

Научная статья

УДК 549.232/575.7/616-006/636.7/636.8

doi: 10.34655/bgsha.2023.71.2.008

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ СЕЛЕНА В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ ЖИВОТНЫХ**

**Е.А. Лозовская<sup>1</sup>, А.С. Завьялова<sup>1</sup>,  
С.Б. Никифоров<sup>1</sup>, И.А. Шурыгина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Лозовская Евгения Александровна, molodegny31@mail.ru

**Аннотация.** Проведен сравнительный анализ концентрации селена в опухолевых и здоровых тканях домашних животных. Исследована сыворотка крови и ткани опухолей различной этиологии на содержание селена (Se) у кошек и собак с верифицированными онкологическими заболеваниями, в сравнительном аспекте изучены ткани и сыворотка крови от здоровых животных. Определение концентрации селена осуществляли атомно-абсорбционным методом «холодного пара» на гидридообразующей приставке к абсорбционному спектрометру AAC-240DUO фирмы «Agilent Technologies», США. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ (Statsoft Inc., США). Работа с животными проводилась в соответствии с этическими нормами. Установлено, что уровень содержания Se в сыворотке крови здоровых животных составил, в среднем, 0,061 мкг/мл, тогда как у животных со злокачественными опухолевыми процессами, в среднем, 0,023 мкг/мл, в тканях здоровых животных концентрация Se составила 48,15 нг/г, злокачественных опухолях – 62,01 нг/г. Показано, что селен как микроэлемент имеет свои особенности обмена в организме при онкологических заболеваниях и возможно является одним из факторов развития опухолевых процессов. Отмечается аналогия повышенного содержания селена в опухолевой ткани и снижение его концентрации в сыворотке крови животных со злокачественными новообразованиями, так же, как и у больных онкологическими заболеваниями людей.

**Ключевые слова:** селен, биологические ткани, опухоли, собаки, кошки.

Original article

## **COMPARATIVE EVALUATION OF SELENIUM CONTENT IN TUMOR TISSUES OF ANIMALS**

**Evgenia A. Lozovskaya<sup>1</sup>, Alena S. Zavyalova<sup>1</sup>, Sergey B. Nikiforov<sup>1</sup>, Irina A. Shurygina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

Corresponding author: Evgeniya A. Lozovskaya, molodegny31@mail.ru

**Abstract.** A comparative analysis of the selenium concentration in tumor and healthy tissues of domestic animals was carried out. The blood serum and tissues of tumors of various etiologies

were studied for the content of selenium (Se) in cats and dogs with verified oncological diseases; tissues and blood serum from healthy animals were studied in a comparative aspect. Selenium concentration was determined by the cold vapor atomic absorption method on a hydride-forming attachment to an AAS-240DUO absorption spectrometer from Agilent Technologies, USA. Statistical processing of the obtained data was carried out using a licensed software package (Statsoft Inc., USA). Work with animals was carried out in accordance with ethical standards. It was found out that the level of Se in the blood serum of healthy animals averaged 0.061 µg/ml, while in animals with malignant tumor processes it averaged 0.023 µg/ml, in the tissues of healthy animals the Se concentration was 48.15 ng/g, in malignant tumors 62.01 ng/g. It has been shown that selenium, as a microelement, has its own characteristics of metabolism in the body in oncological diseases and is possibly one of the factors in the development of tumor processes. There is an analogy between an increased content of selenium in tumor tissue and a decrease in its concentration in the blood serum of animals with malignant neoplasms, as well as in people with oncological diseases.

**Keywords:** selenium, biological tissues, tumors, dogs, cats.

**Введение.** Известно, что селен (Se) как металлоид является незаменимым биологически активным микроэлементом, находящимся в следующих формах: селеноцистеин, селено-L-метионин и Se-метилселеноцистеин [1], которые являются основными органическими формами, тогда как селенаты ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ,  $\text{HSeO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{SeO}_4$ ), селенадины ( $\text{H}_2\text{Se}$ ,  $\text{HSe}^-$ ) и селениты ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ,  $\text{HSeO}_3^-$ ,  $\text{H}_2\text{SeO}_3$ ) неорганическими [2]. Двойственная контрастирующая природа Se, когда он одновременно может быть активно полезен в низких дозах и крайне токсичен в высоких, определяет неослабевающий интерес исследователей [3, 4]. Актуально, что природа Se может быть потенциально использована в различных перспективных методах лечения [5, 6].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что имеются объективные закономерности онкогенеза у человека и животных, при этом встречаемость злокачественных опухолей у них повышается с возрастом [7]. Установлены определенные корреляции и пропорциональные коэффициенты заболеваемости для аналогичных локализаций новообразований у собак и людей, позволяющих определить роль генетических факторов канцерогенеза, при этом спонтанные новообразования у домашних животных рассматриваются как адекватные модели оценки влияния канцерогенных факторов на организм человека. Анализ реестра новообразований у собак и кошек в ряде

случаев позволяет идентифицировать экологические неблагоприятные для человека онкогенные факторы, одним из которых, по мнению авторов, является селенодефицит.

В ветеринарной практике часто среди мелких домашних животных диагностируются различные по своей этиологии опухолевые процессы [8, 9].

**Цель исследования:** анализ концентрации селена в крови и тканях здоровых животных и с новообразованиями, а также содержание селена в опухолях.

**Объекты и методы исследования.** Биологический материал для исследования (сыворотка крови, ткани здоровых животных (репродуктивные органы, кожа) и ткани различных опухолей были получены в специализированной ветеринарной клинике при проведении плановых оперативных вмешательств с соблюдением этических норм и получением информированного согласия владельцев животных за период 2019-2021 гг. Животных до исследования содержали на территории г. Иркутска. Исследована сыворотка крови кошек (n=51) и собак (n=60) с онкологическими заболеваниями на содержание селена. В контроле изучены ткани и сыворотка крови от здоровых животных кошек (n=10) и собак (n=10). Исследованы образцы тканей непосредственно новообразований различной этиологии от кошек (n= 56) и собак (n=63) на содержание в них селена.

Определение концентрации селена

осуществляли атомно-абсорбционным методом «холодного пара» на гидридо-образующей приставке к абсорбционному спектрометру AAC-240DUO фирмы «Agilent Technolgies», США. Пробоподготовку образцов для исследования экспериментального биоматериала осуществляли посредством минерализации с использованием концентрированной азотной кислоты в герметичных тефлоновых реакторах.

Работа с животными проводилась в соответствии с руководящими принципами биомедицинских исследований с участием животных (Женева, 1985), декларации об отношении человека к животным (Хельсинки, 2000), конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), правилами лабораторной практики (приказ № 708 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 года). Экспериментальное исследование одобрено комитетом по этике ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, протокол № 09 от 16.12.21 г. Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA (Statsoft Inc., США). Использовали параметрический метод с учетом t-критерия Стьюдента, при этом различие считали значимым при  $P \leq 0,05$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** Всего исследовано 139 животных (66 кошек, 73 собаки) из них 10 кошек и 10 собак, составившие контрольную группу сравнения, были здоровыми.

Проведен анализ морфологической структуры и характер течения диагностируемых новообразований у домашних животных в условиях содержания г. Иркутска. Определено, что доброкачественные опухоли составили 70 случаев (58%); злокачественные новообразования – 49 наблюдений (42%). Из злокачественных новообразований диагностировалась аденокарцинома молочной железы как у кошек, так и у собак, инициируемая из железистой ткани. Доброкачественные образования представлены большим разнообразием как по локализации, так и по структурным изменениям и как следствие, выделить какой-то определенный доминирующий вид новообразования не представлялось возможным. Доброкачественные новообразования наиболее часто выявляются у собак 5-10-летнего возраста, а злокачественные – у животных старше 7-летнего возраста. У кошек доброкачественные новообразования встречаются чаще в возрасте 5-7 лет, злокачественные – старше 8-летнего возраста, что, в целом, согласуется с ранее проведенными исследованиями [10].

При анализе концентрация содержания Se в тканях и сыворотке крови здоровых животных и с различными опухолевыми процессами выявлено, что уровень содержания селена в сыворотке крови здоровых животных был выше в 2 раза, чем у животных, больных онкологическими заболеваниями (табл.1). При этом, у животных, страдающих злокачественными онкологическими заболеваниями, показатель селена был ниже, чем у животных с доброкачественными новообразованиями.

**Таблица 1** – Концентрация селена в тканях и сыворотке крови здоровых животных и с опухолевыми процессами

Здоровые животные		Животные с опухолевыми процессами			
сыворотка крови (мкг/мл)	ткани различных органов (нг/г)	доброкачественные новообразования		злокачественные новообразования	
		сыворотка крови (мкг/мл)	ткань опухоли (нг/г)	сыворотка крови (мкг/мл)	ткань опухоли (нг/г)
0,061±0,084	48,15±19,69	0,032±0,028 *	50,65±12,72	0,023±0,020 *	62,01± 19,05 *

Примечание: p - достоверность в сравнении с контролем,  $p < 0,05$

Выявлено, что непосредственно в ткани злокачественных опухолей концентрация селена несколько повышена и составляет, в среднем, 62,01 нг/г в сравнении со здоровыми тканями животных, где она определяется, в среднем, 48,15 нг/г, анализ проводился параметрически. В то же время уровень селена в доброкачественных новообразованиях животных практически не отличается от уровня селена в здоровых тканях, составляя, в среднем, 50,65 нг/г.

В ранее проведенных эпидемиологических исследованиях определена высокая степень корреляции между повышенной частотой диагностирования опухолевых заболеваний у людей со сниженной концентрацией Se в крови [11]. Дефицит содержания селена в крови связан с более высокой заболеваемостью раком и смертностью в Китае и Индии [12]. Недостаточность Se в пищевом рационе способствует предпосылкам возникновения нейродегенеративных, вирусных, различных сердечно-сосудистых заболеваний, нарушениям иммунной системы человека [13].

На фоне пониженной концентрации Se в крови отмечается повышение заболеваемости раком молочной железы, шейки матки, колоректальным раком [14,15]. При этом содержание Se в крови, диагностически подтвержденное, может быть снижено у этой категории обследованных пациентов, в среднем, за пять лет до верификации у них опухолевого злокачественного процесса [16].

Доказана обратная корреляция между концентрацией Se в крови и стадийностью злокачественного онкологического заболевания. У больных с подтвержденным диагнозом фиброаденомы молочной железы уровень Se в крови был 42,8 мкг/л, тогда как у больных со второй стадией рака молочной железы составил (28,5 мкг/л,  $p < 0,05$ ). У пациентов с первой степенью доброкачественной аденомы предстательной железы концентрация Se в крови 45,3 мкг/л, тогда как при второй стадии рака желудка (27,4 мкг/л), толстого кишечника (24,6 мкг/л).

Закономерности концентрационной зависимости селена у онкологических больных позволяют предполагать необходимость дополнительного приема селена этой категории пациентов на ранней стадии болезни для профилактики прогрессирования процесса, хотя эта точка зрения сегодня является дискуссионной [17]. Избирательное накопление металлоида непосредственно в опухолевой ткани образования при его снижении концентрации в крови более чем в 2,5-3 раза по отношению к здоровым добровольцам определяет особенность селенового обмена у больных злокачественными опухолевыми процессами [18].

**Заключение.** Таким образом, установлено, что у мелких домашних животных, так же как и у человека, селен обладает специфичностью обмена в организме при опухолевых заболеваниях. Это проявляется в избирательном его целевом накоплении в опухолевой ткани и пониженным уровнем в крови по аналогии с диагностированными опухолевыми процессами у людей.

Предполагается, что своевременный мониторинг концентрации селена в крови мелких домашних животных при его недостатке в организме позволит превентивно профилактировать развитие онкологических заболеваний в биогеохимических территориях по недостатку селена. Дальнейшее изучение особенностей обмена селена в организме животных с новообразованиями в рамках сравнительной ветеринарной онкологии [19] будет способствовать разработке новых диагностических методов и способов лечения опухолевых заболеваний.

#### Список источников

1. Zakharia Y., Garje R., Brown J.A., Nepple K.G. et al. Phase 1 clinical trial of high doses of Seleno-L-methionine (SLM), in sequential combination with axitinib in previously treated and relapsed clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) patients // J. Clin. Oncol. 2018, 36 (Suppl. S6), 630. doi:10.1200/JCO. 2018
2. Mahima Verma A.K., Kumar A., Rahal A.A., Kumar V., Roy D. Inorganic versus

- organic selenium supplementation: a review // Pak J. Biol. Sci. 2012. May. 1;15(9):418-25. PMID: 24163951. doi: 10.3923/pjbs.2012.418.425
3. Sarah P., Short C., Williams S. Selenoproteins in tumorigenesis and cancer progression // *Adv. Cancer Res.* 2017;136:49–83. PMID: 29054422. NIHMSID: NIHMS928959. PMID: 29054422. doi: 10.1016/bs.acr.2017.08.002
  4. Menon S., Shanmugam V.K. Chemopreventive mechanism of action by oxidative stress and toxicity induced surface decorated selenium nanoparticles // *J Trace Elem. Med. Biol.* 2020. Dec;62:126549. PMID: 32731109. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126549
  5. Rataan A.O., Geary S.M., Zakharia Y., Rustum Y.M., Salem A.K. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections // *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2215, PMID: 35216330. PMID: PMC8879146. doi: 10.3390/ijms23042215
  6. Сухов Б.Г., Ганенко Т.В., Погодаева Н.Н., Кузнецов С.В., Силкин И.И., Лозовская Е.А., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Трофимов Б.А. Средство, обладающее противоопухолевой активностью на основе нанокompозитов арабиногалактана с селеном, и способы получения таких нанобиокompозитов // Патент на изобретение, RU 2614363, 24.03.2017. Заявка № 2015132794 от 05.08.2015. EDN: ZZAEGT
  7. Vendramin R., Litchfield K., Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond // *EMBO J.* 2021. Sep. 15;40(18):e108389. PMID: 34459009 PMID: PMC8441388 doi: 10.15252/emj.2021108389
  8. Ernst T., Kessler M., Lautscham E., Willimzig L., Neige R. Das multizentrische Lymphom bei 411 Hunden – eine epidemiologische Studie // *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2016;44(04):245-251. doi: 10.15654/TPK-150338
  9. Варфоломеева Н.Л., Ханхасыков С.П. Новообразования молочных желез собак и кошек, диагностируемые в г. Улан-Удэ, и их морфологическая характеристика // *Вестник КрасГАУ.* 2017. № 9. С. 41-49 EDN: ZITVJR
  10. Ханхасыков С.П. Морфологическая характеристика новообразований собак и кошек в условиях Байкальского региона и их терапия растительными алкалоидами: автореф. дис.... д.вет.н. Улан-Удэ, 2013, 46 с.
  11. Szwiec M., Marciniak W., Derkacz R., Huzarski T. et al. Serum Selenium Level Predicts 10-Year Survival after Breast Cancer // *Nutrients.* 2021;13(3):953. doi: org/10.3390/nu13030953
  12. Vinceti M., Filippini T., Del Giovane C., Dennert G. et al. Selenium for preventing cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 1, Cd005195. PMID: 29376219. PMID: PMC6491296. doi:10.1002/14651858.CD005195.pub4.
  13. Hatfield D.L., Tsuji P.A., Carlson B.A., Gladyshev V.N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health and development // *Trends Biochem Sci.* 2014 March;39(3):112–120 PMID: 24485058. PMID: PMC3943681. doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.007.
  14. Sandsveden M, Nilsson E, Borgquist S, Rosendahl A.H, Manjer J. Prediagnostic serum selenium levels in relation to breast cancer survival and tumor characteristics // *Int. J Cancer.*, 2020 Nov 1;147(9):2424-2436, PMID: 32378183 doi: 10.1002/ijc.33031.
  15. Baker J.R., Umesh S., Jenab M., Schomburg L. et al. Prediagnostic Blood Selenium Status and Mortality among Patients with Colorectal Cancer in Western European Populations // *Biomedicines*, 2021 Oct 22;9(11):1521. PMID: 34829750. PMID: PMC8614984. doi: 10.3390/biomedicines9111521.
  16. Chatterjee S., Combs G.F., Chattopadhyay A., Stolzenberg-Solomon R. Serum selenium and pancreatic cancer: a prospective study in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial cohort // *Cancer Causes Control*, 2019, May;30(5):457-464. PMID: 30915619. PMID: PMC6752711. doi: 10.1007/s10552-019-01147-5
  17. Fernandes A.P., Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer // *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1850, P.1642–1660. PMID: 25459512. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.10.008.
  18. Manjer J., Sandsveden M., Borgquist S. Serum Iodine and Breast Cancer Risk: A Prospective Nested Case-Control Study Stratified for Selenium Levels // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7):1335-1340. PMID: 32457181. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0122
  19. Schiffman J.D., Breen M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer // *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Bio. Sci.* 2015 Jul 19;370(1673):2014023. PMID: 26056372. PMID: PMC4581033. doi: 10.1098/rstb.2014.0231.

## References

1. Zakharia Y., Garje R., Brown J.A., Nepple K.G. et al. Phase 1 clinical trial of high doses of Seleno-L-methionine (SLM), in sequential combination with axitinib in previously treated and relapsed clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) patients. *J. Clin. Oncol.* 2018;36 (Suppl. S6):630
2. Mahima Verma A.K., Kumar A., Rahal A.A., Kumar V., Roy D. Inorganic versus organic selenium supplementation: a review. *Pak J. Biol. Sci.* 2012 May 1;15 (9):418-25.
3. Sarah P., Short C., Williams S. Selenoproteins in tumorigenesis and cancer progression. *Adv. Cancer Res.* 2017;136:49–83.
4. Menon S., Shanmugam V.K. Chemopreventive mechanism of action by oxidative stress and toxicity induced surface decorated selenium nanoparticles. *J Trace. Elem. Med. Biol.* 2020, Dec; 62:126549.
5. Rataan A.O., Geary S.M., Zakharia Y., Rustum Y.M., Salem A.K. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2215.
6. Sukhov B.G., Ganenko T.V., Pogodaeva N.N., Kuznetsov S.V., Silkin I.I., Lozovskaya E.A., Shurygin M.G., Shurygina I. A., Trofimov B.A. An agent with antitumor activity based on nanocomposites of arabinogalactan with selenium, and methods for obtaining such nanobiocomposites // Patent for invention, RU 2614363, 03/24/2017. Application No. 2015132794 dated 08/05/2015. EDN: ZZAEGT
7. Vendramin R., Litchfield K., Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond. *EMBO J.* 2021 Sep 15;40(18):e108389.
8. Ernst T., Kessler M., Lautscham E., Willimzig L., Neige R. Das multizentrische Lymphom bei 411 Hunden – eine epidemiologische Studie. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2016;44(04):245-251.
9. Varfolameeva N.L., Khankhasykov S.P. Mammary tumors of dogs and cats diagnosed in Ulan-Ude and their morphological characteristic. *Bulletin of KSAU.* 2017;9:41-49 (In Russ.)
10. Khankhasykov S.P. Morphological characteristics of canine and feline neoplasms in the conditions of the Baikal region and their therapy with plant alkaloids. Doctoral dissertation abstract. Ulan-Ude, 2013, 46 p. (In Russ.)
11. Szwiec M., Marciniak W., Derkacz R., Huzarski T. et al. Serum Selenium Level Predicts 10-Year Survival after Breast Cancer. *Nutrients* 2021;13(3):953.
12. Vinceti M., Filippini T., Del Giovane C., Dennert G. et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 1, Cd005195.
13. Hatfield D.L., Tsuji P.A., Carlson B.A., Gladyshev V.N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health and development. *Trends Biochem. Sci.* 2014 March;39(3):112–120.
14. Sandsveden M., Nilsson E., Borgquist S, Rosendahl A.H, Manjer J. Prediagnostic serum selenium levels in relation to breast cancer survival and tumor characteristics. *Int. J Cancer.*, 2020 Nov 1;147(9):2424-2436.
15. Baker J.R., Umesh S., Jenab Мю, Schomburg L. et al. Prediagnostic Blood Selenium Status and Mortality among Patients with Colorectal Cancer in Western European Populations. *Biomedicines*, 2021 Oct; 22;9(11):1521.
16. Chatterjee S., Combs G.F., Chattopadhyay A., Stolzenberg-Solomon R. Serum selenium and pancreatic cancer: a prospective study in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial cohort. *Cancer Causes Control*, 2019 May;30(5):457-464
17. Fernandes, A.P, Gandin, V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 2015;1850:1642–1660.
18. Manjer J., Sandsveden M., Borgquist S. Serum Iodine and Breast Cancer Risk: A Prospective Nested Case-Control Study Stratified for Selenium Levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7):1335-1340.
19. Schiffman J D, Breen M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Bio. Sci.* 2015 Jul 19;370(1673):2014023.

### **Информация об авторах**

**Евгения Александровна Лозовская** – кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, molodegny31@mail.ru;

**Алена Сергеевна Завьялова** – младший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, az-61551@mail.ru;

**Сергей Борисович Никифоров** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, telomer@mail.ru;

**Ирина Александровна Шурыгина** – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, irinashurygina@gmail.com

### **Information about the authors**

**Evgenia A. Lozovskaya** – Candidate of Science (Veterinary), Senior Researcher, Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, molodegny31@mail.ru;

**Alena S. Zavyalova** – Junior Researcher, Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, az-61551@mail.ru;

**Sergey B. Nikiforov** – Doctor of Science (Medicine), Leading Researcher, Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, telomer@mail.ru;

**Irina A. Shurygina** – Doctor of Science (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, irinashurygina@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.03.2023; одобрена после рецензирования 11.04.2023; принята к публикации 25.04.2023.

The article was submitted 20.03.2023; approved after reviewing 11.04.2023; accepted for publication 25.04.2023.