

## ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТКИ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ В АНАМНЕЗЕ

**Хисамутдинова Д.Р., Козлова Я.И., Башнина Е.Б., Фролова Е.В.,  
Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Васильева Н.В.**

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

**Резюме.** Этиология преждевременного полового развития включает органические поражения, генетические мутации, но в подавляющем большинстве случаев причина остается неясна. Для лечения гонадотропин-зависимой формы преждевременного полового развития применяют агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. Блокируя секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, препараты позволяют остановить развитие половых признаков, препятствует преждевременному закрытию зон окостенения, тем самым увеличивая конечный рост ребенка. В последние годы возрос интерес к эффекту данной группы препаратов вне гипоталамо-гипофизарной-гонадной оси. Опубликованы серии клинических случаев развития аутоиммунных заболеваний таких, как аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, сахарный диабет 1-го типа. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с центральной формой преждевременного развития, с удовлетворительным ответом на лечение препаратом из группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Дальнейшее наблюдение не показало нарушений репродуктивной функции. В результате иммунологического обследования выявлено нарушение только в клеточном звене иммунитета. Установили повышенную метаболическую активность нейтрофилов, что может свидетельствовать о неспецифическом воспалительном процессе. Уровни иммуноглобулинов А, М, G соответствовали нормативным значениям. Таким образом, терапия препаратом из группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона была эффективна и безопасна с точки зрения влияния на иммунную систему пациентки. Роль гормональных нарушений и влияние агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на развитие иммунопатологических состояний требуют дальнейшего изучения.

*Ключевые слова:* гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие, агонист гонадотропин-рилизинг гормона, клеточный иммунный ответ, гуморальный иммунный ответ

### Адрес для переписки:

Хисамутдинова Диляра Риваловна  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения РФ  
194291, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Сантьяго-де-Куба, 1, кв. 28.  
Тел.: 8 (812) 303-51-40.  
Факс: 8 (812) 510-62-77.  
E-mail: dilyara001@gmail.com

### Address for correspondence:

Diliara R. Khisamutdinova  
I. Mechnikov North-Western State Medical University  
1 Santiago de Cuba St, Apt 28  
St. Petersburg  
194291 Russian Federation  
Phone: +7 (812) 303-51-40.  
Fax: +7 (812) 510-62-77.  
E-mail: dilyara001@gmail.com

### Образец цитирования:

Д.Р. Хисамутдинова, Я.И. Козлова, Е.Б. Башнина,  
Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова,  
Н.В. Васильева «Показатели клеточного и  
гуморального иммунитета у пациентки с центральной  
формой преждевременного полового развития  
в анамнезе» // Российский иммунологический журнал,  
2023. Т. 26, № 4. С. 553-558.  
doi: 10.46235/1028-7221-13906-IOC

© Хисамутдинова Д.Р. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

D.R. Khisamutdinova, Ya.I. Kozlova, E.B. Bashnina,  
E.V. Frolova, A.E. Uchevatkina, L.V. Filippova,  
N.V. Vasilyeva "Indices of cellular and humoral immunity  
in a patient with a history of central precocious puberty in  
anamnesis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 553-558.  
doi: 10.46235/1028-7221-13906-IOC

© Khisamutdinova D.R. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13906-IOC

## INDICES OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN A PATIENT WITH A HISTORY OF CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN ANAMNESIS

**Khisamutdinova D.R., Kozlova Ya.I., Bashnina E.B., Frolova E.V.,  
Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Vasilyeva N.V.**

*I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** The etiology of precocious puberty includes organic anomalies, genetic mutations, but the primary cause remains unclear in the vast majority of cases. Gonadotropin-releasing hormone (GRH) agonists are used as a treatment of gonadotropin-dependent precocious puberty. Blocking the secretion of gonadotropin-releasing hormone, these drugs stop the premature development of sexual features, prevent premature closure of ossification zones, thereby increasing the child's expected adult height. The interest in the effects of this group of drugs beyond the hypothalamic-pituitary-gonadal axis has been recently increased. A series of clinical cases have been reported on the development of autoimmune diseases, e.g., autoimmune thyroiditis, Graves disease and type 1 diabetes. The article presents a clinical observation of a patient with central form of premature development who exhibited satisfactory response to treatment with a GRH agonist drug. Further follow-up did not show any reproductive dysfunction. Upon immunological examination, a disturbance was revealed only in the cellular component of immunity. An increased metabolic activity of neutrophils was found, thus, probably, indicating a nonspecific inflammatory process. The levels of immunoglobulins A, M, G matched the reference values. Thus, the therapy with a drug from the group of GRH agonists was effective and safe in terms of influencing the patient's immune system. The role of hormonal disorders and effects of GRH agonists on the development of immunopathological conditions require further research.

*Keywords: gonadotropin-dependent precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone agonist, cellular immune response, humoral immune response*

### Введение

Гормональная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы определяет клинические проявления полового развития ребенка. При этом инициация пубертата у девочек до 8-летнего возраста приводит к преждевременному половому развитию (ППР) и последующим нарушениям репродуктивного здоровья с формированием низкорослости и социальной депривации.

Согласно современной классификации, выделяют центральную (гонадотропин-зависимую), периферическую (гонадотропин-независимую) формы и парциальную формы ППР [1]. Гонадотропин-зависимая форма преждевременного полового развития обусловлена преждевременной активацией центрального звена гипоталамо-гипофизарной оси, что в результате приводит к повышенной секреции половых гормонов гонадами. Причиной тому могут являться опухоли, органические поражения ЦНС, генетические anomalies. Однако в преобладающем большинстве случаев причина центральной формы ППР остается неясна, такую форму заболевания назы-

вают идиопатической. Современные методы лечения при центральной форме ППР основаны на подавлении продукции гонадотропинов агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГНРГ). Препараты трипторелина (аГНРГ) используют в мировой и отечественной клинической практике при ППР в течение последних 20 лет.

Длительная, более 3 лет, терапия аГНРГ признана безопасной и эффективной, в литературе нет убедительных данных о значимых побочных действиях препарата. Однако в долгосрочной перспективе его безопасность и влияние на иммунную систему детей и подростков остается малоизученной. Вместе с тем, в литературе появились данные об увеличении частоты развития аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа и аутоиммунный тиреоидит у детей, получавших лечение аГНРГ по поводу ППР [5].

**Цель** – провести анализ показателей иммунного статуса пациента с преждевременным половым развитием центральной генеза, получавшего лечение аГНРГ в течение трех лет.

## Материалы и методы

Пациентке в возрасте 7 лет был поставлен диагноз «преждевременное половое развитие центрального генеза». Первые клинические проявления пубертата – увеличение грудных желез, отмечались с 6-летнего возраста. При этом появилось лобковое оволосение, значительно ускорился рост.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от 1-й беременности, протекавшей без осложнений. На протяжении беременности мать единожды перенесла ОРВИ. Роды срочные, физиологические. Длина тела при рождении 53 см, масса тела – 3220 грамм, перинатальный анамнез не отягощен. Наследственность по эндокринным заболеваниям отягощена по материнской линии: у бабушки сахарный диабет 2-го типа, у мамы – диффузный токсический зоб в анамнезе.

На момент первого обследования по поводу появления вторичных половых признаков в возрасте 7 лет выявлено значительное превышение относительно возраста параметров физического развития: рост – 140 см (+3,1 SDS), масса 29 кг (+1,56 SDS массы по росту). Индекс массы тела (ИМТ) 14,8 кг/м<sup>2</sup> (-0,38 SDS). Половая формула по шкале Таннер: А1, Р2, Ма 2-3, Ме(-). Скорость роста составляла 11 см за предшествующий обследованию год. Были обнаружены признаки опережения костного возраста: рентгенограмма лучезапястных суставов выявила соответствие костного возраста 10-10,5 годам. Визуализация органов малого таза (УЗИ) показала их соответствие возрасту 10 лет: размеры матки: 32,5 × 13 × 20 мм, шейка – 9,7 мм. Яичники – правый 19 × 9,4 × 10 мм, с мелкими фолликулами, левый – 15 × 8,3 × 10 мм с мелкими фолликулами. Результаты исследования базальной секреции гормонов не показали значимых отклонений от референсных значений: ФСГ – 6,78 мМЕ/мл, ЛГ – 1,37 мМЕ/мл, ТТГ – 2,21 мкЕд/мл, св.Т4 – 17 пмоль/л, пролактин – 296,4 мМЕ/мл, за исключением эстрадиола – 41,9 пг/мл, концентрация которого свидетельствовала об активности половых желез.

С целью верификации формы ППП была проведена стимуляционная проба с аналогом ГнРГ (трипторелин 0,1 мг внутримышечно), по результатам которой выявлено повышение секреторной активности гонадотропинов: ЛГ – 4,49 мМЕ/мл, ФСГ – 9,38 мМЕ/мл; через 4 часа: ЛГ – 23,5 мМЕ/мл, ФСГ – 27,3 мМЕ/мл. По данным визуализации гипофиза (МРТ головного мозга и гипофиза) была исключена органическая природа гормональных нарушений. Таким образом, была подтверждена гонадотропин-зависи-

мая форма преждевременного полового развития у девочки 7 лет.

Учитывая клинические проявления, лабораторные и визуализирующие методы исследования пациентке в возрасте 7 лет поставлен диагноз «Истинное идиопатическое преждевременное половое развитие» и была начата терапия препаратом группы аналогов гонадотропин-релизинг гормона пролонгированного действия (трипторелин) в дозировке 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

На фоне лечения, направленного на подавление секреции гонадотропинов, было отмечено отсутствие прогрессирования вторичных половых признаков. Показатели гормонального профиля достигли допубертатных значений. По данным УЗИ органов малого таза размеры матки и яичников соответствовали возрастной норме. Замедлилось прогрессирование костного возраста, который соответствовал паспортному через 3 года терапии. Динамика роста свидетельствовала о замедлении его скорости: в первый год терапии 6 см в год, во второй год – 7 см, за третий год – 4 см. На момент отмены терапии возраст девочки составил 10 лет 2 месяца. Физическое развитие соответствовало высокому, гармоничному: рост – 157 см (+2,7 SDS), масса тела – 49 кг (+1,83 SDS массы тела по росту), ИМТ 19,9 кг/м<sup>2</sup> (+1,24 SDS). Половая формула по шкале Таннер соответствовала А2, Р2, Ма3, Ме (-), что расценивалась, как физиологическая, соответствующая возрасту пациента. В течение трехлетнего периода лечения трипторелином не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных с ежемесячным внутримышечным введением препарата. Частота ОРВИ и перенесенных инфекций составляла не более двух раз в год.

Для оценки иммунного статуса пациентке проведено иммунологическое обследование в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина: лейкоцитарная формула, субпопуляция лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>), иммуноглобулины А, М, G, НСТ-тест.

## Результаты и обсуждение

Анализ показателей субпопуляционного состава лимфоцитов пациентки выявил значимое повышение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) до 1,024 × 10<sup>9</sup>/л (0,37-1,00 × 10<sup>9</sup>/л), относительного числа до 35% (19-35%), снижение ИРИ до 1,3 (1,5-2,0) и снижение относительного числа NK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) до 6% (8-17%). Установлено снижение способности клеток крови к продукции IFN – 623 пг/мл (1000-5000 пг/мл) в ответ на стимуляцию ФГА. Выявлено усиление метаболической активности нейтрофилов: НСТ спонтанный – 27% (11-18%),

НСТ активированный – 63% (40-60%). Не установлено изменений в гуморальном звене иммунитета – уровни иммуноглобулинов А, М, G соответствовали нормативным значениям.

В настоящее время пациенты с гонадотропин-зависимой формой ППР включаются в «Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидность».

В регистре Санкт-Петербурга в настоящее время 76 пациентов с истинным преждевременным половым развитием. Лечение проводится пролонгированной формой аГнРГ – трипторелин 11,25 мг. При этом, в течение последнего года расширились показания к назначению препарата, что повлечет увеличение числа больных, которым будет необходимо его применение.

Изучению влияния гонадотропин-рилизинг гормона, гонадотропинов вместе с половыми гормонами на показатели иммунной системы организма посвящен ряд научных исследований. По данным исследования, проведенному Berntorp и соавт. (2013), пациенты с сахарным диабетом 1-го типа имели повышенный уровень экспрессии IgM к гонадотропин-рилизинг гормону [3]. Метаанализ, проведенный Rakab и соавт. (2022) также подтвердил зависимость наличия сахарного диабета и IgM к ГнРГ, подчеркнув необходимость дальнейшего изучения данной взаимосвязи [8]. Более того, в литературе имеются данные о развитии у детей аутоиммунных заболеваний на фоне терапии аГНРГ, таких как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа [5]. Также исследование Li Wang и соавт. (2009) показало значимый эффект уровня интестинального ГнРГ на глюкозу сыворотки крови что может означать участие ГнРГ в углеводном обмене [9].

Также опубликованы серии клинических случаев развития аутоиммунного тиреоидита или дисфункции щитовидной железы на фоне лечения преждевременного полового развития аГнРГ [4, 7]. Кроме аутоиммунного тиреоидита, описан случай развития болезни Грейвса спустя 4 месяца после начала лечения аГнРГ у двух взрослых женщин [2]. В клиническом случае, описанном Metcalfe и Boulton-Jones, инъекции лейпрорелина по поводу лейомиомы у 37-летней женщины привели к обострению волчаночного нефрита [6].

По современным литературным данным рецепторы к гонадотропин-рилизинг гормону обнаружены во многих органах и тканях организма, включая селезенку, тимус, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> субпопуляции лимфоцитов [11]. На животных моделях было показано, что активация рецептора ГнРГ Т-регуляторных лимфоцитов ведет к нарушению их способности ингибирования пролиферации Т-клеток [10]. В представленном клиническом случае у пациентки с центральной формой преждевременного полового развития в анамнезе после длительной терапии трипторелином выявлены нарушения только в клеточном звене иммунитета. Усиление метаболической активности нейтрофилов может свидетельствовать о неспецифическом хроническом воспалительном процессе. Таким образом, терапия трипторелином была не только эффективна, но и безопасна с точки зрения влияния на различные звенья иммунной системы.

## Заключение

Определение роли гормональных нарушений при преждевременном половом развитии, а также влияния гормональной терапии на развитие иммунопатологических состояний требует дальнейшего изучения и является важным направлением в разработке мер профилактики иммунозависимых заболеваний у данной категории пациентов.

## Список литературы / References

1. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А., Калинин Н.Ю., Карева М.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Маказан Н.В., Малиевский О.А., Орлова Е.М., Петряйкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Таранушенко Т.Е. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие» // Проблемы эндокринологии, 2021. Т. 67, № 5. С. 84-103. [Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., Zubkova N.A., Kalinchenko N.Yu., Kareva M.A., Kiyayev A.V., Kolodkina A.A., Kostrova I.B., Makazan N.V., Malievsky O.A., Orlova E.M., Petryaykina E.E., Samsonova L.N., Taranushenko T.E. Clinical guidelines “Precocious puberty”. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2021, Vol. 67, no. 5, pp. 84-103. (In Russ.)]
2. Amino N., Hidaka Y., Takano T., Tatsumi K., Izumi Y., Nakata Y. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. *Thyroid*, 2003, Vol. 13, no. 8, pp. 815-818.
3. Berntorp K., Frid A., Alm R., Fredrikson G.N., Sjöberg K., Ohlsson B. Antibodies against gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in patients with diabetes mellitus is associated with lower body weight and autonomic neuropathy. *BMC Res. Notes*, 2013, Vol. 6, no. 1, 329. doi: 10.1186/1756-0500-6-329.

4. Eyal O., Rose S.R. Autoimmune thyroiditis during leuprolide acetate treatment. *J. Pediatr.*, 2004, Vol. 144, no. 3, pp. 394-396.
5. Krstevska-Konstantinova M., Jancevska A., Gucev Z. Autoimmune thyroiditis and diabetes mellitus type 1 after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: evolution or coincidence? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2010, Vol. 23, no. 4, pp. 403-406.
6. Metcalfe W., Boulton-Jones J.M. Exacerbation of lupus nephritis in association with leuprorelin injection for uterine leiomyoma. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, Vol. 12, no. 8, pp. 1699-1700.
7. Naderi F., Soheilrad Z., Haghshenas Z. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on thyroid function tests in children with central idiopathic precocious puberty. *Med. Arch.*, 2019, Vol. 73, no. 2, pp. 101-103.
8. Rakab A., Motawea K.R., Rozan S., Mahmoud Hamouda H., Alibrahim H., Elsayed Talat N., Elhalag R., Sawaf B., Mohamed G., Albozom A., Swed S., Mohamed Abuelsaoud H., Mohamed Elshazly R., Hafez W. Association between diabetes and immunoglobulin M antibodies against endogenous gonadotropin-releasing hormone in serum: a meta-analysis. *Cureus*, 2022, Vol. 14, no. 11, e31415. doi:10.7759/cureus.31415.
9. Wang L., Wu J., Cao H., Chen R., Zhang N., Fu J., Gao B., Zhang J., Hou R., Tang C., Ji Q. The correlation between intestinal gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and proglucagon in hyperlipidemic rats and gotokakizaki (GK) rats. *Endocr. Pathol.*, 2009, Vol. 20, no. 4, pp. 227-234.
10. Wang X., Zhong L., Liu Q., Cai P., Zhang P., Lu Z., Li X., Liu J. Activation of gonadotropin-releasing hormone receptor impedes the immunosuppressive activity of decidual regulatory T cells via deactivating the mechanistic target of rapamycin signaling. *Immunol Invest.*, 2022, Vol. 51, no. 5, pp. 1330-1346.
11. Zakharova L., Sharova V., Izvolskaia M. Mechanisms of reciprocal regulation of gonadotropin-releasing hormone (gnrh)-producing and immune systems: the role of GnRH, cytokines and their receptors in early ontogenesis in normal and pathological conditions. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 22, no. 1, 114. doi: 10.3390/ijms22010114.

**Авторы:**

**Хисамутдинова Д.Р.** — аспирант кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Козлова Я.И.** — к.м.н., доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Башина Е.Б.** — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Khislamutdinova D.R.**, Postgraduate Student, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Kozlova Ya.I.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Bashnina E.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, V. Baranov Department of Endocrinology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Фролова Е.В.** — к.м.н., заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Учеваткина А.Е.** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Филиппова Л.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Васильева Н.В.** — д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Frolova E.V.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Immunology and Allergology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Uchevatkina A.E.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Allergology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Filippova L.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Allergology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Vasilyeva N.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Director of P. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 10.07.2023  
Принята к печати 12.07.2023

---

Received 10.07.2023  
Accepted 12.07.2023