

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭТИОНИНА****В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Обобщены актуальные литературные данные о метаболических эффектах этионина в клетках млекопитающих, а также результаты собственных исследований. Этионин – S-этиловый аналог метионина, препятствует метилированию макромолекул (ДНК, РНК, белков и липидов). Обладает канцерогенными свойствами и подавляет рост некоторых микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте. Конкурируя с метионином на этапе трансляции, этионин снижает специфическую активность белка. Чрезвычайная токсичность этионина объясняется потребностью в метионине многих биосинтетических и регуляторных процессов. На органном уровне (*in vivo*) поступление этионина в организм вызывает жировое перерождение печени («мускатная» печень), острый панкреатит, индуцирует развитие карциномы печени. Этионин оказывает негативный эффект на пролиферацию лимфоцитов, он полностью подавляет синтез ДНК в лимфоцитах, стимулированных фитогемагглютинином или конканавалином А. Этот аналог метионина ингибирует метилирование тРНК и предотвращает вызванное митогеном повышение активности ферментов, модифицирующих гистоны. Прекращение поступления этионина приводит к быстрой синхронной волне синтеза ДНК, увеличению скорости метилирования РНК и повышению активности ферментов, модифицирующих гистоны. Учитывая многостороннее воздействие этионина на метаболические процессы, можно полагать, что его потенциал как антиметаболита метионина не востребован в полной мере и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

**Ключевые слова:** этионин, печень, тимус, пейеровы бляшки, метионин.

**Для цитирования:** Шейбак, В. М. Метаболические эффекты этионина / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 6. С. 579-583. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-579-583>

Этионин – это природное соединение растительного происхождения, а также синтезируемое некоторыми микроорганизмами, которое является S-этиловым аналогом метионина и его антиметаболитом. Этионин – высокотоксичный карциноген, оказывающий негативные эффекты на печень, почки, поджелудочную железу и другие органы, а также подавляющий рост некоторых микроорганизмов [1].

Включаясь в белковую молекулу, этионин снижает специфическую активность белка либо инактивирует его (рис. 1) [2]. Он также препятствует встраиванию некоторых аминокислот в белковую молекулу и влияет на энергетический обмен клеток (рис. 2) [3].

Чрезвычайная токсичность этионина объясняется потребностью в метионине многих биосинтетических и регуляторных процессов. В частности, в эукариотических клетках (*in vitro* и *in vivo*) этионин ингибирует синтез АТФ, S-аденозилметионина и полиаминов, индуцирует постсинтетическое этилирование макромолекул (одновременно ингибирует метилирование), подавляет синтез и созревание рРНК, влияет на трансляцию мРНК, вызывает изменения в субъединицах рибосом и диссоциацию полисом, ингибирует процесс репликации ДНК.



**Рисунок 1. – Эффекты этионина в прокариотических и эукариотических клетках**

**Figure 1. – Effects of ethionine in prokaryotic and eukaryotic cells**

На органном уровне (*in vivo*) поступление этионина в организм вызывает жировое перерождение печени («мускатная» печень), острый панкреатит, индуцирует развитие карциномы печени [4].

Показано, что после введения животным этионина в моче повышались уровни гуанидиноацетата, 5-оксопролина и глицина, что свидетельствует о нарушении реакций метилирования и гамма-глутамильного цикла. Признаки истощения АТФ, сопровождающегося нарушением энергетического метаболизма, характеризовались снижением уровней промежуточных

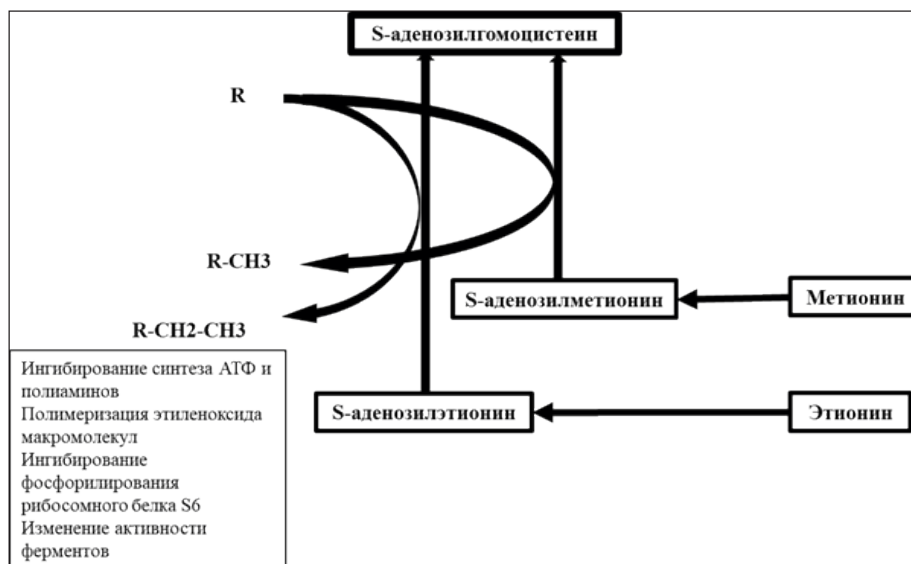


Рисунок 2. – Метаболические эффекты этионина  
Figure 2. – Metabolic effects of ethionine

продуктов цикла трикарбоновых кислот, появлением кетонных тел в моче, истощением гликогена в печени, а также гипогликемией [5, 6]. Введение этионина крысам приводило к накоплению триглицеридов гепатоцитами, которое уменьшалось введением глюкозы, что объясняет развитие гипогликемии после введения антиметаболита метионина. Повышался уровень никотинуровой кислоты в моче, что указывает на усиление катаболизма НАД как возможное следствие истощения АТФ. Кроме того, введение этионина приводит к повышению уровня таурина в моче у крыс, что является признаком деструкции клеток [7].

О влиянии на микробиоту кишечника свидетельствовало наблюдаемое снижение в моче микробных метаболитов гидроксибензилопропионовой кислоты, диметиламина и триптамина. D. Roth (2019) показал, что *Lactobacillus reuteri*, естественный представитель микрофлоры кишечника, при культивировании в среде, содержащей разное количество ацетата или формиата, способна синтезировать этионин, который потребляется энтероцитами и приводит к модификации гистонов в клетках млекопитающих. Этилирование клеточных белков может вызывать функциональные эффекты у млекопитающих и служить своеобразными «отпечатками пальцев» микробиома в ядрах клеток млекопитающих [8].

Введение этионина приводит к развитию ожирения печени и снижению концентрации триглицеридов в плазме крови, возможно, ингибируя синтез белков, участвующих в транспорте липидов из печени в кровь [9].

В эксперименте *in vitro* культивирование гепатоцитов в присутствии этионина (20 и 30 мМ) через 1 час приводило к истощению АТФ и глутатиона в культивируемых клетках. Показано увеличение синтеза мочевины в суспензиях гепатоцитов в течение первых трех часов при концентрациях этионина 10-30 мМ, которое снижалось через 20 часов. Аналогичный эффект наблюдали

в культивируемых гепатоцитах при использовании более высоких доз этионина. Одновременно в обработанных этионином суспензиях гепатоцитов был снижен биосинтез белка, тогда как активность  $\beta$ -окисления увеличивалась. Таким образом, в суспензиях гепатоцитов были воспроизведены ранние биохимические эффекты этионина *in vivo* (истощение АТФ и GSH, ингибирование синтеза белка) и некоторые его воздействия на синтез мочевины в печени [10].

Внутрибрюшинное введение этионина

(в общей суточной дозе 375 мг/кг массы) вызывает выраженный аминокислотный дисбаланс в ткани печени, который характеризуется увеличением общего количества аминокислот и их азотсодержащих метаболитов, изменяется общее количество протеиногенных аминокислот. Среди изменений индивидуальных концентраций свободных аминокислот в ткани печени после введения этионина наиболее значимо повышались концентрации аспартата (в 1,75 раза), глутамата (в 1,5 раза) и глутамина (в 1,4 раза), незаменимых аминокислот фенилаланина (в 2,1 раза) и лизина (в 2,3 раза). Очевидно, что данный эффект был обусловлен нарушением биосинтеза белка. Поскольку введение этионина снижает генерацию АТФ в гепатоцитах, это подавляет одновременно как функцию цикла трикарбоновых кислот, так и глюконеогенез, что также может быть причиной накопления заменимых аминокислот [11]. Увеличивалось содержание азотсодержащих производных аминокислот:  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (в 2 раза), цистатионина (в 2,5 раза), фосфозаноламина (в 2,2 раза), 1-метилгистидина (в 1,6 раза), цитруллина (в 9 раз),  $\beta$ -аланина (в 1,3 раза), гидроксизина (в 1,4 раза), орнитина (в 1,8 раза), 3-метилгистидина (в 3 раза). Повышение содержания в ткани печени орнитина и фосфозаноламина после введения этионина может быть причиной торможения синтеза полиаминов и изменением образования мембранных структур клеток [11].

Следует отметить, что введение антиметаболита метионина не изменяло содержания этой серосодержащей аминокислоты в ткани печени. Однако снижались уровни глицина (на 16%), метаболизм которого тесно связан с превращениями серина и фолатным циклом. Обнаруживалось уменьшение концентраций гистидина (на 31%) и триптофана (на 29%). Аминокислотный дисбаланс в ткани печени сопровождался повышением в плазме крови активности аминотрансфераз,

что подтверждает повреждающее действие этионина на гепатоциты [11].

Введение животным этионина приводит к подавлению секвестрации внутриклеточных белков в лизосомах (предотвращая везикулярное накопление цитозольных белков, включая снижение активности лактатдегидрогеназы и повышение pH), что приводит к ингибированию аутофагии. Важный механизм подавления этиононом аутофагии – избыточное производство активных форм кислорода, что является следствием ингибирования цикла метионина. Нарушение метаболизма нуклеотидов и нуклеиновых кислот, а также процессов метилирования гистонов могут вызывать нарушения экспрессии ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в цикле Кребса и генерацию компонентов дыхательных комплексов в цепи тканевого дыхания, что ведет к торможению выработки АТФ [12].

Важный элемент иммунного ответа – механизм аутофагии. Ингибирование аутофагии клеток может быть следствием изменения экспрессии генов, снижения потенциала митохондриальной мембраны, увеличения лизосомальной щелочности и индуцирования апоптоза клеток, вызванных введением этионина. Равным образом это относится и к митофагии как к процессу, регулирующему энергетический статус клетки [13].

Ингибирование аутофагии после введения этионина указывает на его иммуносупрессивное действие. Аутофагия регулирует клеточное развитие моноцитов, способствует рециркуляции клеточных компонентов и выработке АТФ, а это именно то, что требуется моноцитам во время активации. Показано, что инкубирование моноцитов в присутствии этионина и липополисахарида приводит к снижению транскрипции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$  [12].

Этионин оказывает негативный эффект на пролиферацию лимфоцитов, он полностью подавляет синтез ДНК в лимфоцитах, стимулированных фитогемагглютинином или конканавалином А. Этот аналог метионина ингибирует метилирование тРНК и предотвращает вызванное митогеном повышение активности ферментов, модифицирующих гистоны. Все эти эффекты воздействия этионина полностью обратимы. Удаление этионина после 24 часов воздействия приводит к быстрой синхронной волне синтеза ДНК, увеличению скорости метилирования РНК и повышению активности ферментов, модифицирующих гистоны [13, 14].

Очевидно, что быстро пролиферирующие клетки иммунной системы также реагируют на

антиметаболит метионина [15]. В пейеровых бляшках тонкого кишечника крыс введение этионина повышало содержание незаменимых аминокислот, снижало соотношение аргинин/цитруллин. Повышались концентрации серина (в 1,6 раза), треонина (в 1,9 раза),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (в 2,3 раза) и цистатионина (в 2,7 раза), снижался уровень аланина (на 31,7%) [16]. Пейеровы бляшки представляют собой узелковые скопления лимфоидной ткани, состоящей, как и любые лимфоидные образования, из Т- и В-зон, которые содержат Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, фолликулярно-ассоциированный эпителий, содержащий так называемые М-клетки (микроскладчатые) [17].

В ткани тимуса введение этионина снижает общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов. На этом фоне повышалось общее количество незаменимых аминокислот, аминокислот с разветвленной углеродной цепью, ароматических аминокислот, соотношение аргинин/орнитин. Повышение содержания незаменимых аминокислот и аминокислот с разветвленной углеродной цепью, вероятно, свидетельствует о торможении их использования в биосинтетических процессах. Важно отметить, что в этих клетках, вероятно, нарушены ключевые метаболические реакции, что проявлялось увеличением концентраций заменимых аминокислот: аспарагина (в 1,5 раза), серина (в 2,7 раза), тирозина (в 1,8 раза); незаменимых аминокислот: треонина (в 2,4 раза), валина (в 1,2 раза), фенилаланина (в 1,4 раза), изолейцина (в 1,2 раза), лейцина (в 1,3 раза); азотсодержащих метаболитов аминокислот:  $\alpha$ -аминоадипиновой аминокислоты (в 1,3 раза), 3-метилгистидина (в 5 раз),  $\beta$ -аланина (в 1,5 раза),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (в 7,1 раза) и цистатионина (в 2,8 раза). При этом в клетках тимуса были снижены уровни глицина (на 36,5%), аргинина (на 15,2%), метионина (на 25%), триптофана (на 22%), фосфоэтаноламина (на 57,3%),  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (на 42,2%), этаноламина (на 26,9%) и орнитина (на 48,1%) [16].

Таким образом, учитывая многостороннее воздействие этионина на метаболические процессы, можно полагать, что его потенциал как антиметаболита метионина не востребован в полной мере и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. В частности, отсутствуют исследования взаимосвязи дисбиоза в кишечнике с продукцией этионина как возможной причины нарушения метаболических функций висцеральных органов. Возникает вопрос: можно ли использовать модель с этиононом в качестве экспериментальной иммуносупрессии?

## Литература

- Alix, J. H. Molecular aspects of the in vivo and in vitro effects of ethionine, an analog of methionine / J. H. Alix // *Microbiol. Reviews.* – 1982. – Vol. 46, № 3. – P. 281-295. – doi: 10.1128/mr.46.3.281-295.1982.
- Levine, M. Studies on ethionine. III. Incorporation of ethionine into rat proteins / M. Levine, H. Tarver // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 192, № 9. – P. 835-850.
- Castellano, F. Ethionine inhibition of protein synthesis / F. Castellano, A. Ambrosio, F. Troisi // *Nutr. Rev.* – 1965. – Vol. 23. – P. 125-127. – doi: 10.1111/j.1753-4887.1965.tb02106.x.
- Boehm, T. L. Elevated transcriptional complexity and decrease in enzymatic DNA methylation in cells treated with L-ethionine / T. L. Boehm, D. Drahovsky // *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41, № 10. – P. 4101-4106.
- Toxicokinetics of phenobarbital in rats with DL-ethionine-induced liver injury / M. Noguchi [et al.] // *J Toxicol. Sci.* – 1993. – Vol. 18, № 4. – P. 245-255. – doi: 10.2131/jts.18.4\_245.
- Shivapurkar, N. Hypomethylation of DNA in ethionine-fed rats / N. Shivapurkar, M. J. Wilson, L. A. Poirier // *Carcinogenesis.* – 1984. – Vol. 5, № 8. – P. 989-992. – doi: 10.1093/carcin/5.8.989.
- Changes in peroxisomes and mitochondria in liver of ethionine exposed rats: a biochemical and morphological investigation / N. Aarsaether [et al.] // *Carcinogenesis.* – 1989. – Vol. 10, № 6. – P. 987-994. – doi: 10.1093/carcin/10.6.987.
- Two-carbon folate cycle of commensal *Lactobacillus reuteri* 6475 gives rise to immunomodulatory ethionine, a source for histone ethylation / D. Röth [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 3536-3548. – doi: 10.1096/fj.201801848R.
- Response of sinusoidal mouse liver cells to choline-deficient ethionine-supplemented diet / E. Ueberham [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2010. – Vol. 9. – Art. 8. – doi: 10.1186/1476-5926-9-8.
- Ethionine toxicity in vitro: the correlation of data from rat hepatocyte suspensions and monolayers with in vivo observations / C. J. Waterfield [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 1998. – Vol. 72, № 9. – P. 588-596. – doi: 10.1007/s002040050547.
- Антиметаболит метионина (этионин) вызывает аминокислотный дисбаланс в печени / В. М. Шейбак [и др.] // *Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25 янв. 2019 г. / редкол.: В. А. Снежицкий, С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2019. – С. 611-614. – edn: QBHEZS.*
- Valdor, R. Autophagy and the regulation of the immune response / R. Valdor, F. Macian // *Pharmacol. Res.* – 2012. – Vol. 66, № 6. – P. 475-483. – doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.003.
- Ethionine-mediated reduction of S-adenosylmethionine is responsible for the neural tube defects in the developing mouse embryo-mediated m6A modification and is involved in neural tube defects via modulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway / L. Zhang [et al.] // *Epigenetics Chromatin.* – 2021. – Vol. 14, №1. – Art. 52. – doi: 10.1186/s13072-021-00426-3.
- Ethionine Suppresses Mitochondria Autophagy and Induces Apoptosis via Activation of Reactive Oxygen Species in Neural Tube Defects / L. Zhang [et al.] // *Front. Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 242. – doi:10.3389/fneur.2020.00242.
- Aschkenasy, A. Immunosuppressive effect of ethionine in rats. Resistance of this effect to methionine, tryptophan, ATP, adenosine and uridine / A. Aschkenasy // *Ann. Nutr. Alimen.* – 1975. – Vol. 29, № 2. – P. 137-150.
- Шейбак, В. М. Свободные аминокислоты пейеровых бляшек после введения антиметаболита метионина – этионина / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец, В. Ю. Смирнов // *Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 27 янв. 2022 г. / редкол.: С. Б. Вольф, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат. – Гродно, 2022. – С. 521-523. – edn: MOUNEH.*
- Jung, C. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine / C. Jung, J. P. Hugot, F. Barreau // *Int J Inflam.* – 2010. – Vol. 2010. – Art. 823710. – doi: 10.4061/2010/823710.

## References

- Alix JH. Molecular aspects of the in vivo and in vitro effects of ethionine, an analog of methionine. *Microbiol Rev.* 1982;46(3):281-295. doi: 10.1128/mr.46.3.281-295.1982.
- Levine M, Tarver H. Studies on ethionine. III. Incorporation of ethionine into rat proteins. *J Biol Chem.* 1951;192(9):835-850.
- Castellano F, Ambrosio A, Troisi F. Ethionine inhibition of protein synthesis. *Nutr Rev.* 1965;23:125-127. doi: 10.1111/j.1753-4887.1965.tb02106.x.
- Boehm TL, Drahovsky D. Elevated transcriptional complexity and decrease in enzymatic DNA methylation in cells treated with L-ethionine. *Cancer Res.* 1981;41(10):4101-4106.
- Noguchi M, Tanaka K, Kuwamura Y, Fukushima T, Kawai Y. Toxicokinetics of phenobarbital in rats with DL-ethionine-induced liver injury. *J Toxicol. Sci.* 1993;18(4):245-255. doi: 10.2131/jts.18.4\_245.
- Shivapurkar N, Wilson MJ, Poirier LA. Hypomethylation of DNA in ethionine-fed rats. *Carcinogenesis.* 1984;5(8):989-992. doi: 10.1093/carcin/5.8.989.
- Aarsaether N, Aarsland A, Kryvi H, Nilsson A, Svardal A, Ueland PM, Berge RK. Changes in peroxisomes and mitochondria in liver of ethionine exposed rats: a biochemical and morphological investigation. *Carcinogenesis.* 1989;10(6):987-994. doi: 10.1093/carcin/10.6.987.
- Röth D, Chiang AJ, Hu W, Gugiu GB, Morra CN, Versalovic J, Kalkum M. Two-carbon folate cycle of commensal *Lactobacillus reuteri* 6475 gives rise to immunomodulatory ethionine, a source for histone ethylation. *FASEB J.* 2019;33(3):3536-3548. doi: 10.1096/fj.201801848R.
- Ueberham E, Böttger J, Ueberham U, Grosche J, Gebhardt R. Response of sinusoidal mouse liver cells to choline-deficient ethionine-supplemented diet. *Comp. Hepatol.* 2010;9:8. doi: 10.1186/1476-5926-9-8.
- Waterfield CJ, Westmoreland C, Asker DS, Murdock JC, George E, Timbrell JA. Ethionine toxicity in vitro: the correlation of data from rat hepatocyte suspensions and monolayers with in vivo observations. *Arch. Toxicol.* 1998;72(9):588-596. doi: 10.1007/s002040050547.
- Sheibak VM, Novogrodskaya YaI, Pavlyukovets AYu, Smirnov VYu. Antimetabolit metionina (jetionin) vyzvaet aminokislотноy дисбаланс в печени. In: Snezhitskiy VA, Volf SB, Kurbat MN, editors. *Aktualnye problemy mediciny. Materialy ezhegodnoj itogovoy nauchno-prakticheskoy konferencii; 2019 Jan 25, Grodno. Grodno: GrSMU; 2019. p. 611-614. edn: QBHEZS. (Russian).*

12. Valdor R, Macian F. Autophagy and the regulation of the immune response. *Pharmacol Res.* 2012;66(6):475-483. doi:10.1016/j.phrs.2012.10.003.
13. Zhang L, Cao R, Li D, Sun Y, Zhang J, Wang X, Khan A, Liu Z, Niu B, Xu J, Xie J. Ethionine-mediated reduction of S-adenosylmethionine is responsible for the neural tube defects in the developing mouse embryo-mediated m6A modification and is involved in neural tube defects via modulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Epigenetics Chromatin.* 2021;14(1):52. doi: 10.1186/s13072-021-00426-3.
14. Zhang L, Dong Y, Wang W, Zhao T, Huang T, Khan A, Wang L, Liu Z, Xie J, Niu B. Ethionine Suppresses Mitochondria Autophagy and Induces Apoptosis via Activation of Reactive Oxygen Species in Neural Tube Defects. *Front Neurol.* 2020;11:242. doi:10.3389/fneur.2020.00242.
15. Aschkenasy A. Immunosuppressive effect of ethionine in rats. Resistance of this effect to methionine, tryptophan, ATP, adenosine and uridine. *Ann Nutr Aliment.* 1975;29(2):137-150.
16. Sheibak VM, Pavlyukovets AYU, Smirnov VYu. Svobodnye aminokisloty pejerovyh bljashkek posle vvedeniya antimetabolita metionina – jetionina. In: Volf SB, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, editors. *Aktualnye problemy mediciny. Sbornik materialov itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii*; 2022 Jan 27; Grodno. Grodno: GrSMU; 2022. p. 521-522. edn: MOUNEH. (Russian).
17. Jung C, Hugot JP, Barreau F. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. *Int J Inflam.* 2010;2010:823710. doi:10.4061/2010/823710.

## METABOLIC EFFECTS OF ETHIONINE

V. M. Sheibak, A. Yu. Pavlyukovets

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*The current literature data on the metabolic effects of ethionine in mammalian cells, as well as the results of our own research are summarized in the present paper. Ethionine is an S-ethyl analogue of methionine that prevents the methylation of macromolecules (DNA, RNA, proteins and lipids). It has carcinogenic properties and inhibits the growth of certain microorganisms in the gastrointestinal tract. Competing with methionine at the stage of translation, ethionine reduces the specific activity of the protein. The extreme toxicity of ethionine is explained by the need for methionine in many biosynthetic and regulatory processes. At the organ level (in vivo), the intake of ethionine causes fatty degeneration of the liver ("nutmeg" liver) and acute pancreatitis; it also induces the development of liver carcinoma. Ethionine has a negative effect on the proliferation of lymphocytes, it completely suppresses DNA synthesis in lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin or concanavalin A. This methionine analog inhibits tRNA methylation and prevents the increase in the activity of histone-modifying enzymes caused by the mitogen. The cessation of ethionine intake leads to a fast synchronous wave of DNA synthesis, an increase in the rate of RNA methylation, as well as a rise in the activity of histone-modifying enzymes. Given the multifaceted effect of ethionine on metabolic processes, it can be assumed that its potential as an antimetabolite of methionine is underestimated and further research is needed in this direction.*

**Keywords:** ethionine, liver, thymus, Peyer's patches, methionine.

**For citation:** Sheibak VM, Pavlyukovets AYU. Metabolic effects of ethionine *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;22(6): 579-583. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-579-583>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

Шейбак Владимир Михайлович / Sheibak Vladimir, e-mail: vsheibak@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6829-447X

\*Павлюковец Анастасия Юрьевна / Pavlyukovets Anastasia, e-mail: anastasiayk@mail.ru

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.09.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 30.11.2022