

Научная статья

УДК 617.721.6-002-06-022-078

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-33-38>

## Клинико-лабораторные исследования в комплексной диагностике и лечении увеитов у детей

О.С. Комаров, В.Б. Захаров, Н.М. Галкина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

### РЕФЕРАТ

Настоящая работа посвящена анализу эффективности новых клинико-лабораторных исследований и перспективой их применения для диагностики и оценки эффективности лечения увеитов у детей. В работе дана оценка исследованию глутатион-редуцирующей системы как фактора уязвимости тканей глаза к воздействию свободных радикалов и продуктов перекисного окисления при воспалении. Проанализирована зависимость клинической картины увеита и частота выявления тканевых антигенов глаза в крови для оценки локализации и стадии патологического процесса, что несомненно будет определять тактику проводимой терапии. Оценка главных показателей активности процессов перекисного окисления при увеитах предлагается проводить по оригинальной методике определения функциональной активности полиморфноядерных

лейкоцитов (ПЯЛ). Было доказано то, что между уровнем активности ПЯЛ, уровнем интенсивности перекисных процессов и офтальмологической картиной увеита есть тесная взаимосвязь. Предложена концепция развития токсико-аллергического увеита, включающая последовательные стадии образования иммунных комплексов, воспаление, увеличение функциональной активности ПЯЛ, их хемотаксис в зону воспаления, инфильтрация через стенки капилляров в ткани глаза, что приводит к лавинообразному росту уровня оксидантов, истощению эндогенных запасов антиоксидантов, повреждению клеточных мембран. Понимание этих процессов служит обоснованием для разработки оптимальных схем лечения увеитов и другой воспалительной офтальмопатологии.

**Ключевые слова:** увеиты, антигены сетчатки, система глутатиона, антиоксиданты, лейкоциты полиморфноядерные, перекисное окисление, активные формы кислорода

**Для цитирования:** Комаров О.С., Захаров В.Б., Галкина Н.М. Клинико-лабораторные исследования в комплексной диагностике и лечении увеитов у детей. Российская детская офтальмология. 2023;2: 33–38. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-33-38>

**Автор, ответственный за переписку:** Олег Самуилович Комаров, [komolsam@mail.ru](mailto:komolsam@mail.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Clinical and laboratory studies in the complex diagnosis and treatment of uveitis in children

O.S. Komarov, V.B. Zakharov, N.M. Galkina

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

This work is devoted to the analysis of the effectiveness of new clinical and laboratory studies and their possible application in treatment of uveitis in children. The paper assesses the study of the glutathione-reducing system as a factor in the vulnerability of eye tissues to the effects of free radicals and peroxidation products during inflammation. The dependence of the clinical picture of uveitis and the frequency of detection of eye tissue antigens in the blood was analyzed to assess the localization and stage of the pathological process, which will undoubtedly determine the tactics of the therapy. Evaluation of the main indicators of the activity of peroxidation processes in uveitis is

proposed to be carried out according to the original method for determining the functional activity of polymorphonuclear leukocytes (PNLs). It was proved that there is a close relationship between the level of PNLs activity, the level of intensity of peroxide processes and the ophthalmic picture of uveitis. Based on the results obtained in the following work, the use of pharmaceutical antioxidants, both traditional and those known drugs in which antioxidant properties were discovered for the first time, was proposed. This paper offers a concept of the development of toxic-allergic uveitis, including successive stages of the formation of immune complexes, inflammation, an increase

in the functional activity of PMNs, their chemotaxis into the inflammation zone, infiltration through the capillary walls in the eye tissue, which leads to an avalanche-like increase in the level of oxidants, depletion of endogenous reserves of antioxidants, damage to cell membranes. Understanding these processes

serves as an explication for developing optimal treatment regimens for uveitis and other inflammatory ophthalmopathy.

**Keywords:** *uveitis, retinal antigens, glutathione system, antioxidants, polymorphonuclear leukocytes, peroxidation, reactive oxygen species*

**For quoting:** Komarov O.S., Zakharov V.B., Galkina N.M. Clinical and laboratory studies in the complex diagnosis and treatment of uveitis in children. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2023;2: 33–38. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-33-38>

**Corresponding author:** Oleg S. Komarov, [komolsam@mail.ru](mailto:komolsam@mail.ru)

Воспалительная патология глаз привлекает пристальное внимание широкого круга специалистов по ряду причин. Воспалительные процессы преобладают в патологии глаз по частоте поражений и многообразию клинических форм, их отличает хроническое и рецидивирующее течение, вовлечение в патологический процесс зрительного нерва и сетчатки, тяжелые исходы, недостаточно эффективная терапия.

Социальная значимость определяется тем, что воспалительные заболевания глаз чаще возникают у лиц молодого возраста и у детей и могут явиться причиной резкого снижения зрения и слепоты. При увеитах частота слепоты составляет 10%, а инвалидизация по зрению достигает 30% [1].

Диагностика и лечение пациентов с воспалительной патологией глаз представляет значительные трудности из-за сходной клинической картины увеитов разной этиологии, особенностей строения и функции сосудистой оболочки, значительных органических изменений, освобождения увеитогенных тканевых антигенов, сложности оценки результатов исследований.

Увеиты часто являются следствием общей патологии (коллагенозов, ревматоидного артрита, токсоплазмоза, туберкулеза). Трудности этиологической диагностики и лечения пациентов с увеитами объясняются также несовершенством или недостаточностью существующих лабораторных методов диагностики и многообразными и не до конца изученными сторонами его патогенеза [2, 3, 4].

Ранее нами было доказано наличие в тканях глаза фермента глутатиондегидроаскорбатоксидоредуктазы. Этот факт объясняет механизм регенерации аскорбиновой кислоты за счет окисления никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) – сопряженной ферментной цепи.

Функциональная роль этого фермента рассматривается в нескольких аспектах вследствие многообразия процессов и клеточных функций, регулируемых его субстратами: глутатионом и аскорбиновой кислотой [5]. Обнаруженный в работе низкий глутатион-редуцирующий потенциал в хрусталике, стекловидном теле, влаге передней камеры и зрительном нерве следует рассматривать как фактор уязви-

мости тканей глаза к воздействиям свободных радикалов и продуктов перекисного окисления, особенно при недостаточности систем антиокислительной защиты [6, 7] (табл. 1).

Эти и изложенные ниже новые экспериментальные и клиничко-лабораторные исследования необходимо учитывать в детской офтальмологической практике, в частности в диагностике и оценке эффективности лечения увеитов. В работах, проведенных авторами настоящей публикации совместно с Т.В. Беликовой и А.А. Терентьевым [8], была обнаружена зависимость между клинической картиной увеита и частотой выявления тех или иных антигенов. Был предложен способ, позволяющий по выходу тканевых антигенов глаза в кровь определять, в какой оболочке глаза преобладает патологический процесс.

В частности, на более ранних стадиях хориоретинитов в основном выявляется антиген сосудистой оболочки, что может свидетельствовать о первичности повреждения именно этой ткани, а уже затем сетчатки. Эти результаты не только позволяют судить о локализации и стадии патологического процесса, но и определять тактику проводимой терапии (табл. 2, 3).

Сегодня не вызывают сомнения факты влияния перекисного и свободнорадикального окисления на повреждение тканей глаза. Однако сетчатка, хрусталик, сосудистая оболочка, роговица и стекловидное тело доступны в основном в экспериментальных исследованиях на животных. В то же время потребность в высокочувствительных и доступных методах оценки главных показателей интенсивности процессов перекисного окисления в клинике чрезвычайно высока.

Дополнительную информацию дает оценка функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) крови и уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) при увеитах. В ранее проведенных экспериментальных исследованиях показано, что одним из главных инициаторов ПОЛ в зоне воспаления могут стать активированные ПЯЛ крови. Нами было показано то, что между уровнем активности ПЯЛ, степенью активации ПОЛ в плазме крови и офтальмологической картиной увеита у кроликов есть тесная взаимосвязь [9, 10] (табл. 4).

Таблица 1

**Характеристика редокс-системы глутатиона в тканях глаза кролика (n=9–10)**

Table 1

**Characteristics of the glutathione redox system in rabbit eye tissues (n=9–10)**

Ткань Tissue	Глутатионредуктаза/ глутатиондегидроаскорбатоксидоредуктаза Glutathionereductase/ Glutathiondehydroascorbateoxidoreductase	Глутатионредуктаза / глутатион: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> пероксидаза Glutathionereductase Glutathion: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> peroxidase	Глутатионредуктаза / глутатиондегидроаскорбатоксидоредуктаза + глутатион: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> пероксидаза Glutathionereductase / Glutathiondehydroascorba teoxidoreductase + Glutathion: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> peroxidase
Цилиарное тело Ciliary body	5,29+ / -0,65	10,94+ / -0,86	4,14+ / -0,30
Хориоидея Choroid	4,96+ / -0,24	2,55+ / -0,16	1,59+ / -0,08
Радушка Iris	4,04+ / -0,40	1,72+ / -0,15	1,25+ / -0,10
Зрительный нерв Optic nerve	1,5+ / -0,09	1,49+ / -0,13	0,81+ / -0,05
Роговица Cornea	5,23+ / -0,23	8,72+ / -0,87	4,81+ / -0,29
Склера Sclera	4,15+ / -0,19	6,49+ / -0,45	2,68+ / -0,17
Стекловидное тело Vitreous body	2,07+ / -0,15	3,34+ / -0,25	0,89+ / -0,06
Водянистая влага Aqueous humor	2,00+ / -0,14	0,73+ / -0,06	0,59+ / -0,04
Хрусталик Lens	1,22+ / -0,13	1,16+ / -0,18	0,68+ / -0,07

Дальнейшее развитие этого направления исследований привело к необходимости проведения следующего этапа: оценке эффективности применения антиоксидантов при увеитах. Исследования, выполненные в эксперименте на животных (41 кролик), дали ожидаемый результат. У кроликов вызывали токсико-аллергический увеит четырехкратной сенсибилизацией лошадиной сывороткой (0,5 мл/кг) и введением разрешающей дозы в переднюю камеру глаза. Развивалась типичная картина увеита. Функциональную активность ПЯЛ измеряли методом хемилюминесценции, которая отражает интенсивность генерации клетками активных форм кислорода. В группе животных, получавших антиоксиданты ионол и пипольфен, наблюдали снижение функциональной активности ПЯЛ крови по сравнению с контрольной группой. Применение антиоксидантов сопровождалось нормализацией содержания продуктов ПЯЛ в плазме крови и увеличением суммарной антиокислительной активности крови.

Проведенные исследования позволяют сделать заключение о целесообразности включения фармацевтических препаратов, обладающих антиокси-

дантной активностью, в схему лечения пациентов с увеитами.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусева М.Р. Особенности течения увеитов у детей. Российская детская офтальмология. 2013;1: 22–26. [Guseva MR. Features of uveitis course in children. Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya. 2013;1: 22–26. (In Russ.)]
2. Архипова М.М., Ванин А.Ф. Патогенетические принципы терапии ишемии сетчатки при некоторой сосудистой патологии глазного дна на основе изучения роли оксида азота. Вестник офтальмологии. 2001;1: 51–53. [Arkhipova MM, Vanin AF. Patogeneticheskie printsipy terapii ishemii setchatki pri nekotoryy sosudistoy patologii glaznogo dna na osnove izucheniya roli oksida azota. The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii. 2001;1: 51–53. (In Russ.)]
3. Бабенкова И.В., Клебанов Г.И., Гусева М.Р., Комаров О.С. Изменение функциональной активности нейтрофилов крови при увеитах у детей. Клинико-лабораторная диагностика. 1992;7-8: 21–25 [Babenkova IV, Klebanov GI, Guseva MR, Komarov OS. Changes in the functional activity of blood neutrophils in uveitis in children. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 1992;7-8: 21–25. (In Russ.)]

Таблица 2

**Результаты РТМЛ и линейно-ракетного ИЭФ с антигенами сетчатки  
у детей с различными клиническими проявлениями увеитов**

Table 2

**Results of LMIR and linear-rocket IEF with retinal antigens in children  
with various clinical manifestations of uveitis**

Клиническая характеристика увеита Clinical characteristic of uveitis	Реакция торможения миграции лейкоцитов Leukocyte migration inhibition reaction				ИЭФ IEF
	Экстракт сетчатки Retinal extract		РАГ / RAG		% повыш. конц. АТ кРАГ % increase conc. AB to RAG
	% тормож. % Deceleration	ИМ MI	% тормож. % Deceleration	ИМ MI	
Односторонний n = 74 Unilateral (n = 74)	34	0,08 + / - 0,04	30	0,09 + / - 0,05	24
Двусторонний (n = 56) Bilateral (n = 56)	43	0,08 + / - 0,05	23	0,09 + / - 0,06	20
Первичный (n = 75) Primary (n = 75)	28	0,09 + / - 0,04	24	1,0 + / - 0,05	20
Рецидивирующий (n = 55) Recurrent (n = 55)	51	0,07 + / - 0,05*	31	0,08 + / - 0,05*	25
Острый (n = 47) Acute (n = 47)	23	0,09 + / - 0,04	19	1,0 + / - 0,04	21
Подострый (n = 83) Subacute (n = 83)	46	0,07 + / - 0,04*	31	0,08 + / - 0,05*	23
Экссудативный (n = 68) Exudative (n = 68)	44	0,07 + / - 0,04*	29	0,09 + / - 0,06	24
Экссудативно-пролиферативный (n = 62) Exudative-proliferative (n = 62)	31	0,09 + / - 0,05	24	0,09 + / - 0,05	21
Гранулематозный (n = 14) Granulomatous (n = 14)	36	0,08 + / - 0,06	29	0,09 + / - 0,07	21
Негранулематозный (n = 116) Non-granulomatous (n = 116)	38	0,08 + / - 0,04	27	0,09 + / - 0,05	22
Здоровые дети (n = 20) Healthy children (n = 20)	5	1,0 + / - 0,05	5	1,1 + / - 0,06	5

Примечание: \* – P < 0,05 по отношению к группе увеитов по одноименному клиническому признаку  
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов, ИЭФ – иммуноэлектрофорез,  
РАГ – ретинальный альфа-глобулин, ИМ – индекс миграции, АТ – антитела

Note: \* – P < 0,05 in relation to the group of uveitis according to the clinical sign of the same name  
LMIR – Leukocyte migration inhibition reaction, IEF – immune electrophoresis, RAG – retinal alpha globulin,  
MI – migration index, AB – antibodies

- Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, по данным регистра детей на генно-инженерной биологической терапии в городе Москве. Русский медицинский журнал. 2017;12: 924–928. [Sevost'yanov VK, Zholobova ES. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, according to the registry of children on genetically engineered biological therapy in Moscow. Russian Medical Journal. 2017;12: 924–928. (In Russ.)]
- Обрубов С.А., Комаров О.С., Слесарева Е.А. и др. Изменения некоторых анатомо-оптических параметров глаза, ультраструктурные особенности склеры и активности глутатиондегидроаскорбатоксидоредуктазы в тканях глаза на экспериментальной модели осевой миопической болезни. Российская детская офтальмология. 2019;4: 54–60 [Obrubov SA, Komarov OS, Slesareva EA, et al. Changes in some anatomical and optical parameters of the eye, ultrastructural features of the sclera and glutathionedehydroascorbateoxidoreductase activity in eye tissues in an experimental model of axial myopic disease. Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya. 2019;4: 54–60. (In Russ.)]

- Абсаликова Д.К., Мальханов И.Б. Клинико-экспериментальное обоснование комбинированной терапии эндогенных увеитов нестероидными противовоспалительными сред-

Таблица 3

**Результаты реакции торможения миграции лейкоцитов и линейно-ракетного иммуноэлектрофореза с антигенами сетчатки у детей с увеитами различной этиологии**

Table 3

**Results of leukocyte migration inhibition reaction and linear-rocket immune electrophoresis with retinal antigens in children with uveitis of various etiologies**

Этиологический фактор Etiological factor	РТМЛ LMIR				ИЭФ IEF
	Экстракт сетчатки retinal extract		РАГ RAG		% повыш. конц. АТ к РАГ % increase conc. AB to RAG
	% тормож. % deceleration	ИМ / MI	% тормож. % deceleration	ИМ MI	
Вирусная инф. (n = 18) / Viral infection (n = 18)	17	1,1+ / -0,06	17	1,0+ / -0,07	11
Бактериальная инф. / Bacterial infection	33	0,08+ / -0,07	20	0,9+ / -0,07	27
Стрепто-стафилококковая (n = 15) Strepto-staphylococcal (n = 15)	45	0,7+ / -0,10*	41	0,8+ / -0,08*	41
Туберкулезная (n = 22) Tuberculosis (n = 22)	69	0,6+ / -0,09*	46	0,7+ / -0,09*	46
Токсоплазмозная (n = 13) Toxoplasmosis (n = 13)					
Ревматоидный (n = 12) Rheumatoid (n = 12)	17	1,0+ / -0,07	17	1,1+ / -0,06	8
Смешанная инфекция (n = 19) Mixed infection (n = 19)	42	0,7+ / -0,09*	32	0,9+ / -0,07	21
Сомнительный (n = 31) Doubtful (n = 31)	39	0,7+ / 0,06*	19	1,0+ / -0,08	10
Здоровые дети (n = 20) Healthy children (n = 20)	5	1,0+ / -0,05	5	1,1+ / -0,06	5

Примечание: \* – P < 0,05 по отношению к группе здоровых детей / РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов, ИЭФ – иммуноэлектрофорез, РАГ – ретиальный альфа-глобулин, ИМ – индекс миграции, АТ – антитела

Note: \* – P < 0.05 in relation to the group of healthy children, LMIR – Leukocyte migration inhibition reaction, IEF – immune electrophoresis, RAG – retinal alpha globulin, MI – migration index, AB – antibodies

- ствами и антиоксидантами. Вестник Оренбургского государственного университета. 2011;14(133): 12–16 [Absalikova DK, Mal'khanov IB. Clinical and experimental substantiation of combined therapy of endogenous uveitis with non-steroidal anti-inflammatory drugs and antioxidants. Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2011;14(133): 12–16. (In Russ.)]
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.В. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука / интерпериодика»; 2001: 343 [Zenkov NK, Lankin VZ, Men'tschikova EV. Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects. Moscow: MAIK "Nauka / interperiodika"; 2001: 343. (In Russ.)]
  8. Беликова Т.В., Терентьев А.А., Кривоносов С.К., Комаров О.С. Некоторые физико-химические свойства специфических антигенов сетчатой оболочки глаза. Иммунология. 1986;3: 91–92 [Belikova TV, Terent'ev AA, Krivonosov SK, Komarov OS. Some physicochemical properties of specific antigens of the retina. Immunologiya. 1986;3: 91–92. (In Russ.)]
  9. Комаров О.С., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. О перспективности определения антиоксидантной активности плазмы крови. Вестник РГМУ. 2005;1(40): 53–57 [Komarov OS, Babenkova IV, Teselkin YuO. On the prospects of determining the antioxidant activity of blood plasma. Bulletin of Russian State Medical University. 2005;1(40): 53–57. (In Russ.)]
  10. Комаров О.С., Беликова Т.В., Зиборов С.М. и др. Особенности антигенного состава роговой оболочки как предпосылки аутоиммунных заболеваний глаза. Медицинская иммунология. 2005;7(2-3): 142–143. [Komarov OS, Belikova TV, Ziborov SM, et al. Features of the antigenic composition of the cornea as a prerequisite for autoimmune eye diseases. 2005;7(2-3): 142–143 (In Russ.)]

Таблица 4

**Интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции полиморфноядерных лейкоцитов крови (в отн. ед.)  
в динамике развития экспериментального токсико-аллергического увеита у кроликов**

Table 4

**Intensity of blood luminol-dependent chemiluminescence of polymorpho nuclear leukocytes (in relative units)  
in the dynamics of development of experimental toxic-allergic uveitis in rabbits**

Группа животных Animal group	Срок определения показателя The term for determining the indicator					
	Исходно Initially	В конце периода сенсibilизации At the end of the sensitization period	3-и сут. увеита 3 day of uveitis	7-е сут. увеита 7 day of uveitis	12-е сут. увеита 12 day of uveitis	20-е сут. увеита 20 day of uveitis
Увеит (n=6) Uveitis (n=6)	72+ / -9	142+ / -10	231+ / -13*	247+ / -9*	191+ / -8*	163+ / -9*
Контроль (n=6) Control (n=6)	74+ / -6	146+ / -11	142+ / -10	115+ / -6	94+ / -6	84+ / -7

Примечание: \* – P < 0,001 по отношению к контролю

Note: \* – P < 0.001 in relation to the control

#### Информация об авторах

**Олег Самуилович Комаров** – д.б.н., профессор, komolsam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1685-8832>

**Владимир Борисович Захаров** – д.п.н., профессор, vb-zakharov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7379-9384>

**Нинель Михайловна Галкина** – к.м.н., преподаватель, galkinaninel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8564-6932>

#### Information about the authors

**Oleg S. Komarov** – Doct. of Sci. (Biol.), Professor, komolsam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1685-8832>

**Vladimir B. Zakharov** – Doct. of Sci. (Ped.), Professor, vb-zakharov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7379-9384>

**Ninel M. Galkina** – PhD (Med.), tutor, galkinaninel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8564-6932>

#### Вклад авторов в работу:

**О.С. Комаров:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.Б. Захаров:** существенный вклад в концепцию работы, редактирование текста.

**Н.М. Галкина:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

#### Authors' contribution:

**O.S. Komarov:** significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

**V.B. Zakharov:** significant contribution to the concept of work, text editing

**N.M. Galkina:** collection, analysis, and processing of material, writing.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**ORCID ID:** О.С. Комаров, 0000-0002-1685-8832

**Funding:** The authorshave not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** Authors confirm that his meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

**ORCID ID:** O.S. Komarov, 0000-0002-1685-8832

Поступила: 23.12.2022.

Переработана: 26.05.2023.

Принята к печати: 27.06.2023.

Originally received: 23.12.2022.

Final revision: 26.05.2023.

Accepted: 27.06.2023.