



ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

<https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202501.051-058>

ISSN 3034-6231 (Print)

EDN: <https://elibrary.ru/pcdvbx>

ISSN 3034-6258 (Online)

УДК 616-005.1-08:616.37-002

<https://medbiosci.ru>

Оригинальная статья / Original article

Взаимосвязь нарушений гемостаза и оксидативного стресса у пациентов с острым панкреатитом

А. П. Власов, Ш.-А. С. Аль-Кубайси ✉, Т. А. Муратова, Н. А. Мышкина

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
(Саранск, Российская Федерация)

✉ shekhahmed88@yandex.ru



Аннотация

Введение. Система гемостаза играет важную роль в утяжелении патогенетических процессов острого панкреатита и развитии осложнений, но до сих пор изучена недостаточно. *Цель исследования* – изучить патогенетическую взаимосвязь окислительного стресса с состоянием системы свертывания у пациентов с острым панкреатитом.

Материалы и методы. Исследовано 50 больных с острым панкреатитом, они разделены на две группы: первая (n = 24) – с легкой степенью заболевания, вторая (n = 26) – с тяжелой. С целью определения взаимосвязи нарушений гемостаза и оксидативного стресса у пациентов была проведена оценка эндотоксикоза, активности перекисного окисления липидов и функционального состояния системы гемостаза.

Результаты исследования. У изучаемых больных в раннем сроке госпитализации отмечено развитие эндогенной интоксикации (увеличение содержания индекса токсичности в плазме крови), интенсификации перекисного окисления липидов (повышение уровня диеновых конъюгатов). Анализ состояния системы свертывания выявил гиперкоагуляцию (укорочение реактивного времени) и гипофибринолиз (удлинение значения показателя лизиса сгустка).

Обсуждение и заключение. Развитие раннего окислительного стресса на фоне эндотоксикоза при остром панкреатите ведет к активации транскрипционных факторов, дисбалансу цитокиновой системы, расстройству коагуляционно-фибринолитической системы, отложению (микро)сосудистых тромбов, ишемии тканей и дисфункции органов. В присутствии окислительного стресса прогрессирует патологический процесс заболевания путем расстройства системы гемостаза, приводя к утяжелению течения заболевания. Выявленные изменения могут быть эффективны при коррекции терапии больных острым панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, гемостаз, коагуляция, фибринолиз

© Власов А. П., Аль-Кубайси Ш.-А. С., Муратова Т. А., Мышкина Н. А., 2025



Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.



Финансирование: исследование не имело внешнего финансирования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Власов А.П., Аль-Кубайси Ш.-А.С., Муратова Т.А., Мышкина Н.А. Взаимосвязь нарушений гемостаза и оксидативного стресса у пациентов с острым панкреатитом. *Медицина и биотехнологии*. 2025;1(1):51–58. <https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202501.051-058>

The Relationship between Hemostasis Disorders and Oxidative Stress in Patients with Acute Pancreatitis

A. P. Vlasov, Sh.-A. S. Al-Kubaisi ✉, T. A. Muratova, N. A. Myshkina

National Research Mordovia State University (Saransk, Russian Federation)

✉ shekhahmed88@yandex.ru

Abstract

Introduction. The hemostatic system plays an important role in exacerbating the pathogenic processes of acute pancreatitis and the development of complications, but it is still insufficiently studied. *The aim of the study* is to explore the pathogenic relationship between oxidative stress and the coagulation system in patients with acute pancreatitis.

Materials and methods. Fifty patients with acute pancreatitis were studied and divided into two groups: the first group (n = 24) had a mild form of the disease, and the second group (n = 26) had a severe form. To determine the relationship between hemostatic disorders and oxidative stress, an assessment of endotoxemia, lipid peroxidation activity, and the functional state of the hemostatic system was conducted in the patients.

Results. In the studied patients, early in the hospitalization period, the development of endogenous intoxication was noted (an increase in the toxicity index in the plasma of both patient groups), as well as intensification of lipid peroxidation (an elevation in the level of diene conjugates in both groups). Analysis of the coagulation system revealed hypercoagulation (shortened reactive time) and hypofibrinolysis (prolonged clot lysis time).

Discussion and conclusion. The development of early oxidative stress against the backdrop of endotoxemia in acute pancreatitis leads to the activation of transcription factors, an imbalance in the cytokine system, disturbances in the coagulation-fibrinolytic system, deposition of (micro)vascular thrombi, tissue ischemia, and organ dysfunction. In the presence of oxidative stress, the pathological progression of the disease is exacerbated through disruptions in the hemostatic system, resulting in a more severe course of the disease. The identified changes may be useful for adjusting the therapy of patients with acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, endogenous intoxication, lipid peroxidation, hemostasis, coagulation, fibrinolysis

Funding: the study had no external funding.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Vlasov A.P., Al-Kubaisi Sh.-A.S., Muratova T.A., Myshkina N.A. The Relationship between Hemostasis Disorders and Oxidative Stress in Patients with Acute Pancreatitis. *Medicine and Biotechnology*. 2025;1(1):51–58. <https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202501.051-058>



Введение. Острый панкреатит (ОП) – одна из наиболее распространенных патологий в хирургической практике. Частота встречаемости в структуре неотложных заболеваний органов брюшной полости составляет от 10 до 20 % [1]. Острый панкреатит является болезнью цивилизации, так как за последние два десятилетия количество пациентов увеличилось примерно в два раза [2]. В Российской Федерации данное заболевание занимает второе место среди патологий неотложной абдоминальной хирургической помощи, уступая лишь острому аппендициту [3].

Важнейшим патогенетическим процессом уже в первые часы заболевания выступает токсинемия, в которой играют роль интенсификация панкреатогенных энзимов и деструктивные изменения панкреатоцитов. Начало локального воспаления в поджелудочной железе ведет к гиперцитокинемии, характеризующейся разными патофизиологическими явлениями, такими как нарушение микроциркуляции, гистотоксическая гипоксия, коагуляционно-литический стресс. Указанные расстройства способствуют активации процессов липопереокисления в тканях органа, существенным изменениям системы свертываемости. Это может индуцировать значимые нарушения вплоть до развития синдрома системного воспалительного ответа с риском полиорганной дисфункции [4; 5]. *Цель исследования* – изучить патогенетическую взаимосвязь окислительного стресса с состоянием системы свертывания у пациентов с острым панкреатитом.

Материалы и методы. Работа основана на данных клинического обследования 50 больных с ОП на базе хирургических отделений Республиканской клинической больницы имени С.В. Каткова (г. Саранск) в 2024 г. Все пациенты были проинформированы о цели исследования и выразили готовность к сотрудничеству.

В зависимости от степени тяжести заболевания больные были распределены на 2 группы: первая (n = 24) – с легкой степенью ОП, вторая (n = 26) – с тяжелой.

Критерии выбора больных включали возраст – 25–65 лет, персональное согласие на участие, клинико-лабораторно-инструментальное подтверждение диагноза «острый

панкреатит», женский и мужской пол, длительность ОП не более 2 суток.

В критерии исключения из исследования входили давность заболевания более 48 ч, персональный отказ, нарушение протокола исследования, оперативное лечение.

Для установления референсных значений изучаемых параметров также были обследованы 15 относительно здоровых людей.

Помимо общепринятых (клинических, лабораторных, инструментальных) методов в исследование включили специальные. Выраженность эндотоксикоза определяли по содержанию гидрофильных (молекул средней массы (МСМ)) и гидрофобных (индекса токсичности по альбумину (ИТ)) метаболитов в сыворотке крови. Оценка уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов проводилась при помощи спектрофотометрического аппарата. Оптическую плотность оценивали на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 280 нм. Состояние системы свертываемости определено тромбоэластографией TEG® 5000 (США). 1 мл крови набирали в цитратную пробирку. В кювету раскапывали 1 мл крови с 20 мкл 0,2М CaCl₂, 340 мкл крови в кювету в канале 1. Определяли следующие показатели: реактивное время (мин) и показатель лизиса сгустка (%).

Степень тяжести заболевания изучаемых больных оценивалась при помощи шкалы BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) на онлайн-калькуляторе¹.

Продолжительность наблюдения составила 7 суток госпитализации.

Полученные данные анализировались при помощи нескольких цифровых программ: Jamovi (2024), IBM SPSS Statistics 22, Microsoft Word и Excel 2013. Статистический расчет проводился по критериям Манна – Уитни U, Спирмена, t-Стьюдента, Кендалла, Фишера.

Результаты исследования. У пациентов группы 1 средний возраст составил 52,7 (±5,8) года (мужчин – 14 (58,4%), женщин – 10 (41,6%)). В группе 2 средний возраст – 55,3 (±7,1) года (мужчин – 15 (57,6%), женщин – 11 (42,4%)).

По данным шкалы BISAP пациенты 1-й группы набрали 2,1 (±0,08) баллов, пациенты 2-й группы – 6,5 (±0,45) баллов.

¹ https://impact.chp.gov.hk/calculator_8_1.php [Электронный ресурс].

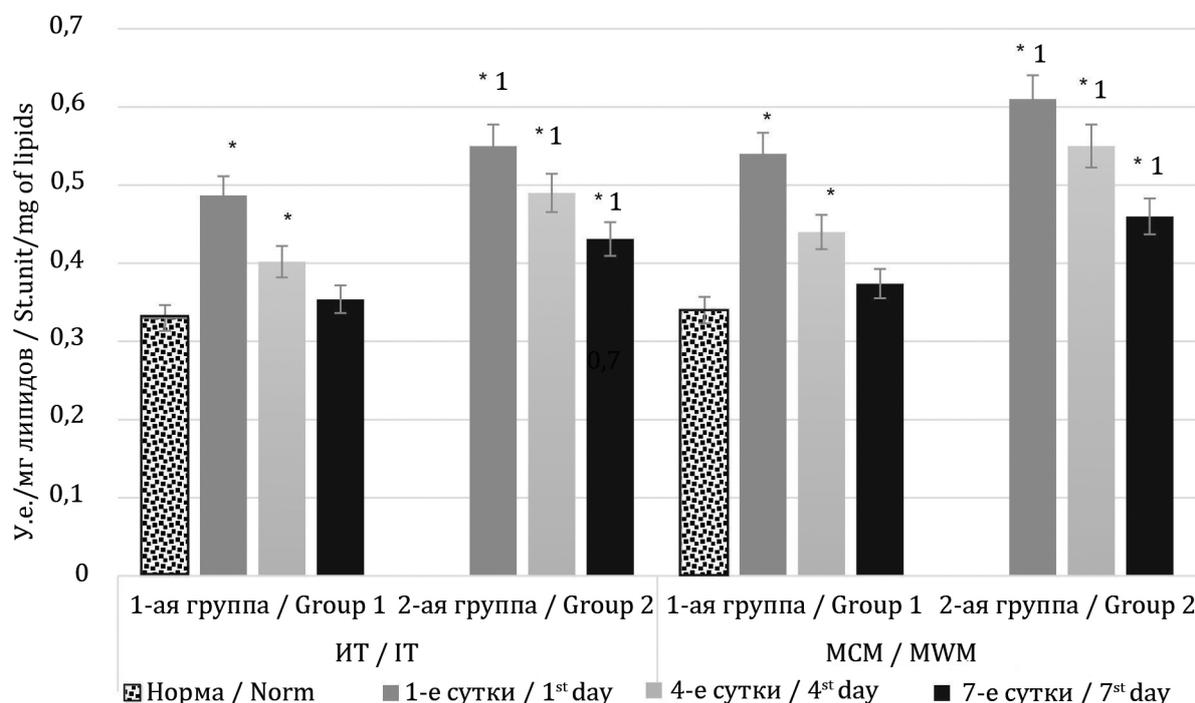


Ранний срок ОП характеризовался развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой была сопоставима со степенью тяжести болезни. Установлено, что у пациентов первой группы повышение значений показателей эндогенной интоксикации зарегистрировано на 1-е и 4-е сутки наблюдения: уровень ИТ и МСМ превышал референсные значения на 102,5 и 66,9 % ($p < 0,05$) и 32,1 и 20,1 % ($p < 0,05$) соответственно. К 7-м суткам значения этих показателей приближались к норме (рис. 1). Во второй группе уровень данных параметров был значительно выше референсного на протяжении всего периода исследования: ИТ – на 214,5–95,7 % ($p < 0,05$) и МСМ – 58,7–31,4 % ($p < 0,05$).

Начальный этап воспалительного процесса в поджелудочной железе у исследуемых пациентов также характеризовался активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). У пациентов первой группы (с легкой формой ОП) концентрация диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) превышала референсный уровень на 1-е сутки

на 98,7 и 124,2 % ($p < 0,05$), на 4-е – на 54,1 и 76,8 % ($p < 0,05$) соответственно. На финальные сутки значение этих показателей было повышено незначительно. При тяжелой степени ОП (вторая группа) содержание ДК и МДА превосходило нормальный уровень на всех этапах наблюдения: на 1-е сутки – на 197,5 и 225,7 % ($p < 0,05$), на 4-е сутки – на 105,4 и 157,4 % ($p < 0,05$), на 7-е сутки – на 74,5 и 91,3 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2). Анализ данных тромбоэластографии выявил, что реактивное время (РВ) как показатель активности коагуляционной способности системы гемостаза было укорочено в первой группе на 1-е и 4-е сутки – на 24,5 и 19,7 % ($p < 0,05$). На 7-е сутки величина данного параметра вплотную приблизилась к референсному уровню.

В основной группе показатель коагуляции (РВ) был понижен по сравнению с исходным значением на 1-е сутки на 41,2 % ($p < 0,05$), и на 4-е сутки на 26,7 % ($p < 0,05$). На конечном этапе реактивное время улучшилось, но оставалось ниже, чем у группы нормы, на 18,5 % ($p < 0,05$).

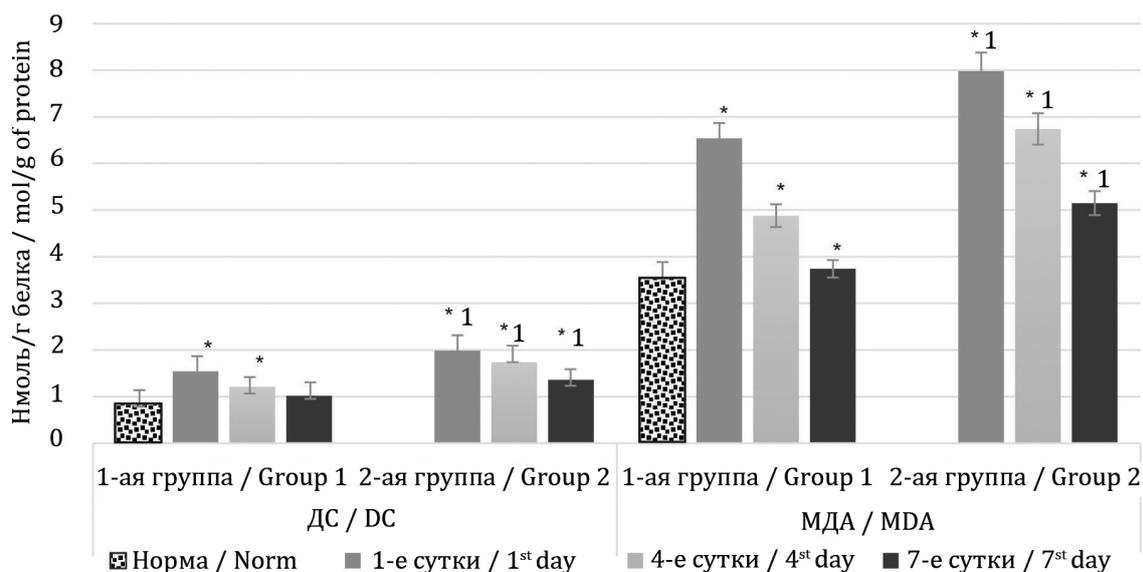


Р и с. 1. Изменение параметров эндотоксикоза
F i g. 1. Changing of parameters of endotoxiosis

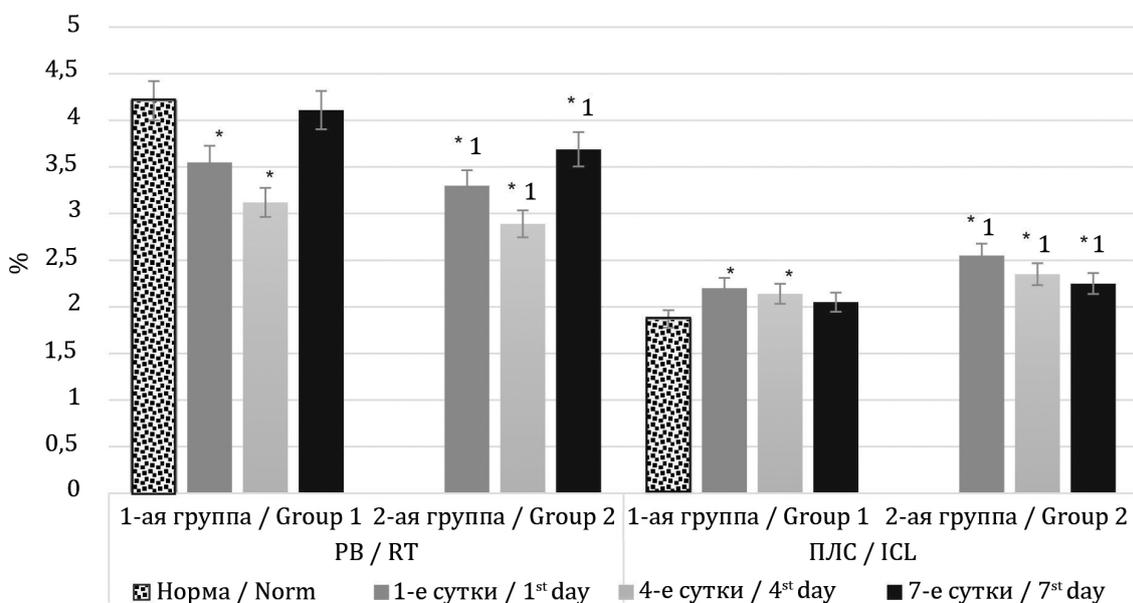
Примечание: здесь и далее * – достоверное отличие от группы нормы ($p < 0,05$), ¹ – достоверное отличие от группы 1 ($p < 0,05$)

Note: here and further * – significant difference from the group norm ($p < 0.05$), ¹ – significant difference from group 1 ($p < 0.05$)

Источник: здесь и далее – все рисунки составлены авторами
Source: from here on – all drawings are made by the authors



Р и с. 2. Динамика показателей липопероксидации
F i g. 2. Dynamics of indicators of lipid peroxidation



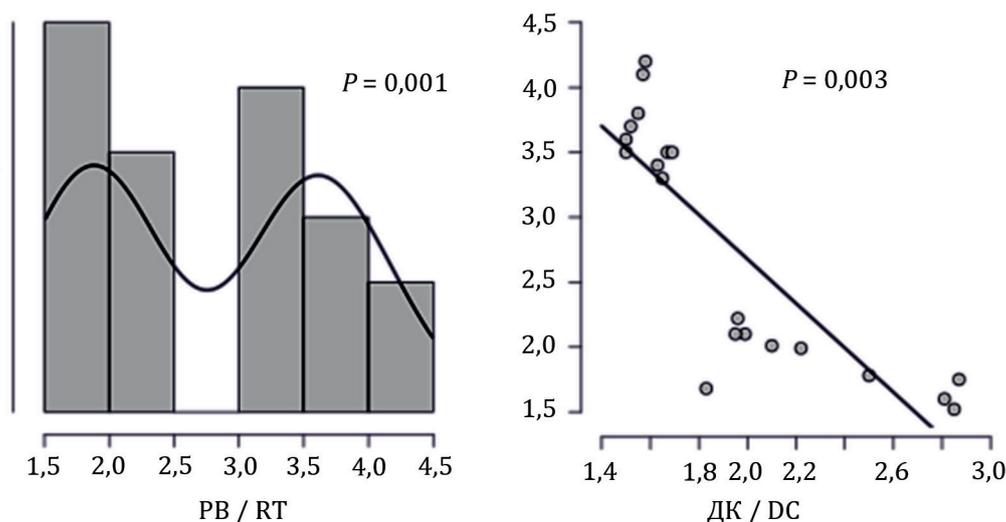
Р и с. 3. Динамика показателей системы гемостаза
F i g. 3. Changing of parameters of hemostasis system

Важно отметить, что у пациентов группы сравнения уровень реактивного времени превышал уровень второй группы на всех этапах на 20,7–15,6 % ($p < 0,05$).

В ходе исследования обнаружено, что у пациентов с острым панкреатитом фибринолитическая активность была подвержена процессу ингибирования (рис. 3). Выявлено, что величина показателя лизиса сгустка (ПЛС), отражающего состояние фибринолиза, у пациентов с легкой степенью ОП превышала референсный уровень на 1-е сутки – на 15,7 % ($p < 0,05$), на 4-е сутки – на 11,7 % ($p < 0,05$). У больных второй группы с тяжелой формой ОП

фибринолитическая депрессия была более выраженной и сохранялась на всех этапах наблюдения: значение ПЛС увеличивалось на первые сутки на 29,7 % ($p < 0,05$), на 4-е сутки – на 24,1 % ($p < 0,05$), на 7-е сутки – на 14,6 % ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении выявили, что ПЛС в группе 1 был ниже, чем во второй группе на 1-е сутки – на 15,4 % ($p < 0,05$), на 4-е сутки – на 13,7 % ($p < 0,05$), и на 7-е сутки – на 11,1 % ($p < 0,05$).

Согласно данным рис. 4, параметры системы свертываемости (РВ) и процессов липопероокисления (ДК) имели сильную корреляцию ($p = 0,001-0,003$).



Р и с. 4. Частная корреляция показателей РВ и ДК по критериям Спирмена и Кендалла
Fig. 4. Partial correlation of RT and DC indicators according to Spearman and Kendall criteria

Обсуждение и заключение

По данным Федорова А. В. и соавт., легкой форме острого панкреатита соответствует 1–2 балла при оценке степени тяжести пациентов по шкале BISAP, тяжелой – 3 балла и более [6]. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о верном распределении пациентов по группам.

По результатам исследования активность системы гемостаза в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза была нарушена с ранних сроков острого панкреатита. Выраженность данных изменений ассоциировалась со степенью тяжести заболевания.

Китайские ученые считают, что развитие раннего окислительного стресса при остром панкреатите ведет к активации транскрипционных факторов, ингибированию антиоксидантной системы, дисбалансу цитокиновой системы, что вызывает гиперкоагуляцию, нарушение эндотелиально-ассоциированных антикоагулянтных процессов, ингибирование эндогенной фибринолитической системы, отложение (микро)сосудистых тромбов, ишемию

тканей и дисфункцию органов [7; 8]. В ходе данного исследования выявлено, что вышеуказанные изменения системы гомеостаза, особенно активация процессов липоперекисления, регистрируемые в ранней фазе патологии, послужили причиной гемостатического дисбаланса.

Таким образом, ранний период острого панкреатита характеризуется развитием выраженной эндогенной интоксикации и окислительным стрессом. Интенсификация перекисного окисления липидов утяжеляет процессы патологического процесса заболевания путем значимых нарушений системы свертывания в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза. Степень последних была ассоциирована с тяжестью заболевания: у пациентов с легкой степенью ОП они носили обратимый характер, а с тяжелой степенью – стойкий (сохранились на 7-е сутки).

Полученные результаты могут быть использованы для коррекции персонализированной терапии больных острым панкреатитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ghiță A.I, Pahomeanu M.R, Negreanu L. Epidemiological Trends in Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort in a Tertiary Center over a Seven-Year Period. *World Journal of Methodology*. 2023;13(3):118–126. <https://doi.org/10.5662/wjm.v13i3.118>
2. Мазаник А.В. Острый панкреатит билиарной этиологии. Эпидемиология и современные представления о патогенезе. Сообщение 1. *Военная медицина*. 2023;2(67):102–107. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.2.102>



- Mazanik A.V. Acute Pancreatitis of Biliary Etiology. Epidemiology and Current Views on Pathogenesis. Report 1. *Voennaya medicina = Military medicine*. 2023;2(67):102–107 (d'n Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.2.102>
3. Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3:88–97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>
Revishvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Olovyanniy V.E. Emergency Surgery in the Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;3:88–97 (d'n Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>
 4. Власов А.П., Худайберенова Г.Д., Власова Т.И., Аль-Кубайси Ш.А.С. и др. Возможности коррекции детоксикационной и гемостазирующей способности легких при остром панкреатите. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;2:25–35. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-2-25-35>
Vlasov A.P., Khudayberanova G.D., Vlasova T.I., Al-Kubaisi Sh.S., et al. Correction of Detoxification and Hemostasis-Regulating Lung Ability in Acute Pancreatitis. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2021;2:25–35 (d'n Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-2-25-35>
 5. Власов А.П., Трофимов В.А., Власова Т.И., Анашкин С.Г. и др. Респираторный дистресс-синдром при остром панкреатите (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(2):80–85. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016280-85>
Vlasov A.P., Trofimov V.A., Vlasova T.I., Anashkin S.G., et al. Respiratory Distress Syndrome in Acute Pancreatitis (Experimental Study). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016;21(2):80–85 (In Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016280-85>
 6. Федоров А.В., Эктон В.Н., Ходорковский М.А. Предикторы и классификации степени тяжести острого панкреатита. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2022;181(3):100–107. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-3-100-107>
Fedorov A.V., Ektov V.N., Khodorkovskiy M.A. Predictors and Classifications of the Degree of Severity of Acute Pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(3):100–107 (In Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-3-100-107>
 7. Li L., Tan Q., Wu X., Mou X., Lin Z., et al. Coagulopathy and Acute Pancreatitis: Pathophysiology and Clinical Treatment. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:147–160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1477160>
 8. Cai Y., Yang F., Huang X. Oxidative Stress and Acute Pancreatitis (Review). *Biomedical Reports*. 2024;21(2):124. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1812>

Поступила 16.01.2025 г.; одобрена после рецензирования 31.01.2025 г.; принята к публикации 06.02.2025 г.

Об авторах:

Власов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4731-2952>, Researcher ID: C-3981-2018, Scopus ID: 55543808600, SPIN-код: 7405-5077, var.61@yandex.ru

Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>, shekhahmed88@yandex.ru

Муратова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-6180>, Scopus ID: 57163487700, SPIN-код: 3866-6985, tam-0811@mail.ru

Мышкина Нина Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>, Researcher ID: MCX-7666-2025, Scopus ID: 57209338336, SPIN-код: 5978-7365, 304ab@mail.ru



Заявленный вклад авторов:

А. П. Власов – концепция и дизайн исследования; участие в исследовании, обработка материала; анализ и интерпретация данных; написание и редактирование текста.

Ш.-А. С. Аль-Кубайси – концепция и дизайн исследования; участие в исследовании, обработка материала; анализ и интерпретация данных; написание и редактирование текста.

Т. А. Муратова – участие в исследовании, обработка материала; анализ и интерпретация данных; написание и редактирование текста.

Н. А. Мышкина – участие в исследовании; анализ и интерпретация данных.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Submitted 16.01.2025; revised 31.01.2025; accepted 06.02.2025.

About the authors:

Aleksey P. Vlasov, Dr.Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4731-2952>, Researcher ID: C-3981-2018, Scopus ID: 55543808600, SPIN-code: 7405-5077, vap.61@yandex.ru

Sheikh-Ahmed S. Al-Kubaisi, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>, shekhahmed88@yandex.ru

Tatyana A. Muratova, Dr.Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-6180>, Scopus ID: 57163487700, SPIN-code: 3866-6985, tam-0811@mail.ru

Nina A. Myshkina, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>, Researcher ID: MCX-7666-2025, Scopus ID: 57209338336, SPIN-code: 5978-7365, 304ab@mail.ru

Authors' contribution:

A. P. Vlasov – concept and design of the study; participation in the study, processing of material; data analysis and interpretation; writing and editing of the text.

Sh.-A. S. Al-Kubaisi – concept and design of the study; participation in the study, processing of material; data analysis and interpretation; writing and editing of the text.

T. A. Muratova – participation in the study, processing of material; data analysis and interpretation; writing and editing of the text.

N. A. Myshkina – participation in the study; data analysis and interpretation.

All authors have read and approved the final manuscript.