

OXIDATIVE STRESS BENEFITS ON HUMAN HEALTH

EFECTELE POZITIVE ALE STRESULUI OXIDATIV

Mihaela Horhocea (Ștefan), Daniel Horhocea, Gabriela Marin-Ștefan, Ligia Chelmea, Mihaela Badea
Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov

Autor corespondent: *Gabriela Marin-Ștefan*, email gabriela.stefan1994@gmail.com

Abstract

Introduction. Oxidative stress is an imbalance between the production of reactive species and the body's antioxidant defense capacity. It is involved in the etiopathogenesis of many diseases such as diabetes, neurological and cardiovascular diseases.

Objective/Aims: The purpose of this article is to highlight both the beneficial effects of oxidative stress and the risks of excessive consumption of substances with antioxidant capacity

Materials and Methods:

Results: Free radicals alter the essential functions of cells, causing: inactivation of cellular enzymes and receptors, changes in cell permeability. If not neutralized, oxidative stress causes lipid peroxidation, DNA oxidation.

Conclusion: Oxidative stress is the main subject for many studies, many of them based on the negative effects it produces in the body, both at the molecular and cellular level, so the positive effects are ignored.

Rezumat

Introducere: Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru între producția de specii reactive și capacitatea de apărare antioxidantă a organismului. Acesta este implicat în etiopatogenia multor afecțiuni cum ar fi diabetul zaharat, bolile neurologice, cardiovasculare.

Obiectiv principal al studiului: Scopul acestui articol este de a evidenția atât efectele benefice ale stresului oxidativ, cât și riscurile consumului în exces a substanțelor cu capacitate antioxidantă

Material și metodă:

Rezultate: Radicalii liberi modifică funcțiile esențiale ale celulelor determinând: inactivarea enzimelor și a receptorilor celulari, modificări ale permeabilității celulare. Dacă nu este neutralizat, stresul oxidativ determină peroxidarea lipidelor, oxidarea ADN-ului.

Concluzii: Stresul oxidativ este subiectul principal pentru multe studii, multe dintre ele bazându-se pe efectele negative pe care le produce în organism, atât la nivel molecular cât și la nivel celular, astfel efectele pozitive sunt ignorate.

Key-words: *oxidative stress, antioxidants, free radicals*

Cuvinte cheie: *stres oxidativ, antioxidanti, radicali liberi*

Introducere

În societatea actuală se promovează un stil de viață sănătos prin toate mijloacele posibile. Un procent ridicat din populație cunoaște termenul de „stres oxidativ” ca fiind asociat cu apariția diverselor patologii. Prin urmare, consumul de vitamine, considerat a fi lipsit de efecte secundare, este una dintre problemele care afectează lumea modernă (Jitcă et al., 2022).

Oxigenul molecular este utilizat de toate sistemele vii, aerobe, în scopul oxidării moleculelor în vederea obținerii fie a unor intermediari metabolici, fie pentru obținerea energiei metabolice. La nivel mitocondrial,

oxigenul molecular este utilizat de toate sistemele vii, aerobe, în scopul oxidării moleculelor în vederea obținerii fie a unor intermediari metabolici, fie pentru obținerea energiei metabolice. Oxigenul molecular se găsește la capătul catenei respiratorii, unde coenzimele aflate în stare redusă (NADH, FADH₂) transferă echivalenți de reducere în vederea obținerii unor diferențe de potențial datorită gradientului de pH sau concentrație. Astfel, în final, atomii de carbon prezenți în acetilul activat se transformă în CO₂ (Turrens JF, 2003; Juanjuan C., 2021).

La nivel celular, speciile reactive ale

oxigenului (ROS) pot fi utile, pentru că sunt utilizate în procesul de fagocitoză, prin care corpusculii prezenți în celule tind să fie distruși în vederea recuperării unei părți din materie și eliminarea celeilalte părți de materie. Atunci când ROS se stabilizează pe seama altor molecule funcționale (proteine, acizi nucleici), este posibil ca acele molecule să se stabilizeze la rândul lor prin modificări structurale, astfel că determină ca întreaga funcție a moleculei să dispară și să apară o nouă funcție a speciei moleculare respective (Turrens JF, 2003).

Apariția speciilor reactive ale oxigenului în organismul uman se poate realiza în condiții normale, dar și în condiții patologice și aceste procese sunt avantajate de prezența monooxigenazei, sistemului de transport al electronilor, radiațiile ionizante, prezența metalelor în exces etc (Bloomer R. J, 2006).

Cel mai cunoscut sistem natural la nivelul căruia se eliberează în mediul biologic specii reactive este transformarea xantinei în acid uric în prezența xantin oxidazei (XO), în care specia reactivă este peroxidul de hidrogen (H_2O_2). Apa oxigenată se obține în condiții normale în organismul uman, însă concentrația acesteia trebuie să se mențină în intervalul de normalitate, astfel încât să nu fie implicată în generarea unor radicali liberi cu energie foarte mare ($2\cdot OH$) (Cheuvront SM, 2010).

Radicalii liberi sunt produși, în general, ca urmare a acțiunii unor factori exogeni, cum ar fi poluarea, fumul de țigară, metale grele, sau endogeni, ca urmare a metabolismului intracelular, atunci când mecanismele antioxidante sunt depășite (Mehdi Sharifi-Rad et. Al, 2020; Jagdish Gopal Paithankar et al, 2021).

Rolul stresului oxidativ în sănătatea musculară

Până în prezent, cercetările referitoare la activitatea fizică și stresul oxidativ s-au concentrat asupra efectului dăunător al exercițiului exhaustiv. Cu toate acestea, efortul fizic moderat are scopul de a preveni bolile, datorită capacității sale de minimalizare a stresului oxidativ (Wiecek M., 2016).

Stresul oxidativ indus de exerciții depinde de tipul, intensitatea și durata efortului. De asemenea, depinde și de variațiile individuale cum ar fi sexul, vârsta, nivelul de pregătire, dieta

și factorii genetici. Efectele nedorite ale antrenamentului intens pot fi evitate prin antrenament constant (Sakr HF, Abbs A, 2015).

Unele studii au arătat că antrenamentul reduce concentrația radicalilor liberi (Salminen et al., 1983). Pe de altă parte, s-a observat că practicarea sportului crește nivelul enzimelor antioxidante. Acești autori au arătat anterior că antrenamentul moderat protejează organismul împotriva formării glutatationului oxidat asociat exercițiului exhaustiv. Exercițiile regulate creează o adaptare împotriva stresului oxidativ datorită unei diminuări a deteriorării ADN-ului și menținerii nivelurilor de oxidare a proteinelor (Gómez-Cabrera et al., 2008).

Exercițiile zilnice sunt importante pentru menținerea și creșterea capacității organismului de a se apăra împotriva toxicității oxigenului reactiv. În procariote, sunt cunoscute unele dintre mecanismele implicate în sinteza proteinelor antioxidante de apărare. La mamifere, celulele au identificat factorii de transcripție responsabili de activarea protein-1 și NF-kB, care sunt sensibili la echilibrul redox. Starea redox-tiol în diferitele compartimente ale acestor celule pare să fie implicată în reglarea acestor factori de transcripție. De exemplu, o concentrație cistosolică ridicată a formei oxidate a glutatationului (GSSG) promovează dezactivarea NF-kB, dar concentrația scăzută inhibă fixarea dimerului activ la oligonucleotidele (Morillas-Ruiz H. M., 2015).

Mușchii scheletici sunt importanți pentru sănătate, activitatea fizică și funcțională a organismului. Îmbunătățirea masei musculare este de mare interes pentru multe populații. Atletii și culturiiști își doresc să crească masa și forța musculară din motive competitive. Alte categorii de persoane cum ar fi cele în vârstă, astronauții, pacienții cu tulburări musculare sau cei care au nevoie de recuperare trebuie să mărească masa musculară pentru a îmbunătăți calitatea vieții. Pentru aceste populații mușchii servesc ca rezervă metabolică pentru a asigura homeostazia glucozei și pentru a furniza aminoacizii necesari în sinteza proteinelor, atunci când nu are loc absorbția lor la nivel intestinal (Gomez-Cabrera M.C, 2009)

Ca urmare, numai exercițiul regulat atât în intensitate, cât și în durată are o gamă largă de efecte benefice asupra corpului. Acesta stimulează activitatea mitocondrială și, ulterior, crește

formarea ROS care induce un răspuns adaptiv (perfecționarea mecanismelor de apărare și rezistență sporită la stres) și care se vor reflecta în sănătatea metabolică. Astfel, spre deosebire de ceea ce se considera până acum, stresul oxidativ este benefic în cantități mici. De fapt, este esențial, deoarece determină ca celulele corpului să devină mai puternice în timp prin creșterea mecanismelor de apărare antioxidante. Cu toate acestea, este dificil să se identifice pragul dintre stresul oxidativ fiziologic benefic și stresul oxidativ patologic pentru fiecare individ. Pentru a obține în mod special beneficii mediate de exerciții fizice, pot fi necesare noi markeri pentru a anticipa pragul individual de stres oxidativ (Papageorgiou C. D., Stamatopoulos V. P., 2016; Petriz B et al., 2016)

Legătura între stresul oxidativ – îmbătrânire – boala Alzheimer

Îmbătrânirea este asociată cu stresul oxidativ care apare ca urmare a reducerii activității de oxidază a citocromului C și deteriorării membranei mitocondriale sub acțiunea peroxizilor (Bloomer R. J., 2006; Sallam N., Laher I., 2016).

Îmbătrânirea pielii este un proces complex care cuprinde atât o parte intrinsecă, cât și cea extrinsecă. Îmbătrânirea intrinsecă este un proces „natural”, parțial datorat acumulării de ROS, rezultat din metabolismul celular. Îmbătrânirea extrinsecă, pe de altă parte, se datorează în mare măsură acțiunii diferiților factori de mediu, cum ar fi expunerea la soare și UV, fumatul, poluarea, stresul (Juanjuan C., 2021).

Există dovezi că inactivitatea fizică crește incidența bolii Alzheimer, una dintre cele frecvente patologii asociate vârstei. Activitatea musculară are ca rezultat o alimentare a creierului mai bună cu oxigen. Mai mult decât atât, crește activitatea metabolică a neuronilor, și are ca rezultat o absorbție crescută a oxigenului, probabil asociată cu creșterea activității enzimelor de reparare a daunelor provocate de oxidare (Radak Z., 2017; Mach N., Fuster-Botella D., 2017). Creierul consumă un nivel ridicat de oxigen, dar are un nivel scăzut de antioxidanți (Renren B, et al., 2022).

Apărarea antioxidantă

Pentru a reduce efectele toxice și dăunătoare ale ROS, celulele sunt bine echipate cu sisteme antioxidante enzimatic și nonenzi-

matice. Expunerea cronică la niveluri ridicate de ROS poate epuiza sistemul antioxidant nonenzimatic și poate duce la afectarea funcției celulare, afectarea macromoleculară, apoptoză și necroză (Radak Z., Zhao Z., 2013, Kozakowska M et al., 2015)

Există două mecanisme de protecție antioxidantă: enzimatic și non-enzimatic. Acestea acționează ca un sistem antioxidant unic pentru a reduce deteriorarea celulară produsă de ROS. Antioxidanții (enzimatici și neenzimatici) există în spațiul extracelular și intracelular. Antioxidanții pot fi atât sintetizați in vivo, cât și absorbiți prin dietă. La nivelul lichidelor biologice intra și extracelulare din organismele vii există întotdeauna posibile interacțiuni între speciile reactive și alți compuși care au rolul de a anihila acțiunea toxică a acestora. În acest mod, excedentul energetic al speciilor reactive este preluat, produșii rezultați în urma interacției sunt de dimensiuni mici. Datorită hidrofilicității lor pot fi preluați ușor de lichidele biologice în vederea eliminării din organism (Kozakowska M, 2015, Morillas-Ruiz H. M., Hernández-Sánchez P., 2015).

Există dovezi științifice care sugerează că exercițiile regulate cresc activitatea enzimelor antioxidante și că nivelurile crescute de ROS par să fie necesare în timpul sesiunii de exerciții. În plus, față de prima linie reprezentată de enzimele antioxidante, a doua linie, sistemele de reparare a daunelor oxidative, sunt importante pentru a minimaliza efectele periculoase ale ROS. S-a demonstrat că sportul efectuat în mod regulat mărește activitatea proteazomilor în miocard și scade nivelul proteinelor carbonilate (Petriz B., Pedrosa da Costa Gomes C, 2016).

Antioxidanții enzimatici

Deoarece radicalii liberi sunt necesari în menținerea homeostaziei, organismul are mai multe mecanisme enzimatic, atât pentru a minimiza daunele induse de aceștia, cât și pentru a proteja organismul împotriva producției excesive (Mehdi S., 2020).

Sistemele de apărare enzimatică au rolul de a utiliza specii reactive ca și substrat specific, pe care astfel le transformă în produși inofensivi sau puțin toxici, comparativ cu substraturile inițiale. Fiecare dintre aceste enzime este responsabilă de reducerea unui ROS diferit și sunt localizate în compartimente celulare diferite (Caio V., Magalha M, 2016).

Studiile recente au arătat că ROS generat în timpul efortului fizic sunt inițiatorii a două căi importante de semnalizare redox sensibile, cum ar fi factorul nuclear κ B (NF- κ B) și mitogen protein kinaza (MAPK). Activarea acestor căi duce la activarea enzimelor antioxidante: superoxid dismutaza mitocondrială (MnSOD) și glutatation peroxidaza (GPX), precum sintetaza oxidului nitric (Yavar A., Javadi M, 2015).

Antioxidanții neenzimatici

Grupul antioxidant nonenzimatic include glutatation, vitamina C, vitamina E, carotenoide, acid uric, polifenoli și altele. Similar cu antioxidanții enzimatici, aceștia sunt prezenți în diferite compartimente celulare și generează proprietăți antioxidante distincte care potențează eficiența lor (Kozakowska M, 2015).

Vitamina E are proprietăți antioxidante importante. Datorită capacității sale de a neutraliza ROS și radicalii liberi, în special radicalul peroxil, aceasta a protejează membranele celulare și lipoproteinele plasmatică împotriva peroxidării lipidelor. Acest lucru este posibil deoarece vitamina E are o mare afinitate pentru reducerea radicalilor peroxil, împiedicând interacțiunea lor cu fosfolipidele sau lipoproteinele din membrană (Morillas-Ruiz H. M, 2015).

Acidul ascorbic (vitamina C) se găsește în concentrații relativ crescute în diferitele țesuturi ale organismului. S-a demonstrat că ascorbatul joacă un rol esențial în biosinteza țesutului conjunctiv. În timpul reacțiilor de oxidare, se pierd numai cantități mici de ascorbat, deoarece, odată ce este oxidat, poate fi redus înapoi la acidul ascorbic prin implicarea sistemelor reducătoare cum ar fi glutatationul, coenzimele nicotinamidadenin dinucleotidice formele reduse (NADH, NADPH) (Morillas-Ruiz H. M., 2015). În mod similar, vitamina C este cunoscută prin prisma capacității sale de a regenera alți antioxidanți, cum ar fi vitamina E și glutatation, transformându-i în forma lor redusă; astfel, se menține un echilibru în ceea ce privește concentrației de antioxidanți (Elizabeth Torres-Arce, 2021). Creșterea nivelurilor de vitamina C poate proteja organismul împotriva efectelor negative induse de radicalii liberi. Totuși, concentrația crescută a vitaminei C (1mM) acționează ca un prooxidant în prezența unor metale precum Fe^{2+} sau Cu^{2+} (Morillas-Ruiz H. M., 2015).

Totuși, consumul dozelor mari de antioxidanți nu furnizează date concludente cu privire la influența lor asupra duratei de viață ci, dimpotrivă, creează un status pro-oxidant cu alterarea echilibrului redox (Jitcă et al., 2022).

Acumularea coenzimelor în forma redusă (NADH și NADPH), dar și a glutatationului redus (GSH) poate provoca disfuncții celulare. În plus, mitocondriile generează ROS ca răspuns la acumularea de stres reductiv. Un exemplu este vitamina C (un antioxidant și agent reducător în același timp, în funcție de concentrație și de condițiile de studiu), care reduce Fe^{3+} la Fe^{2+} și astfel are capacitatea de a reintra în reacția Fenton, cu formarea radicalilor liberi (Jitcă et al., 2022).

Concluzii

Datele prezentate în literatură sugerează că speciile reactive ale oxigenului și ale azotului (ROS și RNS) influențează negativ organismul uman, dar că acest efect depinde în mare măsură de statusul oxidant al fiecărui individ.

ROS sunt implicate în creșterea, diferențierea, proliferarea, apoptoza celulară, procese foarte importante pentru menținerea homeostazei. Se presupune că apoptoza nu este determinată direct de stresul oxidativ, ci apare din cauza speciilor reactive care activează procesele fiziologice de apoptoză.

Exercițiul aerobic de intensitate medie este responsabil pentru generarea de ROS, în concentrații care sunt benefice pentru organism, având astfel capacitatea de a induce mecanisme de contrareglare și adaptare.

Ideea că substanțele cu activitate antioxidantă sunt inofensive este imprimată în credința populară și această concepție este susținută și de mass-media. În orice caz, există întrebări cu privire la modul în care compușii antioxidanți intervin în încetinirea procesului de îmbătrânire și în apariția diferitelor boli. Capacitatea antioxidanților de a preveni acumularea de molecule oxidante, ajutând astfel la prevenirea îmbătrânirii, a cancerului și chiar a infecțiilor, a fost, de asemenea, pusă sub semnul întrebării. Din acest motiv, este important să se adopte un comportament responsabil atunci când este vorba de consumul de compuși cu proprietăți antioxidante, în special pentru persoanele despre care se știe că au un statut antioxidant afectat.

Bibliografie

- [1] Accattato F, Greco M, Pullano SA, *Effects of acute physical exercise on oxidative stress and inflammatory status in young, sedentary obese subjects*, Plos One, University “Magna Græcia”, Catanzaro, Italy, 2017; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1371/journal.pone.0178900&route=6>;
- [2] Bloomer RJ, Goldfarb AH, Michael J, *Oxidative Stress Response to Aerobic Exercise: Comparison of Antioxidant Supplements*, Medicine and Science in Sports and Exercises, 2006: 38, 1098-10105; [Online] disponibil la https://www.researchgate.net/profile/Allan_Goldfarb/publication/7007258_Oxidative_stress_response_to_aerobic_exercise_Comparison_of_antioxidant_supplements/links/59e4dc66458515250246e6fd/Oxidative-stress-response-to-aerobic-exercise-Comparison-of-antioxidant-supplements.pdf;
- [3] Caio V, Magalha M, Santos RT, Lewis JE, Vieira de Andrade R, Simo HG, *The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Sports Med, 2016: 47: 2, 277-293; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1007/s40279-016-0566-1&route=7>;
- [4] Chevront SM, Kenefick RW, Montain SJ, Sawka MN. *Mechanisms of aerobic performance impairment with heat stress and dehydration*, Journal of Applied Physiology, 2010: 109: 6; [Online] disponibil la <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a540814.pdf>;
- [5] Elizabeth T, Barbara V, Nancy B, Fabiola MS, Albert SH, *Dietary Antioxidants in the Treatment of Male Infertility: Counteracting Oxidative Stress*, Biology, 2021, 10, 241; [Online], disponibil la <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/3/241>.
- [6] Gomez-Cabrera MC, Viña J, Ji LL, *Interplay of Oxidants and Antioxidants During Exercise: Implications for Muscle Health*, ThePhysician and sports medicine, 2009: 36, 4, [Online] disponibilă la <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/psm.2009.12.1749>;
- [7] Jagdish GP, Sanjay S, Shiwangi D, Anurag S, Debapratim KC, *Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction*, Chemosphere, 2021, [Online], disponibil la <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128350>.
- [8] Jitcă G, Osz B, Tero-Vescan A, Pus A, Rus CM, Bătrînu MG, Vari CE, *Positive Aspects of Oxidative Stress at Different Levels of the Human Body: A Review*, Antioxidants, 2022, [Online] disponibil la <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/3/572/htm>.
- [9] Juanjuan C, Yang L, Zhao ZJ, *Oxidative stress in the skin: Impact and related protection*, International Journal of Cosmetics Science, 2021; 43, 495–509, [Online], disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ics.12728>.
- [10] Mach N, Fuster-Botella D, *Endurance exercise and gut microbiota*, Journal of Sports and Health science, 2017, 6, 179-197; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1016/j.jshs.2016.05.001&route=7>;
- [11] Mehdi Sharifi-Rad, Nanjangud V, Paolo Z, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, Rajkovic J, et al., *Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases*, Frontiers in physiology, 2020, [Online], disponibil la <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00694/full>.
- [12] Morillas-Ruiz HM, Hernández-Sánchez P, *Oxidative Stress and Antioxidant Defenses Induced by Physical Exercise*, Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress, cap. 8, 2015; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.18632/oncotarget.24729&route=6>;
- [13] Papageorgiou CD, Stamatopoulos VP et al, *Hormesis-like benefits of physical exercises due to increased reactive oxygen*, Physical Education, Sport, Kinesitherapy Research Journal, 2016, 15, 76-84, [Online] disponibil la <http://journal.pesk.eu/content/01/15-1-3-12-16.pdf>.
- [14] Petriz B, Pedrosa da Costa Gomes C, Almeida JA, *The Effects of Acute and Chronic Exercise on Skeletal Muscle Proteome*, Journal of Cellular Physiology, Vol. 2, No. 232, Pag. 257-269, 2016; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1002/jcp.25477&route=7>.
- [15] Renren B, Jianan G, Xiang-Yang Y, Yuanyuan X, Tian X, *Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease*, Ageing Research Reviews, 2022, [Online], disponibil la <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>.
- [16] Sakr HF, Abbs A, *Effect of vitamin E on cerebral cortical oxidative stress and brain-derived neutrophilic factor gene expression induced by hypoxia and exercise in rats*, Journal of physiology and pharmacology, 2015, 66, 2, [Online] disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903950>.
- [17] Sallam N, Laher I, *Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1155/2016/7239639&route=7>;
- [18] Salminen A, Vihko V, *Lipid peroxidation in exercise myopathy*, Experimental and Molecular

- Pathology., 1983; 38, 380-388, [Online] disponibil la <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0014480083900771>;
- [19] Turrens JF, *Mitochondrial formation of reactive oxygen species*, The Journal of Physiology, 2003, 2, 552, 335-344, University of Alabama, USA, 2003; [Online] disponibil la <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1469-7793.2003.00335.x>;
- [20] Wiecek M, Maciejczyk M, Szymur J, Szygula Z, *Effect of maximal-intensity exercise on systemic nitro-oxidative stress in men and women*, Redox Report Communications in Free Radical Research, 2016:24; [Online] disponibil la <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1080/13510>

002.2016.1169622&route=7.

Contribuția autorilor: conceptualizare MHS, MB; designul cercetării: MHS, MB, validarea metodologiei: MHS, MB; culegerea datelor: MHS, DH, GMS, LC, MB, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: MHS, DH, GMS, LC, MB; scriere-pregătirea textului inițial MHS, DH, GMS, LC, revizuire și editare: MHS, MB

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interese: autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.