый воспалительный процесс, была увеличена в 2,6 раза и составила  $3,9 \pm 0,1$  мкмоль/л. После проведения патогенетически обоснованной таргетной терапии от-

ti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant therapy during the stage of remission of the inflammatory process.

Conservative therapy with an average duration of  $34.2 \pm 6.2$  days, aimed at termination of the acute inflammatory process, was carried out in all patients in the following doses: cytostatics (methotrexate) 25 mg i.m. once a week, for 3 weeks in a row – 8 patients, glucocorticoids (methylprednisolone) i.v. 500 mg for 3 days and 250 mg for 3 days; 16 mg orally – 30 days, 8 mg daily for at least 30 days – 16 patients, non-steroid anti-inflammatory drugs (diclofenac sodium) 75 mg i.m. once a day for 5 days – 16 patients, nitric oxide donors (L-arginine aspartate) 200 mg i.v. once a day for 7 days – 14 patients, and antioxidants, such as AA – 1000 mg i.v. once a day for 10 days, and tocopherol – 30% oil solution PO, 2 ml daily – 16 patients.

The content of MDA was determined using the reaction with 2-thiobarbituric acid according to the method of Stalnaya I.D., SOD – by the ability of the enzyme to inhibit the aerobic reduction of nitro blue tetrazolium to formazan, AA – by a method based on the reaction with 2,4-dinitrohydrazine and SA – colorimetrically by the Hess method.

The data obtained during the study were statistically processed using the Statistica 6.0 software (StatSoft Inc., USA). For absolute values, the mean value and the mean error ( $M \pm m$ ) were calculated; for qualitative indicators – relative value (P, %). Paired comparisons of absolute values were carried out using the Wilcoxon T-test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The study of LPO and AOS indicators showed that in all patients, upon admission there was a considerable oxidant-antioxidant imbalance due to an acute inflammatory process (Table).

Studies have shown that the concentration of MDA, which is one of the main end products of LPO, compared with the reference values in patients with TA at admission, when there was an acute inflammatory process, was increased by 2.6 times and amounted to  $3.9 \pm 0.1$   $\mu\text{mol/l}$ . After pathogenetically targeted therapy, its significant decrease to  $2.9 \pm 0.1$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0.001$ ) was noted. However, reference values were not achieved, which indicates the chronic nature of the inflammatory process in TA.

On the background of active LPO processes, the activity of AOS significantly decreased. Thus, the activity of SOD in the blood serum of patients with TA during the acute inflammatory process was reduced by 1.4 times and amounted to  $13.3 \pm 0.1$  c.u./l. The same trend was noted in relation to the AA which is a non-enzymatic antioxidant of direct action, the content of which was reduced by 1.3 times compared with the reference values. After pulse therapy the activity of these indicators showed a significant

**Таблица** Показатели ПОЛ, АОС и СК

Показатели / Indicators	Референсные значения Reference values	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p
МДА, мкмоль/л / MDA, $\mu\text{mol/l}$	$1.5 \pm 0.05$	$3.9 \pm 0.1$	$2.9 \pm 0.1$	$< 0.001$
СОД, у.е./л / SOD, c.u./l	$18.25 \pm 0.13$	$13.3 \pm 0.1$	$15.9 \pm 0.2$	$< 0.001$
АК, мкмоль/л / AA, $\mu\text{mol/l}$	$77.3 \pm 0.82$	$57.8 \pm 0.3$	$63.9 \pm 0.4$	$< 0.001$
СК, ммоль/л / SA, mmol/l	$2.7 \pm 0.02$	$6.1 \pm 0.1$	$3.4 \pm 0.1$	$< 0.001$

**Примечание:** p – статистическая значимость различия до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

**Note:** p – statistical significance of the difference before and after treatment (according to the Wilcoxon T-test)

**Table** Indicators of LPO, AOS and SA

мечалось значимое его снижение до  $2,9 \pm 0,1$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Однако динамического его уменьшения до референсных значений не отмечалось, что подтверждает факт хронического характера воспалительного процесса при НАА.

На фоне активных процессов липопероксидации также заметно снижалась активность и АОС. Так, активность СОД в сыворотке крови у пациентов с НАА в период острого воспалительного процесса была снижена в 1,4 раза и составила  $13,3 \pm 0,1$  у.е./л. Такая же тенденция была отмечена и в отношении неферментного антиоксиданта прямого действия – АК, содержание которой было снижено в 1,3 раза по сравнению с референсными значениями. Повторное исследование указанных показателей после проведения пульс-терапии продемонстрировало значимое увеличение их активности по сравнению с исходными данными. Однако этого повышения до пределов референсных значений также не произошло, что вновь свидетельствует о хроническом течении НАА.

Содержание СК, которая является одним из важных компонентов гликопротеинов и гликолипидов мембран клеток, было увеличено в 2,3 раза по сравнению с референсными значениями и составило  $6,1 \pm 0,1$  ммоль/л. Это косвенно свидетельствовало о наличии тяжёлой воспалительной реакции и повреждения мембран клеток внутреннего слоя артерий из-за аутоиммунной агрессии.

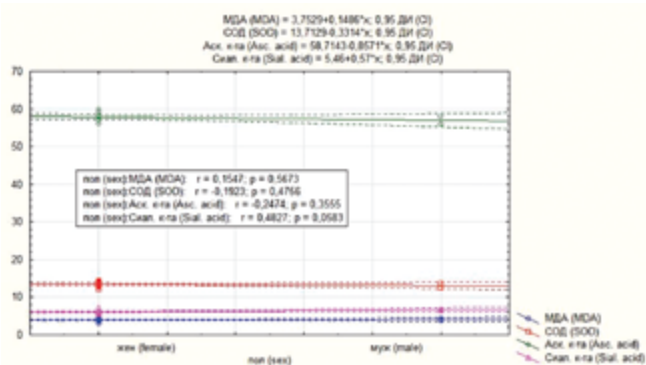
Таким образом, полученные результаты показали, что у пациентов с НАА в острой стадии воспаления отмечается значительный дисбаланс оксидантов и антиоксидантов с превалированием процессов окислительного стресса. Изменения показателей МДА, СОД, АК и СК до и после лечения имеют сильную статистическую значимость ( $p < 0,001$ ), что подтверждает обоснованность применения антиоксидантов и противовоспалительных препаратов в ходе предоперационной подготовки пациентов.

При изучении влияния на показатели ПОЛ и АОС таких факторов, как пол и возраст, нами не отмечено их влияния на динамику изменений вышеуказанных показателей, кроме СК, которая имела более высокие значения у женщин ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

НАА, характеризующийся острым, подострым и хроническим течением воспалительного процесса, приводит к повреждению эндотелия крупных и средних артерий. На фоне длительного течения системной воспалительной реакции, а также дисфункции эндотелия развивается ряд патологических состояний, приводящих к прогрессированию процессов пролиферации и гиперпла-

**Рис. 1** Коэффициенты корреляции между полом и показателями ПОЛ, АОС и СК



**Fig. 1** Correlation coefficients between sex and indicators of LPO, AOS and SA

increase compared with the initial data. However, this increase did not allow to reach the reference values, which also indicates the chronic course of TA.

The content of SA, which is one of the important components of the cell membrane glycoproteins and glycolipids, was increased by 2.3 times compared to the reference values and amounted to  $6.1 \pm 0.1$  mmol/l. This observation is an indication of a severe inflammatory reaction and damage to the endothelial cell membranes due to autoimmune aggression.

Thus, the obtained results showed that in patients with TA during the acute stage of inflammation, there was a significant oxidant/antioxidant imbalance with the predominance of oxidative stress processes. Differences in the values of MDA, SOD, AA and SA before and after treatment showed a strong statistical significance ( $p < 0.001$ ), which confirmed the need of application of antioxidants and anti-inflammatory drugs during the preoperative preparation of patients.

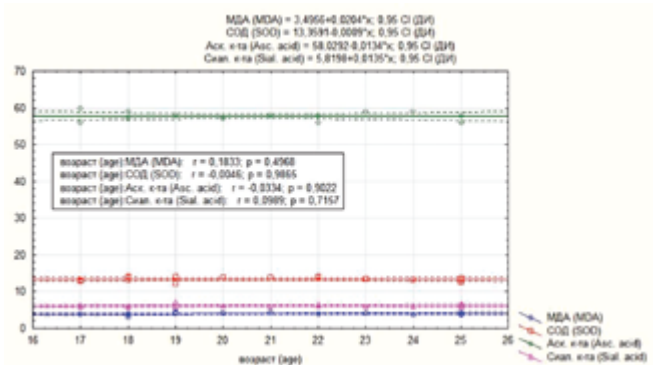
When studying the influence of such factors as gender and age on LPO and AOS indicators, we did not note their effect on the dynamics of changes in the above-mentioned indicators, except for SA, which had higher values in women ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1, 2).

## DISCUSSION

TA, characterized by acute, subacute and chronic course of the inflammatory process, leads to the endothelial damage in the large and medium-sized arteries. On the background of a long-term systemic inflammatory reaction, as well as an endothelial dysfunction, a number of developing pathological conditions may lead to the progression of proliferation and hyperplasia of endothelial cells and destructurization of the vessel walls [8]. In the genesis of the progressive course of inflammation and obliteration in systemic vasculitis, a significant role is also played by homeostasis impairment and activation of oxidative stress [18]. It should be noted that the activity of oxidative stress in TA has not been studied sufficiently, there are only few publications analyzing some indicators of AOS and LPO in aortic lesions [10, 11]. In this regard, our study allowed us to obtain the new data on the characteristics of LPO and AOS in patients with TA.

Several studies demonstrated that homeostasis in systemic vasculitis and some other cardiovascular diseases primarily depends on the oxidant/antioxidant balance [12-16]. Impairment of

**Рис. 2** Коэффициенты корреляции между возрастом и показателями ПОЛ, АОС и СК



**Fig. 2** Correlation coefficients between age and indicators of LPO, AOS and SA

зии эндотелиальных клеток и деструктуризации стенок сосудов [8]. Также в генезе прогрессирующего течения воспаления и облитерирующего процесса при системных васкулитах значимая роль отводится нарушениям гомеостаза и активации процессов окислительного стресса [18]. Следует отметить, что при НАА активность оксидативного стресса изучена недостаточно, имеются лишь единичные публикации, где проанализированы некоторые параметры АОС и ПОЛ при поражении аорты [10, 11]. В связи с этим, проведенное нами исследование позволяет получить более новые данные об особенностях ПОЛ и АОС у пациентов, страдающих НАА.

Ранее многими исследованиями было показано, что состояние гомеостаза при ряде системных васкулитов и некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, прежде всего, зависит от равновесия между системами оксиданты-антиоксиданты [12-16]. Нарушение данного баланса с превалированием активности свободных радикалов приводит не только к повреждению эндотелия сосудов, но и усугубляет течение воспалительного процесса [19].

Аналогичные результаты были получены и нами при изучении показателей ПОЛ и АОС у пациентов с НАА. Как показали наши результаты, при остром воспалительном процессе при НАА происходит угнетение активности АОС, что, возможно, может повлиять на результаты лечения. Так, на фоне активного воспалительного процесса выполнение реваскуляризации сопряжено с большой частотой осложнений, связанных с ранней гиперплазией интимы с последующей реокклюзией сосуда. В связи с этим, мы рекомендуем введение в протокол предоперационной подготовки пациентов с НАА коррекцию окислительного стресса путём широкого применения антиоксидантов. Хотя, ни в недавно опубликованной работе Regola F et al (2022) [20], ни в европейских [21] и американских [22] клинических рекомендациях о применении антиоксидантов с целью коррекции не только окислительного стресса, но и эндотелиальной дисфункции не сказано ни слова. По нашему мнению, дополнительное введение синтетических антиоксидантов к основному базовому лечению способствует не только увеличению степени антиоксидантной защиты, но и, возможно, способствует уменьшению деструкции эндотелиальных клеток сосудов и их дисфункции. Косвенным доказательством этому является зависимость превалирования активности процессов липопероксидации над АОС не от пола и возраста пациентов, а от наличия острого воспалительного процесса.

Ранее уже было продемонстрировано, что с увеличением возраста и массы тела, а также в зависимости от половой принадлежности происходит медленное физиологические изменение баланса системы «оксиданты-антиоксиданты» [8]. Вместе с тем, по нашим данным, где средний возраст пациентов составил  $20,8 \pm 0,8$  лет, а также по результатам недавно проведенного исследования Gloor AD et al (2022) возраст не коррелирует с угнетением антиоксидантной защиты организма, в связи с тем, что патология носит аутоиммунный характер, и наличие острой воспалительной реакции способствует повреждению эндотелиоцитов и увеличению продуктов ПОЛ [23].

Ограниченность нашего исследования обусловлена, во-первых, небольшим объёмом выборки из-за редкой встречаемости НАА и, во-вторых, изучением отдельных (не всех) показателей ПОЛ и АОС из-за лимитированных возможностей представленных в нашем регионе лабораторий. Однако, по нашему мнению, это не оказало значимого влияния на полученные результаты, так как были изучены базовые показатели ПОЛ и АОС и применена современная статистическая обработка полученных данных, на основе чего можно сделать научно-обоснованное заключение.

this balance with the prevalence of free radical activity leads not only to damage to the vascular endothelium, but also exacerbates the course of the inflammatory process [19].

Similar results were obtained by us in the study of LPO and AOS in patients with TA. As shown by our results, in the acute inflammatory phase of TA, AOS activity is inhibited, which may possibly affect the results of treatment. On the background of an active inflammatory process revascularization procedure may be associated with a high incidence of complications caused by an early intimal hyperplasia with subsequent reocclusion of the blood vessels. In this regard, we recommend wide introduction of antioxidants in the protocol of preoperative preparation of patients with TA in order to eliminate manifestations of oxidative stress, though currently neither the recently published work of Regola F et al (2022) [20], nor the European [21] and American [22] clinical guidelines on correction of oxidative stress and endothelial dysfunction mention antioxidants as a treatment. In our opinion, the additional introduction of synthetic antioxidants to the basic treatment not only increases the level antioxidant defense, but is also likely to reduce the endothelial cells lesions and dysfunction; as it was shown in our study, domination of LPO over AOS was not age- or gender-related, but associated with the activity of the acute inflammatory process, which may be considered as an indirect evidence of our assumption.

As demonstrated earlier, ageing and body weight increase cause a slow physiological development of the oxidant/antioxidant disequilibrium which is proved to be gender-related [8]. At the same time, according to our observations with the average age of patients being  $20.8 \pm 0.8$  years, as well as according to the results of a recent study by Gloor AD et al (2022), age does not correlate with inhibition of the body's antioxidant defense, as this pathology is autoimmune in nature, and an acute inflammatory reaction contributes to endothelial damage and an increase in LPO products [23].

The limitations of our study include firstly a small sample size due to the rare incidence of TA and, secondly, the study of limited number of LPO and AOS indicators due to the limited capacity of the laboratories available in our region. However, in our opinion, this did not have a significant impact on the results obtained, since the basic indicators of LPO and AOS were studied and modern statistical data processing was applied, on the basis of which a scientifically based conclusion could be made.

## CONCLUSION

With TA in the stage of acute inflammation, an increase in the content of malondialdehyde was noted, indicating development of the oxidative stress. On this background, there was a decrease in the activity of the antioxidant defense markers, which should be taken into account during the preoperative preparation of patients for the upcoming revascularization surgery. The inclusion of antioxidants in the protocol of standard therapy for TA might improve the results of treatment of patients.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При неспецифическом аortoартериите в стадии острого воспаления отмечается увеличение содержания малонового диальдегида, свидетельствующее об окислительном стрессе. На этой почве происходит снижение активности антиоксидантной защиты организма, что необходимо учитывать при проведении предоперационной подготовки пациентов к предстоящей реваскуляризирующей операции. Включение в протокол стандартной терапии НАА антиоксидантов позволит улучшить результаты лечения пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dammacco F, Cirulli A, Simeone A, Leone P, Pulli R, Angioletta D, et al. Takayasu arteritis: A cohort of Italian patients and recent pathogenetic and therapeutic advances. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):49-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00668-7>
- Калмыков ЕЛ, Садриев ОН. Неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаюсу). *Наука молодых.* 2015;4:127-33.
- Калмыков ЕЛ, Калинин РЕ, Магамет ВП, Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Садриев ОН. Синдром средней аорты. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2016;175(6):104-8.
- Alnabwani D, Patel P, Kata P, Patel V, Okere A, Cheriya P. The epidemiology and clinical manifestations of Takayasu arteritis: A descriptive study of case reports. *Cureus.* 2021;13(9):e17998. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.17998>
- Sun Y, Yin MM, Ma LL, Dai XM, Lv LJ, Chen XX, et al. Epidemiology of Takayasu arteritis in Shanghai: A hospital-based study and systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(10):1247-56. Available from: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14183>
- Szogye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu arteritis in the pediatric population: A contemporary United States-based single center cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:21. Available from: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-21>
- Cheng X, Dang A, Lv N, Zhao T. Microparticles from endothelial cells and immune cells in patients with Takayasu arteritis. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(6):547-58. Available from: <https://doi.org/10.5551/jat.45351>
- Espinola-Zavaleta N, Soto-López ME, Carreón-Torres E, Gamboa R, Mejía AM, Márquez-Velasco R, et al. Altered flow-mediated vasodilatation, low paraoxonase-1 activity, and abnormal high-density lipoprotein subclass distribution in Takayasu's arteritis. *Circ J.* 2009;73(4):760-6. Available from: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0582>
- Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:101-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>
- Mahajan N, Dhawan V, Malik S, Jain S. Implication of oxidative stress and its correlation with activity of matrix metalloproteinases in patients with Takayasu's arteritis disease. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):286-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.557>
- Soto ME, Soria-Castro E, Lans VG, Ontiveros EM, Mejía BI, Hernandez HJ, et al. Analysis of oxidative stress enzymes and structural and functional proteins on human aortic tissue from different aortopathies. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:760694. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/760694>
- Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, Bukowska-Oško I, Kucia M, Popiel M, et al. Mitochondrial oxidative stress – a causative factor and therapeutic target in many diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13384. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>
- Pisano C, Benedetto U, Ruvolo G, Balistreri CR. Oxidative stress in the pathogenesis of aorta diseases as a source of potential biomarkers and therapeutic targets, with a particular focus on ascending aorta aneurysms. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):182. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox11020182>
- Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rokicki R, Franczyk B. Oxidative stress-related susceptibility to aneurysm in Marfan's syndrome. *Biomedicines.* 2021;9(9):1171. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091171>

## REFERENCES

- Dammacco F, Cirulli A, Simeone A, Leone P, Pulli R, Angioletta D, et al. Takayasu arteritis: A cohort of Italian patients and recent pathogenetic and therapeutic advances. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):49-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00668-7>
- Kalmykov EL, Sadriev ON. Nespetsificheskii aorto-arteriit (bolezni' Takayasu) [Nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease)]. *Nauka molodykh.* 2015;4:127-33.
- Kalmykov EL, Kalinin RE, Magamet VP, Suchkov IA, Mjavanadze ND, Sadriev ON. Syndrom sredney aorty [Middle aortic syndrome]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2016;175(6):104-8.
- Alnabwani D, Patel P, Kata P, Patel V, Okere A, Cheriya P. The epidemiology and clinical manifestations of Takayasu arteritis: A descriptive study of case reports. *Cureus.* 2021;13(9):e17998. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.17998>
- Sun Y, Yin MM, Ma LL, Dai XM, Lv LJ, Chen XX, et al. Epidemiology of Takayasu arteritis in Shanghai: A hospital-based study and systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(10):1247-56. Available from: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14183>
- Szogye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu arteritis in the pediatric population: A contemporary United States-based single center cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:21. Available from: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-21>
- Cheng X, Dang A, Lv N, Zhao T. Microparticles from endothelial cells and immune cells in patients with Takayasu arteritis. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(6):547-58. Available from: <https://doi.org/10.5551/jat.45351>
- Espinola-Zavaleta N, Soto-López ME, Carreón-Torres E, Gamboa R, Mejía AM, Márquez-Velasco R, et al. Altered flow-mediated vasodilatation, low paraoxonase-1 activity, and abnormal high-density lipoprotein subclass distribution in Takayasu's arteritis. *Circ J.* 2009;73(4):760-6. Available from: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0582>
- Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:101-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>
- Mahajan N, Dhawan V, Malik S, Jain S. Implication of oxidative stress and its correlation with activity of matrix metalloproteinases in patients with Takayasu's arteritis disease. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):286-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.557>
- Soto ME, Soria-Castro E, Lans VG, Ontiveros EM, Mejía BI, Hernandez HJ, et al. Analysis of oxidative stress enzymes and structural and functional proteins on human aortic tissue from different aortopathies. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:760694. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/760694>
- Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, Bukowska-Oško I, Kucia M, Popiel M, et al. Mitochondrial oxidative stress – a causative factor and therapeutic target in many diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13384. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>
- Pisano C, Benedetto U, Ruvolo G, Balistreri CR. Oxidative stress in the pathogenesis of aorta diseases as a source of potential biomarkers and therapeutic targets, with a particular focus on ascending aorta aneurysms. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):182. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox11020182>
- Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rokicki R, Franczyk B. Oxidative stress-related susceptibility to aneurysm in Marfan's syndrome. *Biomedicines.* 2021;9(9):1171. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091171>

15. Shramko VS, Striukova EV, Polonskaya YV, Stakhneva EM, Volkova MV, Kurguzov AV, et al. Associations of antioxidant enzymes with the concentration of fatty acids in the blood of men with coronary artery atherosclerosis. *J Pers Med.* 2021;11(12):1281. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm11121281>
16. Сабурова АМ, Насырджонова ХР, Шарипова ХЁ, Курбанова МБ. Особенности свободнорадикального окисления и метаболической активности эндотелия сосудов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Вестник Авиценны.* 2019;21(1):38-42. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-38-42>
17. Абдуллаева МА. Динамика показателей иммунного статуса и функции эндотелия у больных неспецифическим аортоартериитом на фоне комбинированной терапии. *Биология и интегративная медицина.* 2022;1:137-49.
18. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1401-9. Available from: <https://doi.org/10.12659/MSM.912495>
19. Ramirez GA, Rovere-Querini P, Sabbadini MG, Manfredi AA. Parietal and intravascular innate mechanisms of vascular inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0528-2>
20. Regola F, Uzzo M, Toniati P, Trezzi B, Sinico RA, Franceschini F. Novel therapies in Takayasu arteritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:814075. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.814075>
21. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>
22. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-65. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.41774>
23. Gloor AD, Berry GJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Age as a risk factor in vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):281-301. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00911-1>
15. Shramko VS, Striukova EV, Polonskaya YV, Stakhneva EM, Volkova MV, Kurguzov AV, et al. Associations of antioxidant enzymes with the concentration of fatty acids in the blood of men with coronary artery atherosclerosis. *J Pers Med.* 2021;11(12):1281. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm11121281>
16. Saburova AM, Nasyrdzhonova KhR, Sharipova KhYo, Kurbanova MB. Osobennosti svobodnoradikal'nogo okisleniya i metabolicheskoy aktivnosti endotel'iya sosudov u bol'nykh s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu lyogkikh [Features of free radical oxidation and metabolic activity of vascular endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2019;21(1):38-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-38-42>
17. Abdullaeva MA. Dinamika pokazateley immunnogo statusa i funktsii endotel'iya u bol'nykh nespetsificheskim aortoarteriitom na fone kombinirovannoy terapii [Dynamics of immune status and endothelial function indicators in patients with nonspecific aortoarteritis against the background of combination therapy]. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2022;1:137-49.
18. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1401-9. Available from: <https://doi.org/10.12659/MSM.912495>
19. Ramirez GA, Rovere-Querini P, Sabbadini MG, Manfredi AA. Parietal and intravascular innate mechanisms of vascular inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0528-2>
20. Regola F, Uzzo M, Toniati P, Trezzi B, Sinico RA, Franceschini F. Novel therapies in Takayasu arteritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:814075. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.814075>
21. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>
22. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-65. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.41774>
23. Gloor AD, Berry GJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Age as a risk factor in vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):281-301. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00911-1>

## ❗ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гаиров Алиджон Джураевич**, член-корр. Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: AAC-9879-2020

Scopus ID: 6602514987

ORCID ID: 0000-0002-3889-368X

SPIN-код: 5152-0785

Author ID: 293421

E-mail: gaibov\_a.d@mail.ru

**Неъматзода Окилджон**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии

Researcher ID: F-8729-2018

Scopus ID: 56469644700

ORCID ID: 0000-0001-7602-7611

SPIN: 2408-9107

Author ID: 929575

E-mail: sadriev\_o\_n@mail.ru

**Кобилбеков Баходур Иномович**, соискатель кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-0984-298X

SPIN-код: 3907-9762

Author ID: 1064266

E-mail: bahoduryakdu@gmail.com

## ❗ AUTHOR INFORMATION

**Gaibov Alidzhon Dzhuraevich**, Corresponding Member of National Academy of Sciences of the Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: AAC-9879-2020

Scopus ID: 6602514987

ORCID ID: 0000-0002-3889-368X

SPIN: 5152-0785

Author ID: 293421

E-mail: gaibov\_a.d@mail.ru

**Nematzoda Okildzhon**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Researcher ID: F-8729-2018

Scopus ID: 56469644700

ORCID ID: 0000-0001-7602-7611

SPIN: 2408-9107

Author ID: 929575

E-mail: sadriev\_o\_n@mail.ru

**Kobilbekov Bakhodur Inomovich**, Applicant of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-0984-298X

SPIN: 3907-9762

Author ID: 1064266

E-mail: bahoduryakdu@gmail.com

**Косимов Юсуфджон Мирзоалиевич**, соискатель, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии  
ORCID ID: 0000-0001-7202-3672  
E-mail: usufkosimov89@gmail.com

**Али-Заде Сухроб Гаффарович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-2456-7509  
SPIN-код: 6854-5343  
Author ID: 258253  
E-mail: suhrob\_a@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Неъматзода Окилджон**

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Санои, 33  
Тел.: +992 (915) 250055  
E-mail: sadriev\_o\_n@mail.ru

**Kosimov Yusufdzhon Mirzoalievich**, Applicant of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery  
ORCID ID: 0000-0001-7202-3672  
E-mail: usufkosimov89@gmail.com

**Ali-Zade Sukhrob Gaffarovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-2456-7509  
SPIN-код: 6854-5343  
Author ID: 258253  
E-mail: suhrob\_a@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Nematzoda Okildzhon**

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sanoi str., 33  
Tel.: +992 (915) 250055  
E-mail: sadriev\_o\_n@mail.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: ГАД, НО  
Сбор материала: НО, КБИ, КЮМ  
Статистическая обработка данных: АСГ  
Анализ полученных данных: КЮМ  
Подготовка текста: НО, КБИ  
Редактирование: ГАД  
Общая ответственность: ГАД

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: GAD, NO  
Data collection: NO, KBI, KYuM  
Statistical analysis: ASG  
Analysis and interpretation: KYuM  
Writing the article: NO, KBI  
Critical revision of the article: GAD  
Overall responsibility: GAD

*Поступила* 16.05.22  
*Принята в печать* 30.06.22

*Submitted* 16.05.22  
*Accepted* 30.06.22