

Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2025. Т. 2, № 3. С. 22-26
National Bulletin of Medical Associations. 2025. Vol. 2, no. 3. P. 22-26
Научная статья / Original article
УДК 612.179.1; 612.085.2

Пасатецкая Наталья Анатольевна^{1,2,✉}, Лопатин Алексей Игоревич²,
Пашков Максим Вадимович¹, Лопатина Екатерина Валентиновна^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

✉ prsatetckaia@yandex.ru

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ Na^+/K^+ -АТФАЗЫ В РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОФЛАВИНА В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА: ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO

Аннотация. Введение. Метаболический ацидоз у новорождённых провоцирует развитие тяжёлых кардиоваскулярных нарушений и является серьёзной проблемой, с которой сталкиваются анестезиологи-реаниматологи при проведении противошоковой терапии. Цитофлавин демонстрирует высокую эффективность в коррекции ацидоза, предотвращая развитие лактатацидоза в 75% случаев и обеспечивая более устойчивую нормализацию метаболических показателей по сравнению с гидрокарбонатом натрия. Экспериментально подтверждена его способность устранять кардиотоксические эффекты ацидоза. Предполагается, что механизм действия связан с активацией Na^+/K^+ -АТФазы. Однако точные механизмы цитопротекторного действия препарата требуют дальнейшего изучения.

Цель: оценить возможность участия Na^+/K^+ -АТФазы в реализации кардиопротекторного действия цитофлавина в условиях модели метаболического ацидоза in vitro.

Материалы и методы. Исследование выполнено на органотипической культуре ткани сердца куриных эмбрионов. Моделирование ацидоза проводили in vitro, применяли цитофлавин (0,2 мкл/мл) и блокатор Na^+/K^+ -АТФазы оубаин октагидрат (10^{-6} М). Количественный рост ткани характеризовали индексом площади, определяемым соотношением общей площади эксплантата к площади его центральной зоны.

Результаты. Цитофлавин частично нивелирует ингибирование роста ткани сердца, вызванное оубаином при нормальном pH. Однако, в условиях ацидоза при одновременном ингибировании Na^+/K^+ -АТФазы оубаином кардиопротекторный эффект цитофлавина не наблюдается (индекс площади ниже контрольного значения на $43,0 \pm 5,0\%$, что сопоставимо с действием одного оубаина).

Заключение. Результаты исследования показали, что при нормальном pH цитофлавин в концентрации 0,2 мкл/мл частично нивелирует ингибирование роста ткани сердца, вызванное оубаином в дозе 10^{-6} М. В этой концентрации оубаин угнетает насосную функцию Na^+/K^+ -АТФазы. В дальнейших экспериментах в условиях ацидоза in vitro в присутствии оубаина 10^{-6} М кардиопротективный эффект цитофлавина 0,2 мкл/мл отсутствует. По-видимому, цитопротекторное действие цитофлавина реализуется при участии Na^+/K^+ -АТФазы.

Ключевые слова: метаболический ацидоз, органотипическая культура ткани, цитофлавин, Na^+/K^+ -АТФаза, оубаин

Для цитирования: Возможное участие Na^+/K^+ -АТФазы в реализации кардиопротекторного действия цитофлавина в условиях метаболического ацидоза: исследование in vitro / Н. А. Пасатецкая, А. И. Лопатин, М. В. Пашков, Е. В. Лопатина // Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2025. Т. 2, № 3. С. 22-26

Введение. Метаболический ацидоз – часто встречающееся осложнение шока у новорождённых, провоцирует развитие тяжёлых поражений сердечно-сосудистой системы. Это проявляется снижением сократимости миокарда, ухудшением реакции на вазопрессоры и инотропы, а также нарушением микроциркуляции [1]. Подобные кардиоваскулярные расстройства вторично повреждают желудочно-кишечный тракт, лёгкие и почки из-за нарушения их кровоснабжения и функции.

Цитофлавин, представляющий собой комбинацию эндогенных метаболитов (янтарной кислоты, рибофлавина, никотинамида и инозина), демонстрирует значительный потенциал в восстановлении кислотно-основного баланса за счёт активации клеточного дыхания. Несмотря на ограниченный объём данных по применению препарата у новорождённых в критических состояниях, пилотные исследования, включая работу Рогаткина С. О. и соавт. (2011) свидетельствуют о его клинической эффективности.

Pasatetckaia Natalia A.^{1,2,✉}, Lopatin Alexey I.², Pashkov Maxim V.¹, Lopatina Ekaterina V.^{1,3}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

✉ npasatetckaia@yandex.ru

POSSIBLE INVOLVEMENT OF Na^+/K^+ -ATPASE IN THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF CYTOFLAVIN IN CONDITIONS OF METABOLIC ACIDOSIS: AN IN VITRO STUDY

Abstract. Introduction. Metabolic acidosis in newborns provokes the development of severe cardiovascular disorders and represents a serious challenge for anesthesiologists and intensivists during shock therapy. Cytoflavin demonstrates high efficacy in correcting acidosis, preventing lactate acidosis in 75% of cases and providing more stable normalization of metabolic parameters compared to sodium bicarbonate. Its ability to eliminate the cardiotoxic effects of acidosis has been experimentally confirmed. The mechanism of action is presumed to be associated with Na^+/K^+ -ATPase activation. However, the precise mechanisms of the drug's cytoprotective action require further study.

Aim. To evaluate the possible involvement of Na^+/K^+ -ATPase in the implementation of cytoflavin's cardioprotective action under conditions of in vitro metabolic acidosis modeling.

Materials and Methods. The study was performed on organotypic culture of chicken embryo heart tissue. Acidosis was modeled in vitro using cytoflavin (0.2 $\mu\text{l}/\text{ml}$) and the Na^+/K^+ -ATPase blocker ouabain octahydrate (10^{-6} M). Tissue growth was quantified using the area index, determined by the ratio of the total explant area to its central zone area.

Results. Cytoflavin partially neutralized the ouabain-induced inhibition of heart tissue growth at normal pH. However, under acidosis conditions with simultaneous inhibition of Na^+/K^+ -ATPase by ouabain, the cardioprotective effect of cytoflavin was not observed (area index was $43.0 \pm 5.0\%$ below control values, comparable to ouabain alone).

Conclusion. The results demonstrate normal pH, cytoflavin (0.2 $\mu\text{l}/\text{ml}$) partially counteracts ouabain-induced inhibition of heart tissue growth at a concentration of 10^{-6} M, which suppresses Na^+/K^+ -ATPase pump function. In subsequent experiments under in vitro acidosis conditions with ouabain 10^{-6} M, the cardioprotective effect of cytoflavin 0.2 $\mu\text{l}/\text{ml}$ was absent. Apparently, the cytoprotective action of cytoflavin is realized with the participation of Na^+/K^+ -ATPase.

Keywords: metabolic acidosis, organotypic tissue culture, cytoflavin, Na^+/K^+ -ATPase, ouabain

NA⁺/K⁺-ATP酶在代谢性酸中毒条件下细胞黄素的心脏保护作用中的可能参与：体外研究

简介：新生儿代谢性酸中毒引发严重心血管疾病的发展，是麻醉师和复苏师在抗休克治疗期间面临的严重问题。CYTOFLAVIN在纠正酸中毒方面表现出高效率，在75%的病例中预防乳酸性酸中毒的发展，并与碳酸氢钠相比，提供更稳定的代谢参数正常化。其消除酸中毒的心脏毒性作用的能力已被实验证实。假设作用机制与 Na^+/K^+ -ATP酶的激活相关联。然而，药物的细胞保护作用的确切机制需要进一步研究。

目的：评价 Na^+/K^+ -ATP酶在体外代谢性酸中毒模型中参与细胞黄素的心脏保护作用的可能性。

材料和方法：该研究是在鸡胚心脏组织的有机型培养物上进行的。酸中毒使用细胞黄素（0.2ML/ML）和 Na^+/K^+ -ATP酶阻断剂OUABAIN OCTAHYDRATE（ 10^{-6} M）进行体外模拟。通过面积指数表征组织的定量生长，所述面积指数由外植体的总面积与其中心区域的面积之比确定。

结果：CYTOFLAVIN部分消除了OUABAIN在正常PH值下对心脏组织生长的抑制。然而，在酸中毒的情况下，OUABAIN同时抑制 Na^+/K^+ -ATP酶，没有观察到CYTOFLAVIN的心脏保护作用（面积指数比对照值低 $43.0 \pm 5.0\%$ ，与单独OUABAIN的效果相当）。

结论：结果表明PH值正常，细胞黄素（0.2ML/ML）部分抵消OUABAIN诱导的心脏组织生长抑制，浓度为 10^{-6} M，抑制 Na^+/K^+ -ATP酶泵功能。在随后的实验中，在体外酸中毒条件下，OUABAIN 10^{-6} M，CYTOFLAVIN 0.2ML/ML的心脏保护作用不存在。显然，细胞黄素的细胞保护作用是在 Na^+/K^+ -ATP酶的参与下实现的。

关键词：代谢性酸中毒，有机型组织培养，细胞黄素， Na^+/K^+ -ATP酶，OUABAIN

Полученные результаты убедительно показывают способность цитофлавина ускорять коррекцию метаболического ацидоза (включая лактат-ацидоз), нормализовать показатели кислотно-основного гомеостаза и газового состава крови при постгипоксическом поражении ЦНС [2]. Наблюдалось также снижение частоты ишемических и геморрагических повреждений мозга [3]. Проведённые нами клинические исследования демонстрируют, что цитофлавин (2 мл/кг/сут), хотя и оказывает основной защелачивающий эффект к 2 суткам, эффективно предотвращает развитие лактатацидоза (75% случаев) и обе-

спечивает более устойчивую коррекцию метаболических нарушений по сравнению с гидрокарбонатом натрия [4]. Хотя наши экспериментальные данные подтверждают, что цитофлавин (0,2 мкл/мл) устраняет выраженный кардиотоксический эффект ацидоза [5], а также обладает кардиопротекторными свойствами [6, 7], механизм цитопротекторного действия данного препарата в условиях ацидоза остаётся неизученным.

Na^+/K^+ -АТФаза – ключевой фермент, формирующий и поддерживающий критически важный трансмембранный градиент Na^+ . Этот градиент обеспечивает работу

Na⁺/H⁺-обменника, который выводит избыток протонов (H⁺) из клетки, способствуя восстановлению внутриклеточного pH после ацидоза. Примечательно, что, как показали Дерюгина и соавт. (2017), цитофлавин значительно усиливает активность Na⁺/K⁺-АТФазы в эритроцитах при черепно-мозговой травме, что авторы связывают с активацией клеточных антиоксидантных систем [8].

Целью работы было оценить возможность участия Na⁺/K⁺-АТФазы в реализации кардиопротекторного действия цитофлавина в условиях модели метаболического ацидоза *in vitro*.

Материалы и методы. Экспериментальная модель была основана на органотипической культуре ткани сердца 12-дневных эмбрионов кур породы Белый Леггорн. Контрольные эксплантаты культивировали в стандартной среде с pH 7,9. Метаболический ацидоз моделировали по методу, описанному ранее [5]. Во всех экспериментальных группах (как при нормальном, так и при сниженном pH) в питательную среду вводили цитофлавин («НТФФ ПОЛИСАН», Россия) в конечной концентрации 0,2 мкл/мл. Для специфической блокады насосной функции Na⁺/K⁺-АТФазы использовали оуабаин октагидрат («Masklin», Китай) в концентрации 10⁻⁶ М.

Культивирование эксплантатов проводили 72 часа при 37 °С и 5% CO₂ в условиях газовой атмосферы инкубатора «Binder» (Германия). Количественный рост ткани характеризовали индексом площади (ИП), определяемым соотношением общей площади эксплантата к площади его центральной зоны.

Статистический анализ выполняли при помощи STATISTICA 10.0. Сравнение контрольных и экспериментальных групп базировалось на t-критерии Стьюдента для независимых выборок; для множественных сравнений использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (%). Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

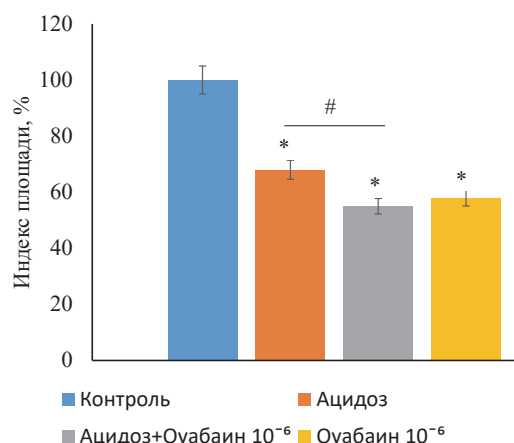
Результаты и обсуждение. Ранее нами выявлено выраженное ингибирование роста эксплантатов ткани сердца при моделировании ацидоза *in vitro* [5]. Индекс площади (ИП) в этих условиях значительно снижался на 32,0 ± 5,0% ($n = 33$, $p < 0,001$) относительно контроля. Применение цитофлавина (0,2 мкл/мл) полностью нивелировало указанный кардиотоксический эффект. Значения ИП в присутствии цитофлавина при ацидозе не отличались от контрольных, одновременно превышая ИП эксплантатов, инкубируемых в ацидотических условиях на 34,0 ± 6,0% ($n = 32$, $p < 0,001$). Важно отметить, что цитофлавин в данной концентрации не влиял на рост ткани при физиологическом значении pH [5].

В условиях метаболического ацидоза критически важна регуляция транспортной функции Na⁺/K⁺-АТФазы. С одной стороны, Na⁺/K⁺-АТФаза незаменима для восстановления физиологического внутриклеточного pH, поскольку генерируемый ею градиент ионов натрия служит движущей силой для ключевого корректора кислотно-основного равновесия – Na⁺/H⁺-антипортера. Экспериментально доказано, что дозозависимое ингибирование Na⁺/K⁺-АТФазы оуабаином (10⁻⁶–10⁻⁴ М,

IC₅₀ ≈ 3×10⁻⁵ М) нарушало полное восстановление внутриклеточного pH до базального уровня после индуцированного ацидоза [9].

С другой стороны, активность самой Na⁺/K⁺-АТФазы сильно зависит от внутриклеточного ацидоза. Исследования Eaton et al. (1984) показали, что базолатеральная Na⁺-K⁺-АТФаза клеток мочевого пузыря кролика (и, вероятно, многих других клеток, как универсальный феномен) исключительно чувствительна к внутриклеточному ацидозу. Её активность прогрессивно снижается по мере закисления цитоплазмы, достигая лишь 50% от максимума уже при pH 6,85. Это сходно с данными по нервной и мышечной ткани беспозвоночных и эритроцитам человека [10].

Предварительный анализ показал, что блокатор Na⁺/K⁺-АТФазы оуабаин (10⁻⁶ М) сам по себе ингибирует рост эксплантатов ткани сердца, снижая ИП на 42,0 ± 5,0% ($n = 54$, $p < 0,001$) (рисунок 1). Сочетанное воздействие оуабаина и ацидоза усиливало этот эффект, приводя к уменьшению ИП на 45,0 ± 4,0% относительно контроля ($n = 66$, $p < 0,001$). При этом значения ИП в группе «оуабаин + ацидоз» статистически не отличались от группы «только оуабаин», но значительно разнились с группой «только ацидоз» ($p < 0,001$) (рисунок 1).

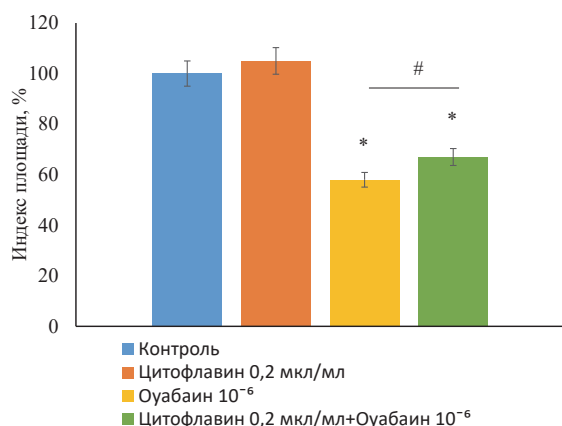


Примечание: * – $p < 0,001$ относительно контрольного значения, # – $p < 0,001$ относительно индекса площади эксплантатов, культивируемых в условиях ацидоза.

Рисунок 1 – Ингибирование роста эксплантатов ткани сердца при ингибировании Na⁺/K⁺-АТФазы в условиях ацидоза *in vitro*

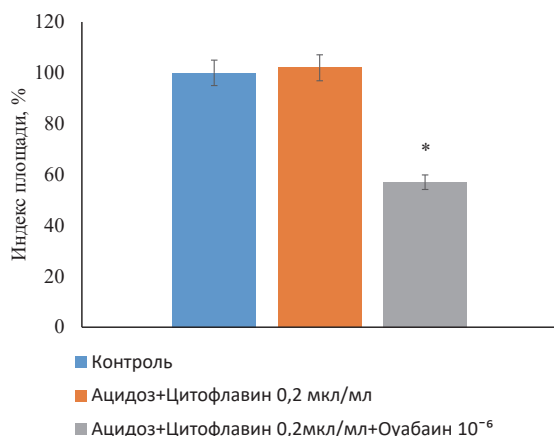
Влияние ингибирования Na⁺/K⁺-АТФазы оуабаином (10⁻⁶ М) на кардиопротекторную активность цитофлавина (0,2 мкл/мл) изучали на эксплантатах сердца при нормальном pH. Совместное применение цитофлавина и оуабаина приводило к снижению ИП на 33,0 ± 3,0% относительно контроля ($p < 0,001$, $n = 99$). Однако, этот показатель оставался достоверно выше ($p = 0,024$), чем при использовании одного оуабаина (рисунок 2).

При снижении pH кардиопротекторное действие цитофлавина в присутствии оуабаина 10⁻⁶ М не зарегистрировано. ИП был на 43,0 ± 5,0% ($n = 68$, $p < 0,001$) ниже контрольного значения (рисунок 3).



Примечание: * – $p < 0,001$ относительно контрольного значения, # – $p < 0,024$ относительно индекса площади эксплантатов, культивируемых в условиях ацидоза.

Рисунок 2 – Na^+/K^+ -АТФаза участвует в реализации кардиопротекторного действия цитофлавина



Примечание: * – $p < 0,001$ относительно контрольного значения.

Рисунок 3 – Цитофлавин в дозе 0,2 мкл/мл не устраняет кардиотоксический эффект ацидоза в присутствии оуабаина 10⁻⁶ М

В работе Дерюгиной с соавторами показано, что введение цитофлавина в дозе 0,2 мл/кг крысам после черепно-мозговой травмы увеличило активность Na^+/K^+ -АТФазы в 2 раза на третьи сутки исследования по сравнению с контролем и на 30% по сравнению с активностью фермента в эритроцитах интактной группы [8]. Изменение активности Na^+/K^+ -АТФазы авторы связывают с активацией препаратом антиоксидантных систем клетки. Результаты наших исследований показали, что цитофлавин частично нивелирует ингибирование роста ткани сердца, вызванное оуабаином при нормальном pH. Однако, в условиях ацидоза кардиопротекторный эффект цитофлавина полностью устраняется при одновременном ингибировании Na^+/K^+ -АТФазы оуабаином (ИП ниже контрольного значения на $43,0 \pm 5,0\%$, что сопоставимо с действием одного оуабаина). Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что цитофлавин, благодаря своим энерготропным и антиоксидантным свойствам, оказывает своё защитное действие, в том числе через

опосредованную поддержку функциональной активности Na^+/K^+ -АТФазы, которая критически важна в условиях ацидоза. Это, в свою очередь, обеспечивает возможность работы Na^+/H^+ -обменника и последующую коррекцию внутриклеточного pH, что и лежит в основе наблюдаемого цитопротекторного и кардиопротекторного действия цитофлавина при метаболическом ацидозе.

Заключение. Результаты исследования показали, что при нормальном pH цитофлавин в концентрации 0,2 мкл/мл частично нивелирует ингибирование роста ткани сердца, вызванное оуабаином в дозе 10⁻⁶ М. В этой концентрации оуабаин угнетает насосную функцию Na^+/K^+ -АТФазы. В дальнейших экспериментах, в условиях ацидоза in vitro в присутствии оуабаина 10⁻⁶ М кардиопротективный эффект цитофлавина 0,2 мкл/мл отсутствует. По-видимому, цитопротекторное действие цитофлавина реализуется при участии Na^+/K^+ -АТФазы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCE

1. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение / Тепаев Р. Ф. [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 4. С. 384-389. [Metabolic acidosis: diagnosis and treatment / Tepaev R. F. [et al.] // Pediatric pharmacology. 2016. Vol. 13, No. 4. P. 384-389. (In Russ)].
2. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / С. О. Рогаткин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. № 111(1). С. 27-32. [Modern approaches to cerebroprotective therapy of premature infants in the intensive care unit / S. O. Rogatkin [et al.] // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011. No. 111(1). P. 27-32. (In Russ)].
3. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорождённых / К. С. Кирьяков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 1. С. 40-45. [Correction of acid-base balance in hypoxic-ischemic brain damage in newborns / K. S. Kiryakov [et al.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018. Vol. 63, No. 1. P. 40-45. (In Russ)].
4. Лопатин А.И., Пасатетская Н. А., Лопатина Е. В., Андреев В. В. Применение цитофлавина для коррекции метаболических нарушений у новорождённых в критических состояниях [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32980> (дата обращения: 18.08.2025). [Lopatin A. I., Pasatetskaya N. A., Lopatina E. V., Andreev V. V. Use of Cytoflavin for Correction of Metabolic Disorders in Critically-Impaired Newborns [Electronic resource] // Modern Problems of Science and Education. 2023. No. 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32980> (date accessed: 08/18/2025). (In Russ)].
5. Тест система для оценки эффективности препаратов, применяемых для коррекции кислотно – основного состояния новорождённых детей / А. И. Лопатин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 4. С. 122-127. [Test system for assessing the effectiveness of drugs used to correct the acid-base status of newborns / A. I. Lopatin [et al.] // Medical Science and Education of the Urals. 2023. Vol. 24, No. 4. P. 122-127. (In Russ)].
6. Карташова Е. А. Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2009. № 5. С. 62-67. [Kartashova E. A. Comparative assessment of molecular effects of cytoprotectors in complex therapy of ischemic heart disease // Russian Journal of Cardiology. 2009. No. 5. P. 62-67. (In Russ)].

7. Ромашенко О. В. Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 6. С. 106-114. [Romashchenko O. V. Personalized approaches to the administration of trimetazidine as a cytoprotector in patients with coronary heart disease // Russian Journal of Cardiology. 2021. Vol. 26, No. 6. P. 106-114. (In Russ)].
8. Дерюгина А. В., Шумилова А. В. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 11. С. 51-55. [Deryugina A. V., Shumilova A. V. Effect of cytoflavin on oxidative stress and activity of erythrocyte Na/K-ATPase after traumatic brain injury // Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. 2017. Vol. 117, No. 11. P. 51-55. (In Russ)].
9. Arisaka H, Ikeda U, Takayasu T. et al. Ouabain inhibits intracellular pH recovery from acidosis in cultured mouse heart cells. *J Mol Cell Cardiol.* 1988;20 (1):1-3.
10. Eaton, D. C., Hamilton, K. L., Johnson, K. E. Intracellular acidosis blocks the basolateral Na-K pump in rabbit urinary bladder. *American Journal of Physiol-Renal Physiology.* 1984;247(6): F946–F954.

Сведения об авторах и дополнительная информация

Пасатецкая Наталья Анатольевна – доцент кафедры физиологии нормальной ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии висцеральных систем им. К. М. Быкова Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, к. б. н. e-mail: nprasatetckaia@yandex.ru.
Лопатин Алексей Игоревич – младший научный сотрудник лаборатории физиологии висцеральных систем им. К. М. Быкова Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург.

Пашков Максим Вадимович – студент ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Лопатина Екатерина Валентиновна – заведующий кафедрой физиологии нормальной ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, д. б. н., профессор, г. Санкт-Петербург.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Сведения о соблюдении этических требований и отсутствии использования ИИ при написании статьи. Авторы заявляют, что этические требования соблюдены, текст не сгенерирован нейросетью.