

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616-092:615.015
doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-103-110

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ HIS-PHE-ARG-TRP-PRO-GLY-PRO
НА УРОВЕНЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В УСЛОВИЯХ
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ**

* Анна Леонидовна Ясенявская

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Депрессия, являясь гетерогенным расстройством, представляет собой одну из самых актуальных проблем медицины, что обусловлено ее высокой распространенностью и развитием тяжелых последствий, как медицинского, так и социального характера. В настоящее время существует острая необходимость изучения патофизиологических путей, обуславливающих развитие депрессии, с целью определения мишеней для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. **Цель:** изучить влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии. **Материалы и методы.** Эксперимент был проведен на нелинейных крысах-самцах 6 мес. возраста, в количестве 50 особей. Депрессивноподобное состояние моделировали путем обеспечения постоянного сенсорного контакта у крыс и ежедневных конфронтаций в течение 20 дней, формируя субмиссивный и агрессивный типы поведения. **Результаты.** Установлено, что His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии способствует восстановлению показателей цитокинового профиля, снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и увеличивая уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать стресс-индуцированную депрессию как иммунопосредованное состояние, что определяет необходимость разработки новых терапевтических и профилактических методов с учетом иммунологических этиологических и патогенетических механизмов. Анализ ключевых цитокинов нейроиммунных взаимодействий (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) у животных, подверженных действию стрессогенного фактора, индуцируемого развитие депрессии, под влиянием нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro показал, что один из путей реализации действия данного вещества нейропептидной структуры является восстановление цитокиновой регуляции.

Ключевые слова: стресс, депрессия, нейропептиды, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, интерлейкины.

Для цитирования: Ясенявская А.Л. Влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 103–110. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-103-110.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EFFECT OF THE NEUROPEPTIDE COMPOUND HIS-PHE-ARG-TRP-PRO-GLY-PRO ON
THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CONDITIONS OF
STRESS-INDUCED DEPRESSION**

Anna L. Yasenyavskaya

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

* © Ясенявская А.Л., 2023

Abstract. Depression, being a heterogeneous disorder, is one of the most pressing problems in medicine, due to its high prevalence and the development of severe consequences, both medical and social. Currently, there is an urgent need to study the pathophysiological pathways that determine the development of depression in order to identify targets for the development of innovative multi-targeted drugs. **Objective:** to study the effect of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of stress-induced depression. **Materials and methods.** The experiment was carried out on non-linear male rats 6 months old. age, in the amount of 50 individuals. A depressive-like state was modeled by providing constant sensory contact in rats and daily confrontations for 20 days, forming submissive and aggressive types of behavior. **Results.** It has been established that His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro in conditions of stress-induced depression helps restore the cytokine profile, reducing the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) and increasing the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). **Conclusion.** The results obtained allow us to consider stress-induced depression as an immune-mediated condition, which determines the need to develop new therapeutic and preventive methods taking into account immunological etiological and pathogenetic mechanisms. Analysis of key cytokines of neuroimmune interactions (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) in animals exposed to a stress factor that induces the development of depression under the influence of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro showed that one of the ways to realize the action of this substance with a neuropeptide structure is to restore cytokine regulation.

Keywords: stress, depression, neuropeptides, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, interleukins

For citation: Yasenyavskaya A. L. Effect of the neuropeptide compound His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of stress-induced depression. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 103–110. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-103-110. (In Russ.).

Введение. Депрессия, являясь гетерогенным расстройством, представляет собой одну из самых актуальных проблем медицины, что обусловлено ее высокой распространенностью и развитием тяжелых последствий, как медицинского, так и социального характера. Механизмы развития депрессии связаны с многообразием предрасполагающих факторов и патогенетических процессов, что приводит к отсутствию единой теории развития. На сегодняшний день одним из ведущих патогенетических звеньев развития депрессии рассматриваются нарушения механизмов нейроиммунных взаимодействий [1-8]. При депрессии установлена повышенная активность моноцитарно – макрофагального звена иммунитета, высокий уровень экспрессии провоспалительных генов, что, в свою очередь, способствует дисбалансу цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, которые опосредуют поведенческие и нейрохимические изменения при депрессии, приводя к нарушениям со стороны процессов нейропластичности, нейрогенеза и апоптоза [9, 10].

В настоящее время существует острая необходимость изучения патофизиологических путей, обуславливающих развитие депрессии, с целью определения мишеней для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. Следует отметить существенные научно-обоснованные качественные изменения в подходе поиска и синтеза новых химических соединений, обладающих тропностью по отношению к иммунной системе, а также веществ, которые с той или иной степенью специфичности действуют как индукторы естественных регуляторов иммуногенеза – цитокинов. На данный момент актуальным направлением, в котором за короткий период, около 20 лет, достигнуты значительные успехи, является разработка и изучение иммунотропных лекарственных средств на основе нейропептидов. В настоящий момент определен ряд пептидных соединений, действующих на основные компоненты иммунной системы: гуморальное, клеточного звено иммунитета, фагоцитоз и др. [11-13].

Цель: изучить влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на нелинейных крысах-самцах 6 мес. возраста, в количестве 50 особей, которые были разделены на группы: контроль – интактные животные, получавшие эквивалент воды для инъекций интраперитонеально в течение 20 дней (10 особей), стресс – группа животных с экспериментально созданной моделью депрессивноподобного состояния, получавших также воду для инъекций интраперитонеально в течение 20 дней (20 особей); опытные группы животных, получавшие с 1-го дня созданной модели депрессивноподобного состояния интраперитонеально изучаемое нейропептидное соединение His-

Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в дозе 100 мкг/кг/сут в течение 20 дней, по 20 животных в каждой группе.

Депрессивноподобное состояние моделировали путем обеспечения постоянного сенсорного контакта у крыс в течение 20 дней. С этой целью животные были размещены в клетки по две особи, которые были отделены друг от друга прозрачной перегородкой с отверстиями. Созданные условия давали возможность самцам видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга без физического взаимодействия. Каждый день перегородку снимали для осуществления физического контакта животных в течение 10 минут, в результате чего у них формировался субмиссивный и агрессивный типы поведения.

Содержание животных осуществлялось согласно рекомендациям Директивы N 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей» (Принята в Страсбурге 22.09.2010). Экспериментальные исследования одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 24 ноября 2015 г). Эвтаназия животных проведена методом декапитации с помощью гильотины (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

Соединение His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, состоящее из фрагмента адренкортикотропного гормона и С-концевого трипептида Pro-Gly-Pro, предоставлено Федеральным государственным бюджетным учреждением Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

Оценку изменений уровня цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии проводили посредством определения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Определение интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) проводили с использованием высокочувствительных наборов ELISA Kit for Interleukin 1 Beta (IL1b) («Cloud-Clone Corp.», Китай), ELISA Kit for Interleukin 4 (IL4) («Cloud-Clone Corp.», Китай), ELISA Kit for Interleukin 6 (IL6) («Cloud-Clone Corp.», Китай), ELISA Kit for Interleukin 10 (IL10) («Cloud-Clone Corp.», Китай) согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Статистическую обработку результатов проводили с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Средние показатели были оценены с помощью критерия Манна-Уитни-Уилкоксона после проверки типа распределения данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате определения концентрации цитокинов в сыворотке было установлено, что у животных, подверженных стрессогенному воздействию, приводящему к развитию депрессии, наблюдалось статистически значимое повышение уровня IL-1 β и IL-6 у особей с агрессивным типом поведения на 42% ($p < 0,05$) и 65% ($p < 0,05$), у крыс с субмиссивным типом на 60% ($p < 0,01$) и 87% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с интактными животными (рис. 1, 3).

Уровень IL-1 β , пг/мл

животные с агрессивным типом поведения

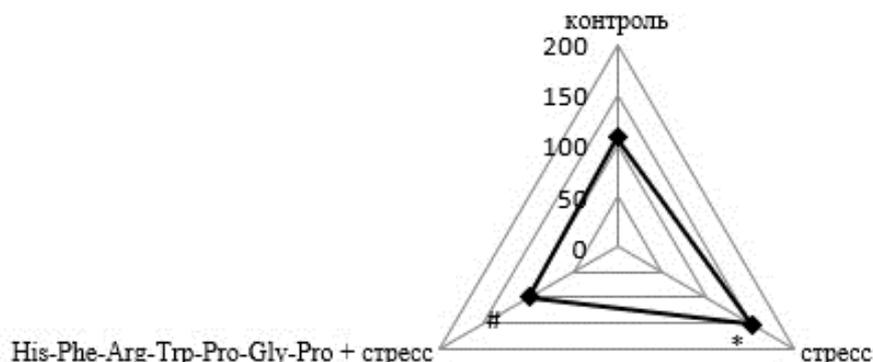




Рис. 1. Влияние нейропептидов на уровень ИЛ-1β в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Fig. 1. Effect of neuropeptides on the level of IL-1β in the blood serum of white rats under conditions of stress-induced depression

*Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «стресс»*
*Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – relative to control; # – $p < 0,05$ – relative to the “stress” group*

Относительно концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 отмечалась тенденция к снижению, как у агрессивных, так и субмиссивных животных, в условиях стресс-индуцированной депрессии: ИЛ-4 – в среднем на 27% ($p < 0,05$); ИЛ-10 – в среднем на 30% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы (рисунок 2, 4).

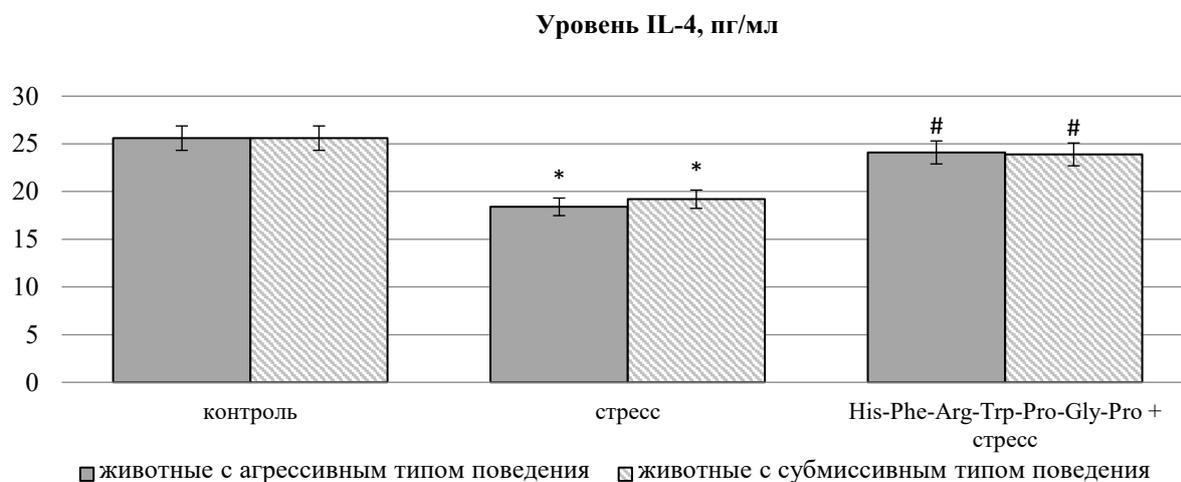


Рис. 2. Влияние нейропептидов на уровень ИЛ-4 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Fig. 2. Effect of neuropeptides on the level of IL-4 in the blood serum of white rats under conditions of stress-induced depression

*Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «стресс»*
*Note: * – $p < 0,05$ – relative to control; # – $p < 0,05$ – relative to the “stress” group*

На фоне внутрибрюшинного введения изучаемого нейропептидного соединений глипролинового ряда в условиях стресс-индуцированной депрессии у животных с агрессивным типом поведения было отмечено снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 в среднем более чем на 35% ($p < 0,05$) по сравнению со стрессированными животными (рис. 1, 3).

У животных с субмиссивным типом поведения также наблюдалось снижение уровня ИЛ-1β и ИЛ-6 в сравнении со стрессированным контролем в среднем более чем на 40% ($p < 0,05$) (рис. 1, 3).

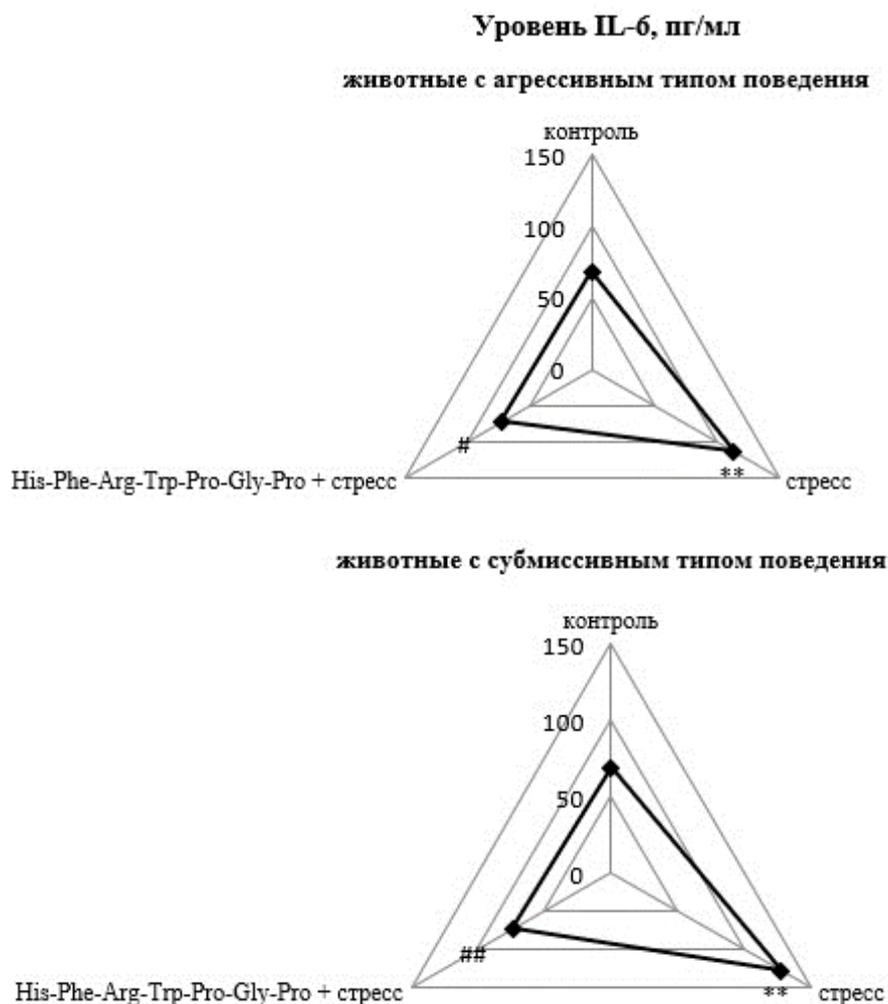


Рис. 3. Влияние нейропептидов на уровень IL-6 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Fig. 3. Effect of neuropeptides on the level of IL-6 in the blood serum of white rats under conditions of stress-induced depression

*Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – относительно группы «стресс»*
*Note: ** – $p < 0,01$ – relative to control; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – relative to the “stress” group*

Относительно показателей уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 при введении His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии отмечалось восстановление практически до контрольных значений данных параметров во всех группах: увеличение уровня IL-4 на 31% ($p < 0,05$) у агрессоров и 25% ($p < 0,05$) у жертв; увеличение уровня IL-10 на 28% ($p < 0,05$) при His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro у агрессоров и на 30% ($p < 0,05$) у жертв по сравнению с группой, подверженных стрессу (рис. 2, 4).

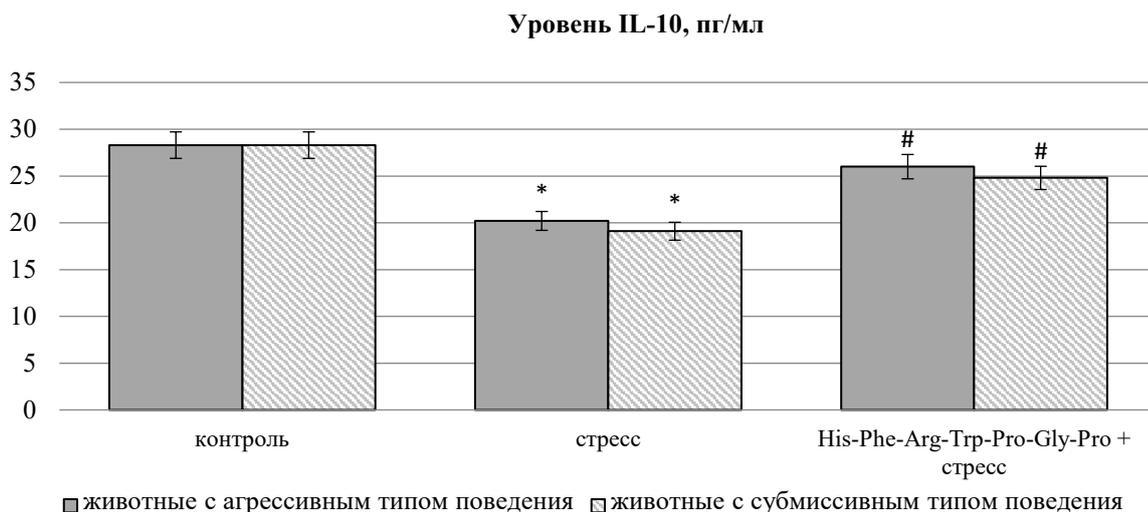


Рис. 4. Влияние нейропептидов на уровень IL-10 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии
Fig. 4. Effect of neuropeptides on the level of IL-10 in blood serum white rats under stress-induced depression

*Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «стресс»*
*Note: * – $p < 0,05$ – relative to control; # – $p < 0,05$ – relative to the “stress” group*

Установлено, что His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии способствует восстановлению показателей цитокинового профиля, снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и увеличивая уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10).

Закключение. Полученные результаты позволяют рассматривать стресс-индуцированную депрессию как иммуноопосредованное состояние, что определяет необходимость разработки новых терапевтических и профилактических методов с учетом иммунологических этиологических и патогенетических механизмов. Анализ ключевых цитокинов нейроиммунных взаимодействий – IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 – у животных, подверженных действию стрессогенного фактора, индуцируемого развитие депрессии, под влиянием нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro показал, что один из путей реализации действия веществ нейропептидной структуры является восстановление цитокиновой регуляции, посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и увеличения уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10).

Раскрытие информации. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The author declares that they have no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Gałecki P., Talarowska M. Inflammatory theory of depression // *Psychiatria Polska*. 2018. Vol. 30, № 52(3). P. 437-447. doi: 10.12740/PP/76863.
2. Gałecki P., Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018. Vol. 3, № 80 (Pt C). P. 267-272. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.023.
3. Волель Б. А., Сорокина О. Ю. Невротическая депрессия: подходы к терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 1 (2). С. 69-74. doi: 10.17116/jnevro20191191269
4. Bekhuis E., Olde Hartman T. C., Boschloo L., Lucassen P. L. A new approach to psychopathology: the example of depression // *Br. J. Gen. Pract.* 2019. Vol.69, № 680. P. 146-147. doi: 10.3399/bjgp19X701717.

5. Ушакова В. М., Морозова А. Ю., Резник А. М., Костюк Г. П., Чехонин В. П. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему // Молекулярная биология. 2020. Т. 54. № 5. С. 725-749.
6. Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В., Мазо Г. Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52, № 1. С. 31-48. doi: 10.31857/S0301179821010033.
7. Sarno E., Moeser A. J., Robison A. J. Neuroimmunology of depression // *Advances in pharmacology*. 2021. Vol. 91. P.259-292. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.004.
8. Галанин И. В., Нарышкин А. Г., Ляскина И. Ю., Скоромец Т. А. Морфометрические и функциональные изменения головного мозга при психических нарушениях и их динамика при медикаментозном лечении // Физиология человека. 2022. Т. 48, № 3. С. 81-89. doi 10.31857/S0131164622020060.
9. Гуменюк Л. Н., Белоус В. В., Блинова Е. В. Современные представления о роли провоспалительных медиаторов в патогенезе депрессии // Таврический журнал психиатрии. 2017. Т. 21, № 4(81). С. 5-10.
10. Hodes G. E., Ménard C., Russo S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // *Neurobiology of stress*. 2016. Vol. 4. P. 15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003
11. Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Нагаев И. Ю., Шаповал И. М., Щербенко В. Э., Руссу Л. И., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 2. С. 171-176.
12. Торховская Т. И., Белова О. В., Зимина И. В., Крючкова А. В., Москвина С. Н., Быстрова О. В., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 6. С. 727–733.
13. Акентьева Н. П., Топунов А. Ф. Роль пептидов в тераностике онкологических заболеваний: монография. Москва : РАН, 2021. 172 с. ISBN 978-5-907366-48-0.

References

1. Gałecki P., Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatria Polska*. 2018; 52(3): 437-447. doi: 10.12740/PP/76863.
2. Gałecki P., Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018; 3 (80): 267-272. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.023.
3. Volel' B. A., Sorokina O. YU. Neurotic depression: approaches to therapy. *ZHurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after. S. S. Korsakova*. 2019;1 (2): 69-74. doi: 10.17116/jnevro20191191269 (In Russ.).
4. Bekhuis E., Olde Hartman T. C., Boschloo L., Lucassen P. L. A new approach to psychopathology: the example of depression. *Br. J. Gen. Pract.* 2019; 69 (680): 146-147. doi: 10.3399/bjgp19X701717.
5. Ushakova V. M., Morozova A. YU., Reznik A. M., Kostyuk G. P., Chkhonin V. P. Molekulyarno-biologicheskie aspekty depressivnykh sostoyanij: sovremennyy vzglyad na problemu. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular biology*. 2020; 54 (5): 725-749 (In Russ.).
6. Dubinina YE. YE., Shchedrina L. V., Mazo G. E. Basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part II. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2021; 52 (1): 31-48. doi: 10.31857/S0301179821010033 (In Russ.).
7. Sarno E., Moeser A. J., Robison A. J. Neuroimmunology of depression. *Advances in pharmacology*. 2021; 91: 259-292. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.004.
8. Galanin I. V., Naryshkin A. G., Lyaskina I. Yu., Skoromets T. A. Morphometric and functional changes in the brain in mental disorders and their dynamics during drug treatment. *Fiziologiya cheloveka = Human physiology*. 2022; 48 (3): 81-89. doi 10.31857/S0131164622020060. (In Russ.).
9. Gumenyuk L. N., Belous V. V., Blinova YE. V. Sovremennyye predstavleniya o roli provospalitel'nykh mediatorov v patogeneze depressii. *Tauride Journal of Psychiatry = Tavricheskij zhurnal psikiatrii*. 2017; 4(81): 5-10. (In Russ.).
10. Hodes G. E., Ménard C., Russo S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiology of stress*. 2016; 4: 15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003
11. Mezentseva M. V., Narovlyanskiy A. N., Nagayev I. Yu., Shapoval I. M., Shcherbenko V. E., Russu L. I., Myasoyedov N. F., Andreyeva L. A. Prospects for the creation of new peptide drugs with anti-infective and immunomodulatory activity. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2011; 1 (2): 171-176 (In Russ.).
12. Torkhovskaya T. I., Belova O. V., Zimina I. V., Kryuchkova A. V., Moskvina S. N., Bystrova O. V., Arion V. YA., Sergiyenko V. I. Neuropeptides, cytokines and thymic peptides as effectors of interaction between the thymus and the neuroendocrine system. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 727–733 (In Russ.).
13. Akent'yeva N. P., Topunov A. F. The role of peptides in theranostics of oncological diseases: monograph. Moscow: RAS, 2021: 172 с. ISBN 978-5-907366-48-0. (In Russ.).

Информация об авторе

А.Л. Ясенявская, кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Information about the author

A.L. Yaseniyavskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate professor, Head of Research Center, Associate professor of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia, e-mail: yasen_9@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.12.2023; одобрена после рецензирования 18.12.2023; принята к публикации 18.12.2023.

The article was submitted 15.12.2023; approved after reviewing 18.12.2023; accepted for publication 18.12.2023.