Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 4, стр. 1055-1060

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 4, pp. 1055-1060

СИСТЕМНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Азизова З.Ш.[1], Мусаходжаева Д.А.[1], Рузимуродов Н.Ф.[1], Олимова Н.И.[2]

[1] *Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*
[2] *Бухарский государственный медицинский университет, г. Бухара, Республика Узбекистан*

Резюме. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одно из наиболее распространенных эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста и характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, включая нарушение овуляции, гиперандрогению, а также метаболические изменения, такие как инсулинорезистентность и ожирение. В последние годы все больше внимания уделяется роли иммунных факторов и системного воспаления в патогенезе данного синдрома. Целью настоящего исследования явилось определение уровней антимюллерова гормона, гонадотропинов, провоспалительных цитокинов, показателей углеводного обмена и индекса инсулинорезистентности у женщин с различными клиническими формами СПКЯ, в зависимости от характера менструального цикла. В исследование были включены 86 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на четыре группы: контрольную (женщины без нарушений менструального цикла) и три группы пациенток с СПКЯ, стратифицированные по типу менструального нарушения: регулярный цикл, олигоменорея и аменорея. У всех участниц определялись уровни антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, глюкозы, инсулина, а также провоспалительных цитокинов – IL-6, TNFα и IL-17A. Рассчитывался индекс инсулинорезистентности. Полученные данные показали достоверное повышение уровней всех изучаемых гормональных и иммунных показателей у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой, с наибольшими изменениями в группе с аменореей. Результаты исследования подтверждают наличие системной взаимосвязи между воспалительными, гормональными и метаболическими нарушениями у женщин с СПКЯ. Провоспалительные цитокины могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров тяжести заболевания, а их комплексная оценка наряду с гормональными и метаболическими показателями может способствовать улучшению диагностики и индивидуализации терапии при данном синдроме.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, цитокины, гормоны, женщины, сыворотка, менструация, дисбаланс

Адрес для переписки:
Азизова Зухра Шухратовна
Институт иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Яхъе Гулямова, 74.
Тел.: +998 93 5859853.
E-mail: zuhra_0203@list.ru

Address for correspondence:
Zukhra Sh. Azizova
Institute of Immunology and Human Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
4 Yakhyo Gulyamov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 93 5859853.
E-mail: zuhra_0203@list.ru

Образец цитирования:
З.Ш. Азизова, Д.А. Мусаходжаева, Н.Ф. Рузимуродов, Н.И. Олимова «Системная взаимосвязь воспалительных, гормональных и метаболических маркеров у женщин с синдромом поликистозных яичников» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 1055-1060.
doi: 10.46235/1028-7221-17224-SRO

© Азизова З.Ш. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
Z.Sh. Azizova, D.A. Musakhodzhayeva, N.F. Ruzimurodov, N.I. Olimova "Systemic relationships of inflammatory, hormonal, and metabolic markers in women with polycystic ovary syndrome", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 1055-1060.
doi: 10.46235/1028-7221-17224-SRO

© Azizova Z.Sh. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17224-SRO

SYSTEMIC RELATIONSHIPS OF INFLAMMATORY, HORMONAL, AND METABOLIC MARKERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Azizova Z.Sh.[a], Musakhodzhayeva D.A.[a], Ruzimurodov N.F.[a], Olimova N.I.[b]

[a] *Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan*
[b] *Bukhara State Medical University, Bukhara, Republic of Uzbekistan*

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is among the most common endocrine disorders observed in women of reproductive age and is characterized by a wide range of clinical manifestations, including ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and metabolic alterations, such as insulin resistance and obesity. In recent years, increasing attention has been given to immune factors and systemic inflammation in pathogenesis of this syndrome. Our objective was to determine the levels of anti-M llerian hormone, gonadotropins, proinflammatory cytokines, carbohydrate metabolism parameters, and insulin resistance index in women with different clinical phenotypes of PCOS depending on the type of menstrual cycle. The study included 86 women at their reproductive age, being divided into four groups: a control group (women without menstrual cycle disturbances) and three groups of patients with PCOS, stratified by the type of menstrual irregularity: regular cycle, oligomenorrhea, and amenorrhea. All participants underwent evaluation of serum levels of anti-M llerian hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, glucose, insulin, and proinflammatory cytokines including IL-6, TNFα, and IL-17A. Insulin resistance index was also calculated in accordance with a homeostatic model. The findings demonstrated significantly increased levels of all evaluated hormonal and immune parameters in women with PCOS compared to the control group, with the most pronounced changes observed in amenorrheic subgroup. The results of the study confirm a systemic interrelationship between inflammatory, hormonal, and metabolic disturbances in women with PCOS. Proinflammatory cytokines may serve as potential biomarkers of disease severity, and their comprehensive assessment, along with hormonal and metabolic markers may enhance the accuracy of diagnosis and support a more individualized approach to therapy in this patient population.

Keywords: polycystic ovary syndrome, cytokines, hormones, women, serum, menstruation, imbalance

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее распространенных форм эндокринной патологии у женщин репродуктивного возраста, затрагивая, по оценкам, от 8% до 15% в популяции [1].

На протяжении последних лет особое внимание исследователей привлекает роль иммунных и провоспалительных факторов в патогенезе СПКЯ. Согласно современным представлениям, хроническое низкоуровневое воспаление рассматривается как ключевой компонент заболевания [6]. Установлено, что у пациенток с СПКЯ повышены уровни провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в нарушении метаболического гомеостаза и овариальной функции [2, 9].

Дополнительный интерес представляет цитокин IL-17A, принадлежащий к Th17-подгруппе и способствующий активации нейтрофилов и усилению тканевого воспаления. Повышение уровня IL-17A у женщин с СПКЯ может быть связано с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, как это показано в работе H. Kuang и соавт. [7].

Важную регуляторную роль в росте и созревании фолликулов играет антимюллеров гормон (АМГ), уровень которого у пациенток с СПКЯ значимо повышен и коррелирует с количеством антральных фолликулов [10]. Более того, последние исследования свидетельствуют о возможной взаимосвязи между концентрацией АМГ и уровнем провоспалительных цитокинов, что может указывать на участие АМГ не только как биомаркера овариального резерва, но и как активного участника патологического фолликулогенеза [4].

Не менее важными в патогенезе СПКЯ являются классические гонадотропины – фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормоны (ЛГ). Нарушение соотношения ЛГ/ФСГ, особенно преобладание ЛГ, способствует стимуляции андрогенпродуцирующих клеток

теки и нарушает нормальный механизм овуляции. Повышение ЛГ также связано с усилением синтеза АМГ и нарушением выбора доминантного фолликула [5]. В то же время снижение чувствительности к ФСГ на фоне высокой продукции АМГ может препятствовать нормальному фолликулогенезу и провоцировать его блокаду на ранних стадиях [10].

Гиперинсулинемия и повышение глюкозы натощак, сопровождающие инсулинорезистентность, играют дополнительную роль в поддержании гиперандрогенного фона, усиливая активность стероидогенеза в яичниках и подавляя синтез глобулина, связывающего половые гормоны в печени, что увеличивает биодоступность тестостерона, что, в свою очередь, приводит к формированию клинических проявлений СПКЯ и нарушению овуляторной функции [4, 8].

Таким образом, СПКЯ обусловлен сложным взаимодействием эндокринной, иммунной и метаболической систем. В этой связи актуально исследование взаимосвязей между иммунными и гормональными показателями у женщин с разными клиническими формами СПКЯ для выявления новых прогностических маркеров нарушения овариальной функции.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей концентраций антимюллерова гормона, провоспалительных цитокинов, гонадотропинов и показателей углеводного обмена у женщин с СПКЯ в зависимости от типа МЦ.

Материалы и методы

Проведено проспективное клинико-лабораторное исследование, включившее 86 женщин репродуктивного возраста (18-35 лет) с различными формами СПКЯ. Основную группу составили пациентки, соответствующие критериям Роттердамского консенсуса (наличие ≥ 2 из 3 признаков: ановуляция, гиперандрогения, поликистозные яичники). Участницы были распределены на три подгруппы: с регулярным циклом (n = 22), олигоменореей (n = 18) и аменореей (n = 21). Контрольную группу составили 25 здоровых женщин.

Критерии исключения: возраст < 18 и > 35 лет, гиперпролактинемия, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, острые воспалительные или аутоиммунные заболевания, прием гормональных препаратов за 3 месяца до исследования.

Обследование включало сбор анамнеза, оценку ИМТ, гирсутизма (по шкале Ферримана–Голлвея) и УЗИ органов малого таза. В сыворотке крови определяли уровни АМГ, ФСГ, ЛГ, глюкозы, инсулина с расчетом HOMA-IR (глюкоза × инсулин / 22,5) с применением радиоиммунного и ИФА-методов. Иммунологическое исследование (IL-6, TNFα, IL-17A) выполнялось методом ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия). Забор крови осуществлялся натощак в раннюю фолликулярную фазу.

Статистическая обработка данных выполнена в BioStat LE 7.6.5. Результаты представлены как M±m. Для межгрупповых сравнений применен t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость установлена при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оценки клинико-лабораторных и иммунологических особенностей при различных формах СПКЯ проведено сравнительное исследование функционального состояния гормональной и иммунной систем. Ниже в таблице 1 приведены данные по ключевым маркерам в контрольной и исследуемых группах в зависимости от типа менструального цикла.

Анализ полученных данных показал наличие достоверных различий по ряду параметров между группами.

Антимюллеров гормон – гликопротеин, синтезируемый гранулезными клетками малых фолликулов, регулирующий ранние этапы фолликулогенеза за счет подавления их рекрутирования и снижения чувствительности к ФСГ [3, 10]. Согласно результатам анализа уровень АМГ в контрольной группе в среднем составил 4,29±0,25 нг/мл. У пациенток с СПКЯ наблюдалось значительное повышение АМГ по мере нарастания выраженности нарушений менструального цикла: при регулярном менструальном цикле – 18,39±1,04 нг/мл, при олигоменорее – 29,61±1,02 нг/мл, и при аменорее – 42,52±1,74 нг/мл. Полученные данные подтверждают гиперпродукцию АМГ у женщин с СПКЯ и ее прогрессирующее нарастание при выраженных формах дисфункции овариального цикла.

ФСГ и ЛГ – основные гонадотропины, регулирующие овариальную функцию: ФСГ стимулирует рост фолликулов и синтез эстрогенов, ЛГ – овуляцию и продукцию андрогенов [5]. Так, уровень ФСГ у пациенток с СПКЯ был статистически значимо снижен по сравнению с контролем: при регулярном цикле – 5,21±0,20 мМЕ/мл, при олигоменорее – 4,10±0,29 мМЕ/мл, при аменорее – 3,60±0,27 мМЕ/мл. В то же время уровень ЛГ прогрессивно увеличивался: от 7,10±0,30 мМЕ/мл в контрольной группе до 10,20±0,29; 12,51±0,48 и 13,93±0,56 мМЕ/мл соответственно. Повышенное соотношение ЛГ/ФСГ является типичным маркером СПКЯ и отражает нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции.

ТАБЛИЦА 1. ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН, M±m

TABLE 1. HORMONAL STATUS OF THE EXAMINED WOMEN, M±m

Показатель Indicator	**Контрольная группа** Control group n = 25	**СПКЯ** PCOS		
		Регулярный МЦ Regular MC n = 22	**Олигоменорея** Oligomenorrhea n = 18	**Аменорея** Amenorrhea n = 21
АМГ (нг/мл) AMH (ng/mL)	4,29±0,25	18,39±1,04*	29,61±1,02*	42,52±1,74*
ФСГ (мМЕ/мл) FSH (mIU/mL)	6,49±0,32	5,21±0,20*	4,10±0,29*	3,60±0,27*
ЛГ (мМЕ/мл) LH (mIU/mL)	7,10±0,30	10,20±0,29*	12,51±0,48*	13,93±0,56*
Глюкоза (ммоль) Glucose (mmol/L)	4,80±0,24	5,09±0,30^	5,41±0,25^	5,70±0,31*
Инсулин (мМЕ/мл) Insulin (μIU/mL)	6,02±0,18	12,10±0,49*	14,52±0,89*	16,21±0,86*
HOMA-IR	1,80±0,13	3,51±0,21*	4,20±0,31*	5,11±0,23*

Примечание. * – достоверно по сравнению с данными контрольной группы (p < 0,05 – p < 0,001). ^ – недостоверно по сравнению с данными контрольной группы.

Note. *, statistically significant compared to the control group (p < 0.05 – p < 0.001); ^ – not statistically significant compared to the control group.

ТАБЛИЦА 2. ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН, M±m

TABLE 2. CYTOKINE STATUS OF THE EXAMINED WOMEN, M±m

Показатель, пг/мл Indicator, pg/mL	**Конрольная группа** Control group n = 25	**СПКЯ** PCOS		
		Регулярный МЦ Regular MC n = 22	**Олигоменорея** Oligomenorrhea n = 18	**Аменорея** Amenorrhea n = 21
IL-6	5,90±0,26	35,91±2,29*	41,74±2,15*	50,93±1,99*
TNFα	17,94±0,63	45,97±1,65*	55,50±2,86*	60,61±2,44*
IL-17A	12,55±0,58	44,49±1,45*	48,93±2,63*	51,20±1,98*

Примечание. * – достоверно по сравнению с данными контрольной группы (p < 0,05 – p < 0,001).

Note. *, statistically significant compared to the control group (p < 0.05 – p < 0.001).

Глюкоза – основной энергетический субстрат организма, уровень которого в крови регулируется инсулином [8]. У женщин с СПКЯ отмечено умеренное повышение глюкозы натощак, статистически значимое лишь при аменорее; в остальных группах различия были недостоверны.

Инсулин – гормон поджелудочной железы, регулирующий уровень глюкозы и участвующий в обмене жиров [8]. Согласно анализу данных, инсулин натощак у женщин с СПКЯ был значительно выше, чем в контрольной группе: 12,10±0,49 мкЕд/мл при регулярном МЦ, 14,52±0,89 – при олигоменорее и 16,21±0,86 – при аменорее.

Индекс HOMA-IR, отражающий степень инсулинорезистентности, рассчитывается по уровням глюкозы и инсулина и служит интегральным маркером метаболического дисбаланса при СПКЯ [8]. Так, в настоящем исследовании индекс HOMA-IR у обследованных женщин последовательно возрастал от 1,80±0,13 в контроле до 3,51±0,21, 4,20±0,31 и 5,11±0,23 в исследуемых группах СПКЯ соответственно, что свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности,

ассоциированной с прогрессированием патологии.

В таблице 2 представлены значения провоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин контрольной группы и пациенток с СПКЯ, стратифицированных по характеру МЦ.

Интерлейкин-6 (IL-6) – провоспалительный цитокин, участвующий в воспалении, инсулинорезистентности и нарушении овариальной функции, влияет на синтез белков острой фазы и секрецию гонадотропинов [9].

Согласно анализу цитокинового статуса, у женщин с СПКЯ наблюдалось значительное повышение уровня IL-6 по сравнению с контрольной группой. Так, при регулярном менструальном цикле концентрация IL-6 составила 35,91±2,29 пг/мл, при олигоменорее – 41,74±2,15 пг/мл, а при аменорее – 50,93±1,99 пг/мл. Во всех случаях эти значения были статистически достоверно выше, чем в группе контроля, что свидетельствует о выраженном субклиническом воспалении у пациенток с СПКЯ и его нарастании по мере ухудшения менструального ритма.

Фактор некроза опухоли альфа (TNFα) – ключевой медиатор воспаления, снижает чувствительность к инсулину и подавляет стероидогенез в яичниках [9]. Так, в группе женщин с СПКЯ содержание TNFα было значительно выше, чем в контрольной группе: при регулярном МЦ – 45,97±1,65 пг/мл, при олигоменорее – 55,50±2,86 пг/мл, и при аменорее – 60,61±2,44 пг/мл. Повышенный уровень TNFα, вероятно, способствует формированию инсулинорезистентности и нарушению овариальной стероидной функции.

Интерлейкин-17A представляет собой провоспалительный цитокин, синтезируемый преимущественно Th17-лимфоцитами. Он усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов, хемокинов и молекул адгезии, вовлеченных в развитие хронического воспаления [7]. Анализ полученных результатов выявил, что уровень IL-17A у пациенток с СПКЯ также был значительно повышен по сравнению с контролем: при регулярном МЦ – 44,49±1,45 пг/мл, при олигоменорее – 48,93±2,63 пг/мл, и при аменорее – 51,20±1,98 пг/мл. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют об активации Th17-звена иммунного ответа и его вовлеченности в поддержание хронического воспаления и метаболических нарушений при СПКЯ.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают важность комплексной оценки иммунного, метаболического и гормонального профиля у женщин с СПКЯ.

Выводы

1. Уровни АМГ, IL-6, TNFα, IL-17A, инсулина и HOMA-IR значимо повышаются у женщин с СПКЯ по мере нарастания выраженности нарушений менструального цикла.

2. Провоспалительные цитокины IL-6, TNFα и IL-17A могут рассматриваться и использоваться как потенциальные биомаркеры тяжести СПКЯ.

3. Комплексная оценка иммунного и метаболического статуса имеет диагностическую и прогностическую значимость в персонализированном подходе к СПКЯ.

Список литературы / References

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S., Lizneva D., Natterson-Horowtiz B., Teede H.J., Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers, 2016, Vol. 2, 16057.* doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

2. Chakraborty P., Goswami S.K., Rajani S., Sharma S., Kabir S.N., Chakravarty B., Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One, 2013, Vol. 8, no. 5, e64446.* doi: 10.1371/journal.pone.0064446.

3. Dewailly D., Barbotin AL., Dumont A., Catteau-Jonard S., Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front. Endocrinol., 2020, Vol. 11, 641.* doi: 10.3389/fendo.2020.00641.

4. Di Pietro M., Pascuali N., Parborell F., Abramovich D. Ovarian angiogenesis in polycystic ovary syndrome. *Reproduction, 2018, Vol. 155, no. 5, pp. R199-R209.*

5. Franks S., Stark J., Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update, 2008, Vol. 14, no. 4, pp. 367-378.*

6. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids, 2012, Vol. 77, no. 4, pp. 300-305.*

7. Kuang H., Duan Y., Li D., Xu Y., Ai W., Li W., Wang Y., Liu S., Li M., Liu X., Shao M. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One, 2020, Vol. 15, no. 8, e0235404.* doi: 10.1371/journal.pone.0235404.

8. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, Vol. 98, no. 12, pp. 4565-4592.*

9. Mazloomi S., Barartabar Z., Pilehvari S. The Association Between Increment of Interleukin-1 and Interleukin-6 in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Body Mass Index. *J. Reprod. Infertil., 2023, Vol. 24, no. 1, pp. 26-34.*

10. Pigny P., Jonard S., Robert Y., Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006, Vol. 91, no. 3, pp. 941-945.*

Авторы:

Азизова З.Ш. *— к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Иммунология репродукции», Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Мусаходжаева Д.А. *— д.б.н., профессор, заведующая лабораторией лаборатории «Иммунология репродукции», Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Рузимуродов Н.Ф. *— д.м.н., ведущий научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Олимова Н.И *— к.м.н., самостоятельный соискатель Бухарского государственного медицинского университета, г. Бухара, Республика Узбекистан*

Authors:

Azizova Z.Sh., *PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

Musakhodzhayeva D.A., *PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

Ruzimurodov N.F., *PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

Olimova N.I., *PhD (Medicine), Independent Researcher, Bukhara State Medical University, Bukhara, Republic of Uzbekistan*

Поступила 08.04.2025
Отправлена на доработку 15.04.2025
Принята к печати 21.05.2025

Received 08.04.2025
Revision received 15.04.2025
Accepted 21.05.2025