

Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца

Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия
672090, Чита, ул. Горького, 39А

Низкая минеральная плотность кости (МПК) является фактором риска остеопоротических переломов. Известна роль системы RANKL—RANK—OPG и некоторых цитокинов в регуляции костного ремоделирования. Цитокины и остеопротегерин (OPG) способны оказывать влияние и на сердечно-сосудистую систему. Изучение взаимосвязи между МПК и уровнем цитокинов у пациентов, имеющих сочетание остеопороза (ОП) и коронарного атеросклероза, представляется весьма актуальным.

Цель исследования — оценить взаимосвязь МПК и уровня цитокинов, OPG у женщин с ОП, коморбидным с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 60 женщин с ОП, коморбидным с ИБС (1-я группа), средний возраст — $68,7 \pm 8,8$ года, контрольную группу (2-я группа) составили 38 пациенток с изолированной ИБС, средний возраст — $69,4 \pm 8,1$ года. МПК исследовали в двух областях — поясничных позвонках L_{1-IV} и проксимальном отделе бедра при помощи DEXA денситометра CHALLENGER (Франция). Уровни OPG интерлейкина (ИЛ) 1 β , 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли (ФНО) α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты исследования. У женщин с коморбидной патологией отмечается повышение уровня ИЛ6 и 8, ФНО α , ИЛ4, 10, OPG. Выявлена отрицательная связь между уровнями ИЛ1, ФНО α , ИЛ8 и МПК позвонков; концентрации OPG, ИЛ4, 6, 8 и ФНО α были обратно связаны с МПК шейки бедра. Независимым фактором снижения МПК в шейке бедра является ИЛ6, в поясничных позвонках — ИЛ1. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между повышением уровня цитокинов и снижением МПК у женщин с ОП, коморбидным с ИБС.

Ключевые слова: остеопороз; минеральная плотность костной ткани; цитокины; ишемическая болезнь сердца.

Контакты: Светлана Юрьевна Царенок; sveta-tsarenok@yandex.ru

Для ссылки: Царенок СЮ, Горбунов ВВ, Аксенова ТА. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2014;(3):41–44.

Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases

Tsarenok S. Yu., Gorbunov V. V., Akseanova T. A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39A, Gorky St., Chita 672090

Low bone mineral density (BMD) is a risk factor of osteoporotic fractures. The RANKL—RANK—OPG system and some cytokines are known to play a role in the regulation of bone remodeling. Cytokines and osteoprotegerin (OPG) are able to affect the cardiovascular system. It is highly relevant to study the relationship between BMD and cytokine levels in patients with a concurrence of osteoporosis (OP) and coronary atherosclerosis. **Objective:** to estimate the relationship between BMD and the level of cytokines and OPG in women having OP comorbid with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. Sixty women (mean age 68.7 ± 8.8 years) with OP comorbid with CHD (Group 1) were examined; a control group consisted of 38 patients (mean age 69.4 ± 8.1 years) with isolated CHD (Group 2). BMD was measured in two regions: lumbar vertebrae (L_{1-IV}) and proximal femur, by employing a DEXA densitometer (CHALLENGER, France). The serum levels of OPG, interleukin (IL) 1 β , 4, 6, 8, 10, and tumor necrosis factor (TNF) α were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. The women with comorbidity were observed to have elevated IL6, 8, TNF- α , IL4, 10, and OPG levels. There was a negative correlation between IL1, TNF- α , and IL8 levels and vertebral BMD; OPG, IL4, 6, 8, and TNF- α concentrations were inversely related to femoral neck BMD. The independent factor of lower BMD was IL6 in the femoral neck and IL1 in the lumbar vertebrae. The findings suggest that there is a relationship between elevated cytokine levels and lower BMD in women having OP comorbid with CHD.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; cytokines; coronary heart disease.

Contact: Svetlana Yuryevna Tsarenok; sveta-tsarenok@yandex.ru

For reference: Tsarenok SYu, Gorbunov VV, Akseanova TA. Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):41–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-41-44>

Остеопороз (ОП) — заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, что сопровождается высоким риском переломов. Именно переломы определяют медицинскую и медико-социальную значимость заболевания, в том числе повышение обусловленной им смертности [1, 2]. Один из факторов риска остеопоротических переломов — низкая минеральная плотность кости (МПК). Активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия остеобластов и остеокластов [3, 4]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL–RANK–OPG, играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов [5]. Кроме того, проводилось изучение взаимосвязи уровней интерлейкинов (ИЛ) и МПК. Доказано, что цитокины оказывают разнонаправленное действие на кость: часть из них, такие как ИЛ1, фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ6, активируют процессы костной резорбции путем повышения активности RANK [6–8], другие цитокины обладают двояким действием на костную ткань. Известно, что ИЛ17 обладает «защитным» действием, предотвращая потерю костной ткани, но в то же время ИЛ17 и 23 вносят вклад в формирование системного и локального ОП, связанного с активацией RANKL [9, 10]. Классической моделью воздействия цитокинов на костную ткань является деструкция около-суставной кости у пациентов с ревматоидным артритом [11]. В последнее время низкая МПК рассматривается не только как фактор риска переломов, но и как суррогатный маркер атеросклеротического процесса у пожилых женщин [12]. У женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) низкая МПК является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий. Скорость снижения костной массы пропорциональна прогрессированию атеросклероза [13, 14]. На роль связующего звена между этими патологическими процессами претендуют цитокины и остеопротегерин (OPG). Они способны оказывать действие не только на костную ткань, но и на сердечно-сосудистую систему, поэтому изучение взаимосвязи между МПК и уровнем цитокинов у пациентов, имеющих сочетание ОП и коронарного атеросклероза, представляется весьма актуальным.

Цель исследования — оценить взаимосвязь МПК и уровня цитокинов, OPG у женщин с ОП, коморбидным с ИБС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с коморбидной патологией и изолированной ИБС, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=38)
Возраст, годы	68,7 $\pm$ 8,8	69,4 $\pm$ 8,1 (p=0,8)
Рост, см	156,4 $\pm$ 6,1	159,1 $\pm$ 5,3 (p=0,01)
Масса тела, кг	73,1 $\pm$ 11,8	72,7 $\pm$ 12,6 (p=0,008)
ИМТ, кг/м ²	29,5 $\pm$ 4,6	27,9 $\pm$ 3,5 (p=0,48)
МО, %	16,9 $\pm$ 6,2	9,8 $\pm$ 3,2 (p=0,0001)
HF, %	4,2 $\pm$ 5,7	2,1 $\pm$ 1,5 (p=0,0001)
Продолжительность ИБС, годы	12,5 $\pm$ 10,0	13,2 $\pm$ 10,6 (p=0,18)
ОХС, ммоль/л	4,76 $\pm$ 1,31	4,95 $\pm$ 1,08 (p=0,001)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,79 $\pm$ 1,07	2,87 $\pm$ 1,04 (p=0,1)

Материал и методы. Обследовано 60 женщин с ОП, коморбидным с ИБС (1-я группа), средний возраст — 68,7 $\pm$ 8,8 года, контрольную группу (2-я группа) составили 38 пациенток с изолированной ИБС, средний возраст — 69,4 $\pm$ 8,1 года. По дизайну исследование было открытым одномоментным поперечным. Группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности ИБС, функциональному классу (ФК) стенокардии (II–III ФК), индексу массы тела (ИМТ), уровню общего холестерина (ОХС) был несколько ниже в группе с сочетанной патологией, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не различался между группами. У всех пациенток рассчитывали абсолютный десятилетний риск переломов при помощи онлайн калькулятора FRAX с использованием российской модели (www.shef.ac.uk/FRAX). Оценивали абсолютный десятилетний риск остеопоротических переломов — Major Osteoporotic (МО) и риск перелома шейки бедра — Hip Fracture (HF). Выявлено, что у женщин с коморбидной патологией риск всех остеопоротических переломов и перелома шейки бедра был значимо выше. Характеристика групп представлена в табл. 1.

МПК исследовали в двух областях — поясничных позвонках L₁₋₄ и проксимальном отделе бедра — при помощи DEXA денситометра CHALLENGER (Франция). Анализировали следующие показатели: T-критерий, SD; Z-критерий, SD; МПК (Bone Mineral Density — BMD, г/см³). Уровни OPG, ИЛ1 β , 4, 6, 8, 10, ФНО α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА; ELISA). Использованы наборы для ИФА производителей: Biomedica, Bender Medsystems (Австрия), Вектор Бест (Россия). Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев: Вальда — Вольфовица, ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых детерминант снижения МПК выполнен многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Показатели МПК у женщин с ИБС, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=38)
МПК L _{1-v} , г/см ²	0,955±0,233	0,996±0,212 (p=0,00003)
Z-критерий L _{1-v} , SD	0,34±1,71	0,90±1,32 (p=0,0001)
T-критерий L _{1-v} , SD	-0,93±1,88	-0,38±1,21 (p=0,008)
МПК Neck, г/см ²	0,712±0,215	0,756±0,163 (p=0,0001)
МПК Ward, г/см ²	0,553±0,261	0,622±0,166 (p=0,002)
МПК Total, г/см ²	0,808±0,166	0,857±0,188 (p=0,000001)
Z-критерий Neck, SD	0,90±1,2	0,93±1,6 (p=0,00001)
Z-критерий Ward, SD	-0,34±1,87	0,17±1,57 (p=0,0018)
Z-критерий Total, SD	2,7±1,3	3,3±2,2 (p=0,00005)
T-критерий Neck, SD	-0,8±1,8	-0,3±1,6 (p=0,000017)
T-критерий Ward, SD	-1,7±1,9	-1,4±1,5 (p=0,001)
T-критерий Total, SD	1,0±1,5	1,19±1,45 (p=0,00001)

Таблица 3. Уровень цитокинов, растворимых рецепторов в сыворотке крови у женщин с изолированной ИБС и в сочетании с тяжелым ОП, $M \pm SD$

Показатель, пг/мл	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=38)
ИЛ1β	3,5±4,5	3,4±6,0 (p=0,97)
ИЛ4	16,0±71,4	3,3±4,9 (p=0,002)
ИЛ6	11,4±11,9	7,0±9,4 (p=0,002)
ИЛ8	31,1±38,5	21,0±22,1 (p=0,008)
ИЛ10	15,9±20,7	14,4±22,6 (p=0,008)
ФНОα	4,86±3,46	3,4±4,1 (p=0,0006)
OPG	61,7±44,2	52,7±48,2 (p=0,002)

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол №20 от 22.03.2011).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что в группе женщин с коморбидной патологией МПК в поясничных позвонках была ниже, чем в группе контроля, отмечены более низкие показатели Z- и T-критериев в этой зоне. Установлено, что у женщин с ИБС и ОП (МПК) в шейке бедра (Neck), зоне Варда (Ward) и в целом в проксимальном отделе бедра (Total) была значимо ниже по сравнению с пациентками с изолированной ИБС. Показатели Z- и T-критериев имели аналогичную тенденцию. Наиболее низкие показатели МПК, Z- и T-критериев наблюдались в зоне Варда (табл. 2).

При оценке уровня исследуемых цитокинов выявлено, что у женщин, имеющих сочетание ОП и ИБС, концентрация ИЛ1β не отличалась от таковой в контрольной группе. В отношении других исследуемых молекул установлено уве-

личение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ6, ИЛ8, ФНОα – у женщин с коморбидной патологией (табл. 3).

ИЛ6 является многофункциональным провоспалительным цитокином, единственным, непосредственно индуцирующим синтез острофазовых белков в гепатоцитах [15]. Повышение уровня ИЛ6 коррелирует с риском развития коронарной болезни, предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у лиц со стабильной стенокардией. ФНОα в норме играет важную роль в процессах иммунорегуляции, однако при различных заболеваниях этот цитокин способен оказывать патологическое действие. По данным исследований [16], уровень ФНОα достоверно выше у больных с острым коронарным синдромом и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Риск коронарной смерти и развития инфаркта миокарда прямо коррелирует с уровнем ФНОα. Установлено, что гиперпродукция этого цитокина индуцирует костную резорбцию [17]. В ряде работ показано влияние ФНОα и ИЛ6 на исходы после перенесенного перелома проксимального отдела бедра. Оказалось, что повышение уровня ФНОα в 1-й и 3-й дни после операции и ИЛ6 через 1 день явились независимыми предикторами смертности через 6 мес [18]. Как и обсуждаемые выше провоспалительные цитокины, ИЛ8 оказывает влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Т. Иноэ и соавт. [19] увеличение концентрации ИЛ8 было расценено как предиктор кардиоваскуляр-

ных событий, независимо от уровня других цитокинов и СРБ. В 2006 г. С.С. Kim и соавт. [20] получили данные о том, что ИЛ8 может использоваться как маркер развития атеросклероза и диабета у лиц, еще не имеющих данных заболеваний. Нами установлено, что у пациенток с ОП и ИБС уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, 10) значимо выше, чем у пациенток с изолированной ИБС. Вероятно, повышение их концентрации в сыворотке крови у женщин с сочетанной патологией носит компенсаторный характер. S. Pestka и соавт. [21], изучавшие влияние цитокинов на исходы после переломов проксимального отдела бедра, выявили, что повышение уровня ИЛ10 и 6 было предиктором смертности через год после данного события. У женщин с ОП, коморбидным с ИБС, отмечалось значимое повышение уровня OPG по сравнению с группой женщин с изолированной ИБС. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластами, эндотелиальными клетками и В-лимфоцитами. Он действует как рецептор-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ловушка и таким образом угнетает пролиферацию остеокластов, приводя к уменьшению костной резорбции. В настоящее время в патогенезе ОП существенная роль отводится нарушениям баланса в системе RANK–RANKL–OPG. Вероятно, повышение уровня OPG в сыворотке крови у женщин с ИБС и тяжелым ОП может быть обусловлено недостаточной активностью данной молекулы, что приводит к уменьшению захвата RANKL и активации костной резорбции. Повышенное соотношение OPG/RANKL способствует образованию и активации остеокластов. Когда остеобласты приобретают зрелый фенотип, это отношение уменьшается и снижается стимуляция остеобластов. Имеются данные и о взаимосвязи высокого уровня OPG и развития сердечно-сосудистых заболеваний и кальцификации сосудов [22].

Для уточнения характера влияний цитокинов на МПК проведен корреляционный анализ. Нами установлено, что МПК поясничных позвонков отрицательно коррелировала с уровнем ИЛ1 β ($r=-0,65$; $p=0,00014$), ИЛ8 ($r=-0,68$;

$p=0,00006$), ФНО α ($r=-0,53$; $p=0,003$), МПК шейки бедра была в обратной связи с уровнем OPG ($r=-0,43$; $p=0,016$), ИЛ4 ($r=-0,55$; $p=0,002$), ИЛ6 ($r=-0,4$; $p=0,03$), ИЛ8 ($r=-0,58$; $p=0,001$), ФНО α ($r=-0,64$; $p=0,00019$).

С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что независимой детерминантой низкой МПК шейки бедра явился ИЛ6 ($\beta=0,93$; 95% ДИ 0,008–0,011; $p=0,025$), а поясничных позвонков – ИЛ β ($\beta=0,72$; 95% ДИ 0,22–0,3; $p=0,015$).

Заключение. У женщин с коморбидной патологией отмечается повышение уровня ИЛ6, 8, ФНО α , ИЛ4, 10, OPG. Выявлена отрицательная связь между уровнем ИЛ1, ФНО α , ИЛ8 и МПК позвонков; концентрации OPG, ИЛ4, 6, 8 и ФНО α были обратно связаны с МПК шейки бедра. Независимым фактором снижения МПК шейки бедра является ИЛ6, поясничных позвонков – ИЛ1. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между повышением уровня цитокинов и снижением МПК у женщин с ОП, коморбидным с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. IOF Word Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF Word Congress. *Osteoporosis Int.* 2010;21 (Suppl 1):25–388.
2. Harvey N, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6 (suppl. 1): 99–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.260>.
3. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(1):49–56.
4. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, et al. Bone remodeling at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 7):991–8. DOI: 10.1242/jcs.063032.
5. Sagalovsky S, Schö nert M. RANKL–RANK–OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis. *Clin Exp Pathol.* 2011;10(2):146–53.
6. Jorgensen NR. Cytokines and osteoporosis. *Ugeskr Laeger.* 1997;160(1):24–8.
7. McLeanRR Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2009;7(4):134–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-009-0023-2>.
8. Lee YM, Fujicado N, Manaka H, et al. IL-1 plays an impotent role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol.* 2010;22(10):805–16. DOI: 10.1093/intimm/dxq431. Epub 2010 Aug 2.
9. Goswami J, Herdanzén-Santos N, Zuniga LA, Gaffen SL. A bone protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. *Eur J Immunol.* 2009;39(10):2831–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200939670>.
10. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activation of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol.* 2003;170(5):2655–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2655>.
11. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, et al. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett.* 2006;106(1):8–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2006.04.011>. Epub 2006 May 24.
12. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1912–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050711>.
13. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(8):1059–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.034>. Epub 2005 Aug 22.
14. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(8):1926–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.8.1926>.
15. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15(2):74–80. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90137-6](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6).
16. Heinisch RH, Zanetti CR, Comin F, et al. Inflammatory cytokines predict one-year outcome of patient with acute coronary syndromes but not in stable angina. *Eur Heart J.* 2001;22(2):518.
17. Ouchi Y, Akashita M, De Souza AC, et al. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification-reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci.* 1993;676:297–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb38743.x>.
18. Sun T, Wang X, Liu Z, et al. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury.* 2011;42(7):707–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2011.01.010>.
19. Inoue T, Komoda H, Nokana M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patient with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2008;124(3):319–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.012>.
20. Kim CS, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(9):1347–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803259>. Epub 2006 Mar 14.
21. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. IL-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:929–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622>.
22. Caidahl K, Ueland T, Aurrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atherosclerosis Thrombosis Vasc Biol.* 2010;30(9):1684–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.208843>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.