

Оригинальная статья

УДК: 616.155.32 – 097

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21>

В-2 лимфоциты и баланс про и противовоспалительных цитокинов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах общей вариабельной иммунной недостаточности

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитонов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

Аннотация. Цель: сопоставительная характеристика субпопуляционного состава В-лимфоцитов и цитокинового спектра периферической крови при инфекционной и неинфекционной манифестации общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН). **Материалы и методы:** представлены результаты наблюдения 10 человек с диагнозом ОВИН. У 6 пациентов клиническим проявлением был инфекционный фенотип заболевания синопульмональной локализации. У 4 пациентов диагностированы болезнь Крона, гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит. Уровень цитокинов IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови определяли методом ИФА, фенотипическую характеристику В-клеток, клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты:** у здоровых доноров доля В-клеток памяти составляет 30% от всех В-лимфоцитов, при инфекционной манифестации ОВИН — 12%, при аутоиммунной — 14%. Количество переключённых В-лимфоцитов памяти относительно общего пула В-2-клеток при инфекционной манифестации больше (2,3%), нежели при аутоиммунной (1,4%). У пациентов с инфекционной манифестацией по отношению к здоровым донорам группы сравнения увеличено содержание IFN- γ и TNF- α , отсутствуют отличия в сывороточном количестве IL-17, при аутоиммунных проявлениях содержание всех перечисленных цитокинов повышено, причем IFN- γ и TNF- α — в большей степени. **Заключение:** нарушение формирования В-лимфоцитов памяти и цитокиновая дисрегуляция иммунных процессов выявляются вне зависимости от варианта клинической манифестации ОВИН. Характер и степень изменений отличны в зависимости от клинического фенотипа заболевания.

Ключевые слова: В-лимфоциты памяти, фенотипы ОВИН, провоспалительные цитокины, иммунная дисрегуляция.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания МЗ РФ на выполнение прикладных научных исследований, № госрегистрации: 121070200070-4 от 02.07.2021.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонов М.В. В-2 лимфоциты и баланс про и противовоспалительных цитокинов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах общей вариабельной иммунной недостаточности. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):17-21. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21.

B-2 lymphocytes and the balance of pro and anti-inflammatory cytokines in infectious and autoimmune phenotypes of common variable immune deficiency

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, M.V. Kharitonova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

Abstract. Objective: comparative characteristics of the subpopulation composition of B- lymphocytes and the cytokine spectrum of peripheral blood in infectious and non-infectious manifestations of CVID. **Materials and methods:** the results of observation of 10 people diagnosed with CVID have been presented. Six patients the clinical manifestation had an infectious phenotype of the disease of synopulmonary localization. Four patients were diagnosed with Crohn's disease, hemolytic anemia, and autoimmune hepatitis. The level of cytokines IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ in blood serum was determined by the ELISA, the phenotypic characteristic of B cells of peripheral blood cells was carried out by flow cytofluorimetry. **Results:** the proportion of memory B cells in the healthy donors is 30% of all B-lymphocytes, on infectious manifestation of CVID — 12%, with autoimmune — 14%. The number of switched memory B-lymphocytes relative to the total pool of B-2 cells in infectious manifestation is greater (2.3%) than in autoimmune ones (1.4%). In patients with infectious manifestations the content of IFN- γ and TNF- α was increased in

relation to healthy donors of the comparison group, there were no differences in the serum amount of IL-17, with autoimmune manifestations, the content of all these cytokines was increased, IFN- γ and TNF- α being to a greater extent. **Conclusion:** impaired formation of memory B-lymphocytes and cytokine dysregulation of immune processes are detected regardless of the variant of clinical manifestation of CVID. The nature and degree of changes differ depending on the clinical phenotype of the disease.

Keywords: memory B lymphocytes, CVID phenotypes, proinflammatory cytokines, immune dysregulation.

Financing. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation for the implementation of applied scientific research, state registration number: 121070200070-4 dated 02.07.2021.

For citation: Siziakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V. B-2 lymphocytes and the balance of pro and anti-inflammatory cytokines in infectious and autoimmune phenotypes of common variable immune deficiency. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):17-21. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21.

Введение

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой наиболее частый вариант первичного иммунодефицита (ПИД) с нарушением продукции антител [1]. Основная лабораторная диагностическая характеристика ОВИН — выраженная гипогаммаглобулинемия, а типичная клиническая — повышенная восприимчивость к инфекциям [2]. В то же время далеко не всегда инфекционная манифестация может определять лидирующую клиническую картину. Это связано с гетерогенностью механизмов развития гипогаммаглобулинемии при ОВИН. Нет единой генетической поломки, верифицирующей данный вариант врождённых ошибок иммунной системы: генетически моногенная причина ОВИН обнаруживается только у 10–20% пациентов [3]. Нарушение антителопродукции может сформироваться из-за дефектов кооперации Т- и В-лимфоцитов при формировании иммунологического синапса, дефектов собственных сигнальных путей В-клеток либо регуляторных компонентов иммунного ответа. Клинически такой вариант иммунной дисфункции может манифестироваться лимфопролиферативными, желудочно-кишечными, аутоиммунными проявлениями. Систематический анализ баз данных Web of Science, Scopus и PubMed, проведённый авторами исследования с самой ранней доступной даты до февраля 2020 г. показал, что на долю аутоиммунной манифестации приходится 29,8% (95% ДИ: 26,4–33,3; 12 = 82,8%) от всех пациентов с установленным диагнозом ОВИН. Распространённость гематологических аутоиммунных заболеваний, аутоиммунных желудочно-кишечных расстройств, аутоиммунных ревматологических заболеваний, аутоиммунных кожных заболеваний и аутоиммунной эндокринопатии у пациентов с ОВИН составляла 18,9%, 11,5%, 6,4%, 5,9% и 2,5% соответственно [4]. У части пациентов с ОВИН аутоиммунные проявления могут быть единственным клиническим признаком заболевания, что вносит дополнительные сложности диагностики первопричины нарушений и, соответственно, эффективности терапии [5,6]. В большинстве случаев пациенты с ОВИН имеют сочетание инфекционного синдрома и органоспецифических воспалительных процессов. Лежащая в основе неинфекционных проявлений ОВИН иммунная дисрегуляция сложна для выявления с точки зрения общепринятых диагностических критериев этого варианта ПИД [7]. Однако разработка таких диагностических тестов необходима для адекватного лечения иммуноопосредованных воспалительных осложнений при ОВИН. Перспектива в этом направлении подразумевает выявление системных биомаркеров, среди которых представляется существенной роль

В-лимфоцитов как конечного этапа, определяющего синтез антител [8,9]. Другой важный биомаркер в этом аспекте — цитокиновый спектр как отражение вовлечённости регуляторных механизмов иммунного ответа в патогенез различных фенотипов ОВИН [10,11,12].

Цель исследования — сопоставительная характеристика субпопуляционного состава В-лимфоцитов и цитокинового спектра периферической крови при инфекционной и неинфекционной манифестации ОВИН.

Материалы и методы

Представлены результаты наблюдения 10 человек (5 женщин, 5 мужчин, 32–65 лет) с диагнозом ОВИН. Диагноз был поставлен в соответствии с клиническими рекомендациями РААКИ и критериями европейского научного общества первичных иммунодефицитов (www.esid.org) для диагностики пациентов с первичными иммунодефицитами гуморального звена. У шести пациентов основным клиническим проявлением был инфекционный фенотип течения заболевания с поражением бронхов, лёгких, лобных и гайморовых пазух. У четверых пациентов доминировали неинфекционные проявления, такие как энтеропатия, при дальнейшем обследовании классифицированная как болезнь Крона (1 человек), гемолитическая анемия (1 человек), аутоиммунный гепатит (2 человека). Все пациенты получали заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) в дозе 0,4 г/кг массы ежемесячно. Представлены результаты иммунологического тестирования, полученные в период скрининга перед очередной трансфузией ВВИГ. Группу сравнения составили 10 практически здоровых доноров крови в возрасте 20–32 лет. От всех участников получено добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Уровень цитокинов IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием диагностических тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Фенотипическую характеристику В-клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США). При анализе параметров В-лимфоцитов оценивали относительное (по отношению к общему числу лимфоцитов периферического кровотока) содержание В-2 лимфоцитов (CD3–CD19+CD5–) и их субпопуляций: наивных В-лимфоцитов (CD19+CD27–), переключённых В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD–IgM–), непереключённых В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD+IgM+). Использовали соответствующие моноклональные антитела с различным набором цветных меток производства Beckman Coulter (США). Статистическую обработку

полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 (США). Описание полученных результатов осуществляли с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха значений в виде 25-го и 75-го перцентилей, что в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро-Уилко). Сравнительный анализ групп оценивали по критерию Вилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Фенотипический анализ субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови представлен в табл. 1. Из полученных данных следует, что в обеих

группах пациентов нет отличий в общем количестве циркулирующих В-2-клеток как между собой, так и со значениями группы сравнения. Между тем, относительное количество В-клеток памяти у всех пациентов с ОВИН снижено в сравнении с параметрами практически здоровых. При этом на долю В-клеток памяти при инфекционной манифестации ОВИН приходится меньшее количество клеток (12% от всех В-2-лимфоцитов), нежели у пациентов с неинфекционной манифестацией (14% от В-2-клеток). Следует отметить, что в группе сравнения здоровых соответствующий показатель составляет 30%. При дальнейшей характеристике поверхностных рецепторов В-клеток, характеризующих способность В-лимфоцитов к синтезу различных классов иммуноглобулинов,

Таблица / Table 1

Фенотипическая характеристика В-2-лимфоцитов пациентов с различными фенотипами клинической манифестации ОВИН
Phenotypic characteristics of B-2-lymphocytes in patients with different phenotypes of clinical manifestations of CVID

Показатели <i>Indicators</i>	Инфекционный фенотип <i>Infectious phenotype</i>	Аутоиммунный фенотип <i>Autoimmune phenotype</i>	Группа сравнения <i>Comparison group</i>
В-2-лимфоциты <i>B-2-lymphocytes</i> CD19+ CD5-, %	7,3 [4,5;9,2]	7,5 [6;9,5]	7,7 [4,5;9,5]
В-клетки памяти <i>Memory B-cells</i> CD19+CD27+	0,7 [0,5;1,0]*	**1,0 [0, 8;1,3]*	2,3[1,9;2,9]
Непереключённые В-клетки памяти <i>Unswitched memory B-cells</i> CD19+CD27+IgD+IgM+ %	0,53 [0,49;0,7]*	**0,98 [0,74;1,15]*	1,15 [1,04;1,31]
Переключённые В-клетки памяти <i>Switched memory B-cells</i> CD19+CD27+IgD-IgM-, %	0,21 [0,15;0,34]*	**0,09 [0,07;0,12]*	1,07 [0,86;1,29]

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с данными группы сравнения, ** — различия статистически значимы между группами пациентов с ОВИН.

Note: * — differences are statistically significant compared to the comparison group data, ** — differences are statistically significant between groups of patients with CVID.

Таблица / Table 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов с различными фенотипами клинической манифестации ОВИН
The content of cytokines in the blood serum of patients with different phenotypes of clinical manifestations of CVID

Показатели, пг/мл <i>Indicators, pg/ml</i>	Инфекционный фенотип <i>Infectious phenotype</i>	Аутоиммунный фенотип <i>Autoimmune phenotype</i>	Группа сравнения <i>Comparison group</i>
IFN- γ	21,6 [10,9; 59,8]*	**91[53;145]*	10,5 [5,4; 17,2]
IL-4	2,2 [0,7;2,6]	2,1 [0,9;2,2]	1,9 [0,6;2,4]
IL-17	1,5 [0,1;2,2]	**15,0 [13,2;15,4]*	1,2 [0,1;2,3]
TNF- α	6,0 [5,5;7,3]*	**9,3 [6,2;9,9]*	2,8 [1,24; 5,4]
IL-10	6,5 [3,1;8,9]	6,7 [2,2; 9,6]	6,3 [2,8; 8,3]

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с данными группы сравнения; ** — различия статистически значимы между группами пациентов с ОВИН.

Note: * — differences are statistically significant compared to the comparison group data; ** — differences are statistically significant between groups of patients with CVID.

следует, что на долю переключенных В-лимфоцитов памяти от общего пула В-2-клеток у пациентов с инфекционной манифестацией приходится большее количество клеток (2,3%), нежели в группе аутоиммунных проявлений ОВИН (1,4%). Соответственно, у пациентов с аутоиммунными проявлениями ОВИН непереключеных В-лимфоцитов памяти больше, нежели у больных с инфекционными проявлениями заболевания.

Результаты сопоставительной характеристики уровней цитокинов периферической крови представлены в табл. 2. Из данных таблицы следует, что у пациентов с инфекционной манифестацией ОВИН по отношению к здоровым донорам группы сравнения вдвое увеличено содержание IFN- γ и TNF- α и отсутствуют отличия в сывороточном количестве IL-17. В то же время при аутоиммунных проявлениях содержание всех трёх отмеченных выше цитокинов повышено по отношению к параметрам сравнения, при этом уровень TNF- α — втрое, а IL-17 и IFN- γ — практически на порядок. Отсутствие различий между группами пациентов характеризует сывороточное содержание IL-4 и IL-10, уровни которых вне зависимости от варианта клинических проявлений ОВИН находятся в пределах референсных значений.

Обсуждение

Следует отметить, что нарушение процессов созревания В-лимфоцитов памяти — один из типичных признаков ОВИН, однако манифестируется не в 100% случаев диагностированного заболевания [13]. В наших исследованиях мы показали, что для всех наблюдаемых пациентов с ОВИН характерно снижение В-клеток памяти относительно параметров практически здоровых. Однако, несмотря на общность выявленных изменений, различия клинической верификации первичной гипогаммаглобулинемии находят своё отражение в степени и качестве выявленных изменений фенотипов В-клеток. Так, у пациентов с аутоиммунной манифестацией ОВИН, несмотря на большее количество В-клеток памяти по отношению к больным, которые имеют лишь инфекционные проявления, меньше В-2-лимфоцитов, переключённых для синтеза специфических иммуноглобулинов различных классов. Следует отметить, что подобные тенденции

отмечают исследователи, анализировавшие вариативность субпопуляционного состава В-клеток у пациентов с наиболее частым вариантом аутоиммунной верификации ОВИН — аутоиммунной тромбоцитопенией [7]. Наши исследования продемонстрировали количественные изменения содержания медиаторов как провоспалительных, так модулирующих различные типы иммунного ответа, что согласуется с имеющимися в литературе данными [14]. Из представленных нами результатов следует, что проявления цитокиновой дисрегуляции иммунных процессов наблюдаются вне зависимости от варианта клинической манифестации ОВИН. Однако качественная и количественная характеристика изменений цитокинового спектра отличается в зависимости от варианта клинической манифестации ОВИН. При этом объединяющими признаками служит факт увеличения содержания ведущего провоспалительного медиатора TNF- α и регулятора Th-1 варианта иммунного ответа IFN- γ . Отличает группы пациентов с ОВИН то обстоятельство, что степень активации IFN- γ и TNF- α больше при аутоиммунном фенотипе, как и превышение уровня цитокина Th-17 профиля, характеризующее только этот клинический фенотип ОВИН. Соответственно, для этих медиаторов провоспалительной направленности характерно отличие между группами пациентов с ОВИН в виде превалирования при аутоиммунном фенотипе.

Выводы

При аутоиммунном фенотипе ОВИН большее количество циркулирующих В-клеток памяти и меньшая доля переключённых В-лимфоцитов памяти, чем у пациентов с инфекционными проявлениями заболевания.

При аутоиммунном фенотипе ОВИН спектр и содержание провоспалительных цитокинов больше, чем при инфекционном.

Наиболее динамично при двух клинических фенотипах изменяется продукция цитокина Th-1 профиля ИФН- γ , однако степень продукции более значима при аутоиммунном варианте.

Медиатор Th-17 варианта иммунного ответа ИЛ-17 превышает содержание группы сравнения практически здоровых лишь при аутоиммунном фенотипе ОВИН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abbott JK, Gelfand EW. Registries are shaping how we think about primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1943-1945. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.019>
2. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev.* 2019;287(1):145-161. <https://doi.org/10.1111/imr.12728>
3. Vlachiatis S, Abolhassani H. Transcriptional regulation of B cell class-switch recombination: the role in development of noninfectious complications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(11):1145-1154. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2123795>
4. Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, Jamee M, Hossein-Khannazer N, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(12):1227-1235. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1850272>
5. Geier CB, Voll RE, Warnatz K. Grundlagen der Diagnostik primärer Immunstörungen („inborn errors of immunity“) [Principles of the diagnostics of inborn errors of immunity]. *Z Rheumatol.* 2023;82(4):285-297. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01351-4>
6. Fernando SL, Jang HS, Li J. The Immune Dysregulation of Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Immunol Lett.* 2021;230:21-26. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.12.002>
7. Romberg N, Le Coz C, Glauzy S, Schickel JN, Trofa M, et al. Patients with common variable immunodeficiency with autoimmune cytopenias exhibit hyperplastic yet inefficient germinal center responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):258-265. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.012>
8. Ballegaard V, Permin H, Katzenstein TL, Marquart HV, Schejbel L. Long-term follow-up on affinity maturation and memory B-cell generation in patients with common variable

- immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(6):1067-77.
<https://doi.org/10.1007/s10875-013-9893-2>
9. Rodríguez-Ubrea J, Arutyunyan A, Bonder MJ, Del Pino-Molina L, Clark SJ, et al. Single-cell Atlas of common variable immunodeficiency shows germinal center-associated epigenetic dysregulation in B-cell responses. *Nat Commun.* 2022;13(1):1779.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29450-x>
10. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Антонова Е.А. Особенности цитокинового каскада у больных с врожденной недостаточностью гуморального звена иммунной системы. *Российский Аллергологический Журнал.* 2015;12(1):34-37. Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Antonova E.A. Features of the cytokine profile in humoral primary immunodeficiency patients. *Russian Journal of Allergy.* 2015;12(1):34-37. (In Russ.)
<https://doi.org/10.36691/RJA476>
11. Unger S, Seidl M, van Schouwenburg P, Rakhmanov M, Bulashevskaya A, et al. The TH1 phenotype of follicular helper T cells indicates an IFN- γ -associated immune dysregulation in patients with CD21low common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):730-740.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.041>
12. Strohmeier V, Andrieux G, Unger S, Pascual-Reguant A, Klocperk A, et al. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency-Associated Villous Atrophy and Norovirus Infection. *J Clin Immunol.* 2023;43(2):371-390.
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01379-2>
13. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
14. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:149.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00149>

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; msiziakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Харитоновна Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mari.kharitonova.80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка концепции и дизайна исследования;

М.В. Харитоновна — получение и обработка данных;

И.И. Андреева — анализ данных и написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; msiziakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mari.kharitonova.80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Authors' contribution

L.P. Sizyakina — development of the concept and design of the study;

M.V. Kharitonova — obtaining and analysis of the data;

I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 16.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 19.09.2023