

Изучение влияния уровня мочевой кислоты на формирование высокого сердечно-сосудистого и очень высокого кардиометаболического рисков среди преподавателей и врачей Волгоградской области

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко ✉, В.В. Федотов, М.Ю. Шапошникова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В настоящее время открытыми остаются вопросы влияния уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови на показатели сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE-2 и кардиометаболического риска (КМР) по шкале CMDS и определения целевых показателей уровня МК. **Материалы и методы.** Выполнено обследование 200 преподавателей и врачей Волгоградской области в возрасте от 40 до 69 лет. Произведены подсчеты ССР и КМР. Проведен ROC-анализ полученных данных. **Результаты.** Выявлены статистически значимые модели: при уровне МК, равном или превышающим 300,5 мкмоль/л, прогнозировался высокий ССР по шкале SCORE-2, а при значении, равном или превышающим 288,5 мкмоль/л, – очень высокий КМР по шкале CMDS. **Выводы.** Установлена роль МК сыворотки крови в качестве дополнительного расчетного фактора ССР и КМР среди преподавателей и врачей Волгоградской области. Целевыми показателями уровня МК в приведенной выборке согласно моделям ССР и КМР являлись <300,5 мкмоль/л и <288,5 мкмоль/л соответственно.

Ключевые слова: мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, кардиометаболический риск, факторы риска

Финансирование. Статья подготовлена за счет средств гранта для молодых исследователей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-100-105>

Exploration the effect of uric acid levels on the formation of high cardiovascular and very high cardiometabolic risks among teachers and doctors of the Volgograd region

M.E. Statsenko, M.V. Derevyanchenko ✉, V.V. Fedotov, M.Y. Shaposhnikova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. To date, the issues of the influence of serum uric acid (UA) levels on cardiovascular risk (CR) on the SCORE-2 scale and cardiometabolic risk (CMR) on the CMDS scale and the selection of targets for UA levels remain open. **Materials and methods:** A survey of 200 teachers and doctors of the Volgograd region aged 40 to 69 years was carried out. Calculations of the CR and CMR were made. The ROC analysis of the obtained data was carried out. **Results:** Statistically significant models were identified: at a level of UA equal to or exceeding 300.5 mmol/l, a high CR on the SCORE-2 scale was predicted, and at a value equal to or exceeding 288.5 mmol/l, a very high CMR on the CMDS scale. **Conclusions:** The role of serum UA as an additional calculation factor of the CR and CMR among teachers and doctors of the Volgograd region has been established. The target values of the UA level in the given sample according to the models of the CR and CMR were <300.5 mmol/l and <288.5 mmol/l, respectively.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular risk, cardiometabolic risk, risk factors

Funding. The article was prepared at the expense of the grant for young researchers from the FSBEI HE VolgSMU Russian Ministry of Health

В настоящее время уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови рассматривают как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Однако при этом в отечественных и зарубежных научных изданиях отсутствуют работы, направленные на изучение связи между уровнем МК и показателями основных прогностических и скринин-

говых шкал по расчету риска развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Такими шкалами являются признанные во всем мире SCORE-2 и CMDS [1, 8].

Необходимо отметить и другую немаловажную проблему, которая возникает при проведении скрининговых мероприятий и ведении пациентов различных групп ССР и КМР, – отсутствие единого мнения касательно

вопроса целевых значений уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови. В Российской Федерации нормальным значением МК считается <360 мкмоль/л для женщин и <420 мкмоль/л для мужчин, в то время как Американская коллегия ревматологов рекомендует считать нормой уровень <360 мкмоль/л, а Британское общество ревматологов <300 мкмоль/л независимо от пола [2, 3, 4]. А согласно резолюции совета экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов 2023 г. целевые показатели уровня МК должны подбираться для каждого пациента индивидуально в зависимости от группы риска [3].

Вопрос изучения влияния уровня МК сыворотки крови на показатели сердечно-сосудистого риска (ССР) и кардиометаболического риска (КМР) является актуальным и нерешенным, а проблема подбора целевых показателей уровня МК требует дополнительного анализа.

Немаловажным аспектом данной работы является выбор группы обследуемых, у которых заведомо прогнозируются повышенные уровни ССР и КМР. В исследованиях, посвященных изучению профессиональных патологий, отмечается, что одними из самых распространенных профессий в России, имеющих высокий риск развития ССЗ, являются врачи и преподаватели вузов и школ [9, 10]. Авторы связывают это с большой эмоциональной нагрузкой, повышенным уровнем стресса на рабочем месте, нерегулярным приемом пищи и другими особенностями данных профессий.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние уровня МК сыворотки крови на формирование высокого ССР по шкале SCORE-2 и очень высокого КМР по шкале CMDS у преподавателей и врачей Волгоградской области, а также установить целевые показатели уровня МК для обследуемой группы пациентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью проведения исследования было обследовано 200 преподавателей и врачей Волгоградской области в возрасте от 40 до 69 лет. Клинико-демографическая характеристика выборки представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, выраженная гиперхолестеринемия, уровень систолического артериального давления >179 мм рт. ст., неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, беременность, атеросклероз и атеросклероз-ассоциированные заболевания, морбидное ожирение, хроническая болезнь почек, стентирование или шунтирование коронарных сосудов, прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на уровень МК.

Каждому обследуемому оценивали клинический статус: жалобы, анамнез жизни и заболеваний, статус курения. Проводили измерение офисного артериального давления (АД) на обеих руках по стандартной методике, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 – анализировали процент содержания в организме висцерального жира. Осуществляли биохимический анализ крови с целью определения уровня МК сыворотки крови и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Согласно резолюции Совета экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов 2023 г. уровень МК сыворотки крови при подсчете ССР и КМР считали повышенным при значениях, превышающих или равных 360 мкмоль/л для обоих полов.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (Me [25%;75%])

Показатель	Группа обследуемых
Количество пациентов, n	200
Мужчины/женщины, %	23/77
Возраст, лет	49,0 [42,0; 57,0]
Курящие, %	5,5
САД «офисное», мм рт. ст.	133 [123; 141]
ДАД «офисное», мм рт. ст.	85 [80; 94]
ЧСС, уд./мин	78 [72; 86]
ИМТ, кг/м ²	26,5 [23,4; 30,7]
Висцеральный жир, у.е.	7,5 [5; 10]
ОТ/ОБ Мужчины	0,9 [0,84; 0,93]
ОТ/ОБ Женщины	0,83 [0,77; 0,89]
Уровень холестерина крови (липопротеины низкой и очень низкой плотности), ммоль/л	4,4 [3,6; 5,7]
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л	282,5 [226,8; 337,0]

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; МК – мочевая кислота.

Уровень ССР рассчитывали при помощи разработанной электронной вычислительной программы (ЭВП) на основе шкалы SCORE-2 (свидетельство о государственной регистрации № 2022665149 от 10.08.2022) [11]. Для подсчета уровня КМР использовали ЭВП на основе шкалы CMDS (свидетельство о государственной регистрации № 2022665741 от 18.08.2022) [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2018, SPSS statistics версии 26. Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Изучаемые параметры соответствовали ненормальному распределению, в работе использованы непараметрические методы статистики. Количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25 и 75 проценти соответственно, качественные показатели – в виде частоты встречаемости (%). Проводили ROC-анализ. В качестве проверяемой переменной во всех моделях взят уровень МК сыворотки крови, в качестве переменной состояния первой модели – ССР по шкале SCORE-2, где положительное актуальное состояние – высокий уровень риска, отрицательное актуальное состояние – низкий и умеренный уровни риска. В качестве переменной состояния второй модели – уровень КМР по шкале CMDS, где положительное актуальное состояние – очень высокий уровень риска, отрицательное актуальное состояние – низкий, умеренный и высокий уровни риска.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Финансирование работы осуществлялось за счет средств гранта для молодых исследователей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Процентное соотношение групп риска по шкалам SCORE-2 и CMDS, выявленное в результате обследования пациентов, представлено на рис. 1 и 2.

В результате проведения ROC-анализа были получены следующие данные: площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ССР по шкале SCORE-2 и уровня МК сыворотки крови,

составила $0,783 \pm 0,036$ с 95%-м доверительным интервалом $0,712-0,854$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$). Пороговое значение МК в точке cut-off равно $300,5$ мкмоль/л, что является нормой уровня МК сыворотки крови в Российской Федерации для обоих полов. При уровне МК, равном или превышающим данное значение, прогнозировался высокий ССР по шкале SCORE-2. Чувствительность и специфичность метода составили 71,9 и 73,5 % соответственно. ROC-кривая представлена на рис. 3.

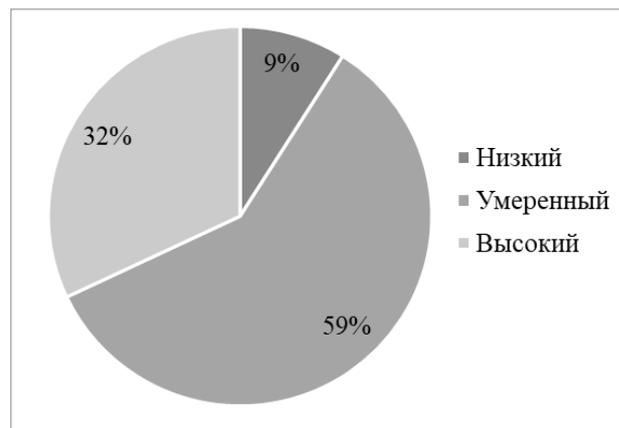


Рис. 1. Группы ССР по шкале SCORE-2 среди пациентов, включенных в исследование

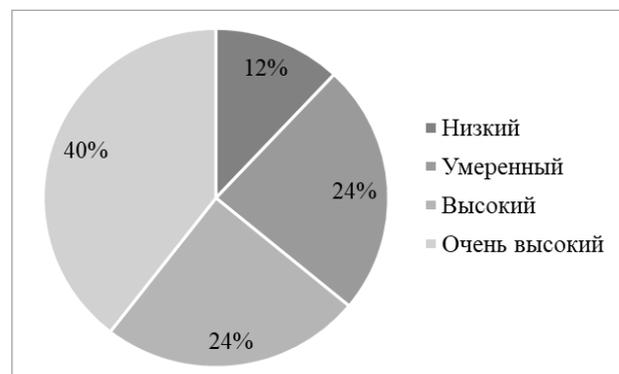


Рис. 2. Группы КМР по шкале CMDS среди пациентов, включенных в исследование

При изучении взаимосвязи прогноза КМР по шкале CMDS и уровня МК сыворотки крови площадь под ROC-кривой составила $0,68 \pm 0,039$ с 95%-м доверительным интервалом $0,603-0,756$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,01$). Пороговое значение МК в точке cut-off равно $288,5$ мкмоль/л. При уровне МК, равном или превышающим данное значение, прогнозировался очень высокий КМР по шкале CMDS. Чувствительность и специфичность метода составили 61,2 и 61,7 % соответственно. ROC-кривая представлена на рис. 4.

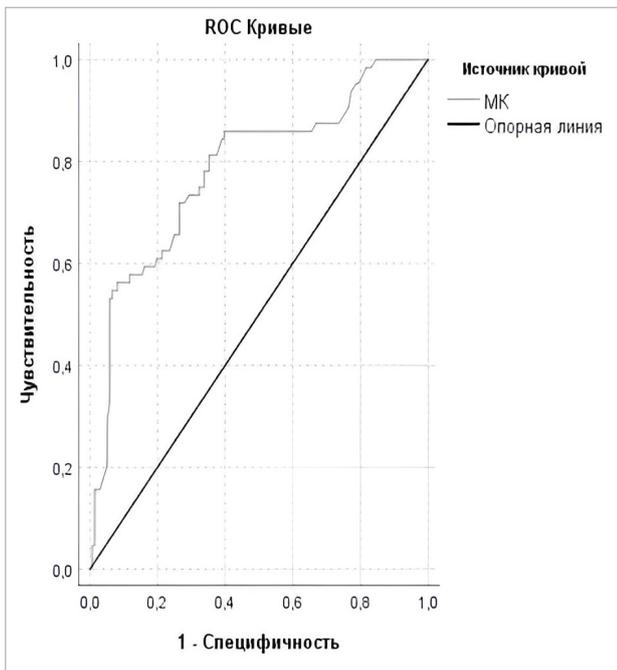


Рис. 3. ROC-кривая взаимосвязи прогноза ССР по шкале SCORE-2 и уровня МК сыворотки крови

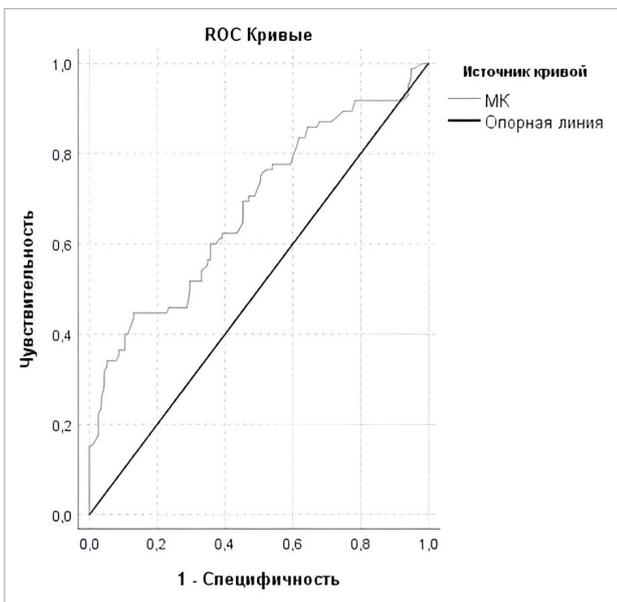


Рис. 4. ROC-кривая взаимосвязи прогноза КМР по шкале CMDS и уровня МК сыворотки крови

В группу пациентов с бессимптомной гиперурикемией (ГУ) из 200 обследуемых вошли 35 человек (17,5 %). Пациенты были разделены согласно уровню ССР и КМР (рис. 5, 6).

Исходя из полученных данных, важно отметить, что при значениях уровня МК ниже пороговых у обследуемых прогнозировался высокий ССР по шкале

SCORE-2 (при значениях, равных или превышающих 300,5 мкмоль/л). При этом пациенты распределялись в группу бессимптомной ГУ лишь при значениях МК 360 мкмоль/л (нижнее пороговое значение) и выше. Таким образом, возникает необходимость установления целевых показателей уровня МК сыворотки крови у группы обследуемых высокого ССР ниже 300,5 мкмоль/л.

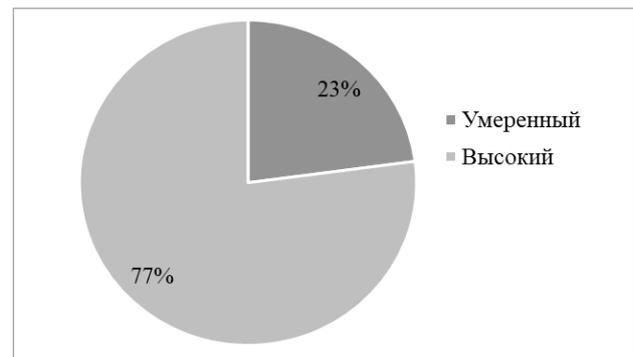


Рис. 5. Группы ССР по шкале SCORE-2 среди пациентов с бессимптомной ГУ

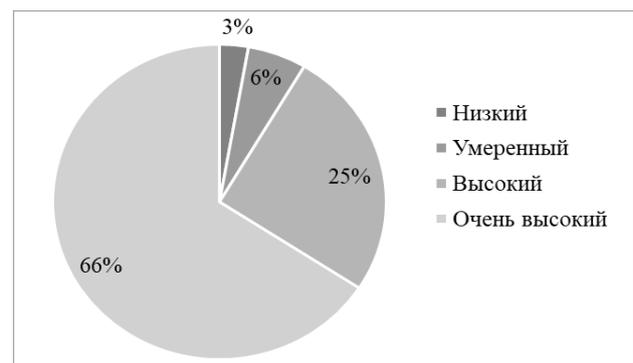


Рис. 6. Группы КМР по шкале CMDS среди пациентов с бессимптомной ГУ. Низкого уровня ССР по шкале SCORE-2 в выборке пациентов с бессимптомной ГУ не обнаружилось

Очень высокий уровень КМР по шкале CMDS прогнозировался при еще более низких значениях – 288,5 мкмоль/л и выше. Этот результат говорит о том, что оптимальные значения уровня МК сыворотки крови должны подбираться для пациентов данной выборки с опорой не только на уровень ССР, но и на наличие коморбидных патологий. Важность такого подхода объясняется мультиполярностью повреждающего действия МК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследования было выявлено, что в обследуемой группе высокий риск по шкале SCORE-2 и очень высокий риск по шкале CMDS прогнозируется при значениях уровня МК 300,5 мкмоль/л

и 288,5 мкмоль/л и выше соответственно. В связи с этим для данной выборки целевыми показателями уровня МК для достижения умеренного ССР будет <300,5 мкмоль/л, а для снижения КМР с очень высокого до высокого уровня и ниже – <288,5 мкмоль/л.

Важно отметить, что среди обследуемых с бессимптомной ГУ встречались пациенты с умеренным и низким уровнями риска, что подтверждает важность подбора индивидуальных целевых значений уровня МК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности разработки новой прогностической шкалы ССЗ с использованием уровня МК сыворотки крови как дополнительного, неразрывно связанного с другими, расчетного фактора сердечно-сосудистого и кардиометаболического рисков.

Ограничения исследования: в задачи анализа не входили оценка функции почек путем расчета скорости клубочковой фильтрации, лабораторное и инструментальное исключение патологий, при которых использование шкал SCORE-2 и CMDS нецелесообразно, подробное изучение принимаемой терапии (за исключением оценки приема препаратов, влияющих на уровень МК). Планируется продолжение работы с учетом указанных ограничений исследования с целью получения более валидных данных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Амиров Н.Б., Наумова А.Я., Фатыхов Р.Г., Амирова Р.Н. Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;1(15):95–106.
2. Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина? *Лечащий врач*. 2021;12:85–89.
3. Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В. Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;4(18):473–479.
4. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease – Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circulation Journal*. 2021;85(2):130–138. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
5. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология*. 2019;3(23):42–48.
6. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Федотов В.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022665149 Российская Федерация. Электронно-вычислительная программа оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP: № 2022664363: заявл. 02.08.2022: опубл. 10.08.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

7. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Федотов В.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022665741 Российская Федерация. Электронно-вычислительная программа оценки антропометрических показателей тела и кардиометаболического риска: № 2022664807: заявл. 10.08.2022: опубл. 19.08.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

8. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;4(22):77–84.

9. Шодиккулова Г.З., Пулатов У.С., Каримов А.Х., Махмусаяв Э.Ж. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии у больных с подагрой и бессимптомной гиперурикемией. *Journal of cardiorespiratory research*. 2023;1(4):29–34.

10. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *Journal of Cardiology*. 2021;78(1):51–57. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.

11. Деревянченко М. В., Федотов В. В., Шапошников М.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE-2 и SCORE2-OP с помощью электронных программных средств как первичная скрининговая методика. *Российский кардиологический журнал*. 2023;S7(28):33.

12. Мишквич И.А., Баймаков Е.А., Юшкова О.И. и др. Влияние нервно-эмоциональной напряженности трудового процесса на организм педагогических и медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;4(61):218–223.

REFERENCES

1. Amirov N.B., Naumova A.Ya., Fatykhov R.G., Amirova R.N. Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;1(15):95–106. (In Russ.).
2. Asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, cardiovascular risk: separate puzzles or a single picture? *Lechaschi Vrach*. 2021;12(24):85–89. (In Russ.).
3. Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V. Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2022;4(18):473–479. (In Russ.).
4. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease – Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circulation Journal*. 2021;85(2):130–138. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
5. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Functional state of the kidneys, rigidity of the main arteries and vascular age in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Nefrologiya = Nephrology*. 2019;3(23):42–48. (In Russ.).

6. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V. et al. Certificate of state registration of a computer program No. 2022665149 Russian Federation. Electronic computing program for assessing the risk of developing cardiovascular diseases according to the SCORE-2 and SCORE-2-OP scales: No. 2022664363: application 02.08.2022; publ. 10.08.2022; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).

7. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Fedotov V.V. et al. Certificate of state registration of a computer program No. 2022665741 Russian Federation. Electronic computing program for assessing anthropometric body parameters and cardiometabolic risk: No. 2022664807: application 08/10/2022: publ. 08/19/2022; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).

8. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. et al. "Hyperuricemia in focus". Resolution of the Council of Experts.

Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2023;4(22):77–84. (In Russ.).

9. Shodikulova G.Z., Pulatov U.S., Karimov A.H., Makhmusaev E.J. Arterial hypertension in patients with podagra and asymptomatic hyperuricemia. *Journal of cardiorespiratory research.* 2023;1(4):29–34. (In Engl.).

10. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *Journal of Cardiology.* 2021;78(1):51–57. doi: 10.1016/j.jcc.2020.12.013.

11. Derevyanchenko M. V., Fedotov V. V., Shaposhnikova M. Y. Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases according to the SCORE-2 and SCORE2-OP scales using electronic software as a primary screening technique. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;S7(28):33. (In Russ.).

12. Mishkich I.A., Baymakov E.A., Yushkova O.I. et al. The influence of the nervous and emotional tension of the labor process on the body of pedagogical and medical workers. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya = Labor medicine and industrial ecology.* 2021;4(61):218–223. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Михаил Евгеньевич Стаценко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru

Мария Владимировна Деревянченко – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉] derevjanchenko@gmail.com

Владислав Владимирович Федотов – студент 5-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; yetiv0@mail.ru

Майя Юрьевна Шапошникова – студентка 5-го курса педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mayya.shaposhnikova@bk.ru

Статья поступила в редакцию 03.11.2023; одобрена после рецензирования 05.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Maria V. Derevyanchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉] derevjanchenko@gmail.com

Vladislav V. Fedotov – 5th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; yetiv0@mail.ru

Maya Yu. Shaposhnikova – 5th year student of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mayya.shaposhnikova@bk.ru

The article was submitted 03.11.2023; approved after reviewing 05.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.