



НГЛТ 1 типа как терапевтическая мишень при сахарном диабете 2 типа. Основы патофизиологии и функциональных возможностей в свете доказательных фактов

Теплова А. С., Иброхимов Х. Х., Эрдынеева А. С., Демидова Т. Ю.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Из многочисленных исследований известно о роли ингибиторов НГЛТ-2 в снижении гликемии, а также о кардио- и нефропротекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Несколько меньше изучен НГЛТ 1 типа, управление и активность которого также может быть ключом к компенсации СД2, хронических заболеваний сердца, почек и других органов и тканей. На данный момент ингибирование НГЛТ-1 у людей может быть достигнуто только применением комбинированных ингибиторов НГЛТ-1/НГЛТ-2. Препараты с селективным ингибированием НГЛТ-1 активно изучаются на животных и в исследованиях *in vitro*. Настоящий обзор посвящен принципам действия НГЛТ-1, влиянию ингибирования НГЛТ-1 на патологические состояния, а также оценке перспективы применения иНГЛТ-1 у людей.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 1 типа, ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа, сахарный диабет 2 типа, канаглифлозин.

Для цитирования: Теплова А. С., Иброхимов Х. Х., Эрдынеева А. С., Демидова Т. Ю. НГЛТ 1 типа как терапевтическая мишень при сахарном диабете 2 типа. Основы патофизиологии и функциональных возможностей в свете доказательных фактов. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 69-73. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-18

The sodium-glucose cotransporter isoform 1 as a target for influence in type 2 diabetes: basic physiology and functional properties in the light of evidence-based facts

Anna S. Teplova, Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov, Ayana S. Erdyneeva, Tatiana Y. Demidova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

From numerous studies, it is known about the role of SGLT-2 inhibitors in reducing glycemia, cardio- and nephroprotection in patients with type 2 diabetes (DM2). SGLT-1 has been studied less, the management and activity of which may also be the key to compensation of type 2 diabetes, chronic diseases of the heart, kidneys and other organs and tissues. At the moment, inhibition of SGLT-1 in humans can only be achieved by using combined inhibitors of SGLT-1/SGLT-2. Drugs with selective inhibition of SGLT-1 are actively studied in animals and *in vitro* studies. This review is devoted to the principles of the action of SGLT-1, the effect of inhibition of SGLT-1 on pathological conditions, and also evaluation of the prospects for the use of SGLT-1 in humans.

Keywords: type 1 sodium-glucose transporter inhibitors, type 2 sodium glucose transporter inhibitors, type 2 diabetes mellitus, canagliflozin

For citation: Anna S. Teplova, Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov, Ayana S. Erdyneeva, Tatiana Y. Demidova. The sodium-glucose cotransporter isoform 1 as a target for influence in type 2 diabetes: basic physiology and functional properties in the light of evidence-based facts. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 69-73. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-18

Введение

Глюкоза является основным источником энергии для большинства клеток и важным субстратом для многих биохимических реакций. Из-за своей полярной природы и больших размеров молекулы

глюкозы не могут преодолеть липидную мембрану клетки путем простой диффузии. Вместо этого поступление молекул глюкозы в клетки осуществляется с помощью большого семейства структурно родственных транспортных белков, известных как

транспортёры глюкозы. В последние годы развитие в области генетики дало возможность широко изучить типы и физиологию различных транспортёров глюкозы, среди которых выделяют два основных типа: натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) и транспортёры глюкозы GLUT, которые включают множество других подклассов. Транспортёры различаются по субстратной специфичности, локализации и механизмами регуляции. В настоящее время они привлекают внимание исследователей как терапевтические мишени при лечении различных заболеваний. Среди семейства НГЛТ наиболее подробно в данный момент изучен представитель 2 типа (НГЛТ-2). Ингибирование данного транспортёра глюкозы позволяет активно управлять снижением гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также активно используется с точки зрения кардио- и нефропротекции. Несколько меньше изучен НГЛТ 1 типа (НГЛТ-1), управление активностью которого также может быть ключом к компенсации СД2, хронических заболеваний сердца, почек и других органов и тканей.

Семейство натрий-глюкозных котранспортеров

Все представители семейства НГЛТ представляют собой белки с массой 60–80 кДа, содержащие 580–718 аминокислот. У человека идентифицировано 6 изоформ НГЛТ (табл. 1) [1], наиболее изученными из которых являются НГЛТ-1 и НГЛТ-2.

Строение и принцип действия натрий-глюкозного котранспортера 1 типа

Белок НГЛТ-1, кодируемый геном SLC5A на хромосоме 22q13.1, состоит из 664 аминокислот. Он включает в себя 14 трансмембранных спиралей, из ко-

торых как COOH-группа, так и NH₂-группа обращены во внеклеточное пространство. НГЛТ-1 является высокоаффинным транспортёром глюкозы и галактозы, тогда как фруктоза данным белком не транспортируется. Два иона натрия через НГЛТ-1 транспортируют одну молекулу глюкозы против градиента концентрации. По имеющимся данным, НГЛТ-1 проявляет транспортную активность посредством многих молекулярных регуляторов, включая протеинкиназы. НГЛТ-1 содержит штаммоспецифические участки регуляции протеинкиназой А (ПКА) и протеинкиназой С (ПКС).

Локализация и регуляция НГЛТ-1

Известно, что основным местом локализации НГЛТ-1 является щётчатая кайма эпителия тонкой кишки, где данный транспортёр регулирует весь натрий-зависимый захват глюкозы. Также НГЛТ-1 присутствуют в гломерулярном аппарате почки, однако в отличие от НГЛТ-2, которые участвуют в транспорте до 90% глюкозы, НГЛТ-1 контролируют лишь транспорт около 3% всей реабсорбируемой глюкозы.

Помимо этого, метод ПЦР позволил выявить экспрессию НГЛТ-1 в таких органах и тканях, как скелетные мышцы, печень, легкие, сердце, трахея, предстательная железа, яички, шейка матки, желудок, брыжеечная жировая ткань, α-клетки поджелудочной железы, толстая кишка и головной мозг. Активно изучается роль НГЛТ-1 в энергетическом обмене сперматозоидов, данные о которой могут стать ключом к управлению фертильностью [2]. Не меньшее внимание в научной литературе уделяется сердечно-сосудистым эффектам НГЛТ-1 (рис. 1) [3].

Регуляция экспрессии НГЛТ-1 осуществляется преимущественно путём активации протеинкиназы А и С (ПКА, ПКС). В исследованиях активация ПКА

Таблица 1
Локализация и функция различных типов НГЛТ [1]

ТИП НГЛТ	Место расположения	Функция
НГЛТ-1	Апикальные мембраны клеток тонкого кишечника Прямые клетки (S3-клетки) проксимального канальца нефрона	Абсорбция глюкозы из кишечного содержимого Реабсорбция оставшейся глюкозы из фильтрата мочи
НГЛТ-2	Проксимальный каналец нефрона (клетки S1 и S2)	Реабсорбция глюкозы плазмы из гломерулярного фильтрата
НГЛТ-3	Кишечник, яички, матка, легкие, мозг, щитовидная железа	Функция сенсора глюкозы для контроля уровня глюкозы в кишечнике и мозге
НГЛТ-4	Кишечник, почки, печень, мозг, легкие, матка, поджелудочная железа	Поглощение и/или реабсорбция маннозы, 1,5-ангидро D-глюцитолы, фруктозы и глюкозы
НГЛТ-5	Корковое вещество почек	Транспорт глюкозы и галактозы
НГЛТ-6	Мозг, почки, кишечник	Предпочтительным субстратом является D-хиро-инозитол

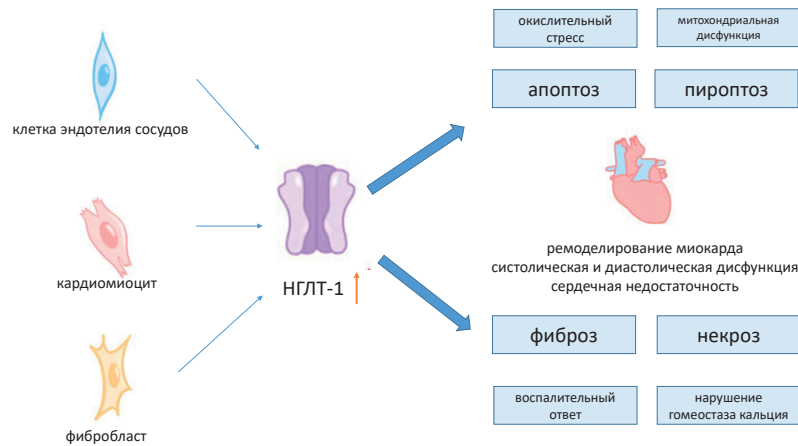


Рисунок 1. Эффекты повышения экспрессии НГЛТ-1 на сердечно-сосудистую систему [3]

привела к увеличению выделения НГЛТ1 в тонкой кишке крыс, а введение ингибитора ПКА Н-89 приводило к ингибированию эффекта НГЛТ-1. ПКС-опосредованное влияние на НГЛТ-1 имеет видовые различия, а сами эффекты носят противоречивый характер, что было предположено в результате того, что активация ПКС снижала транспортную способность НГЛТ-1 у крыс и кроликов, но увеличивала ее у людей [1]. Имеются данные и о том, что активность экспрессии НГЛТ-1 в кишечнике регулируется содержанием углеводов в рационе. Экспрессия НГЛТ-1 увеличивается у мышей, крыс и овец, получавших диету с высоким содержанием сахара и поддерживается при наличии питательных веществ в просвете кишечника человека. Кроме того, активность и экспрессия НГЛТ-1 связаны с суточным ритмом, к примеру, в часы бодрствования экспрессия НГЛТ1 наиболее высока. Также на сегодняшний день известно, что в регуляции активности экспрессии НГЛТ-1 принимает участие лептин. Это предположение послужило следствием результатов исследования, в котором была выявлена положительная корреляция между высоким уровнем лептина и выраженным подавлением экспрессии НГЛТ-1. Введение лептина в организм крыс также было ассоциировано с подавлением экспрессии НГЛТ-1 [4].

Влияние ингибирования НГЛТ-1 на управление патологическими состояниями

Необходимость управления НГЛТ-1 у пациентов с СД2 продиктована возможностью регуляции всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Благодаря уменьшению всасывания глюкозы в проксимальных отделах тонкого кишечника большие количества глюкозы достигают его дистальных отделов. Во-первых, это благоприятно сказывается на метаболизме кишечной микробиоты (КМ), которая использует глюкозу для производства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обладающих рядом благоприятных свойств в отношении снижения гликемии, инсулинорезистентности, массы тела и др. Во-вторых, в дистальных

отделах тонкого кишечника глюкоза воздействует на L-клетки, вызывая синтез инкретиновых гормонов. Таким образом достигается пролонгирование инкретинового эффекта благодаря активации L-клеток не только в проксимальных отделах кишечника, но и по всей его длине (рис. 2). По данным некоторых исследований количество глюкозы, достигающей терминальных отделов кишечника, может достигать 10 г за прием пищи при ингибировании НГЛТ-1. В экспериментах на крысах со смоделированным СД пероральное введение селективного ингибитора НГЛТ-1 способствовало снижению всасывания глюкозы более, чем на 50%. В аналогичном исследовании на крысах с ожирением пероральное назначение иНГЛТ-1 способствовало повышению толерантности к глюкозе и снижению на 50% всасывания глюкозы посредством НГЛТ-1 [5].

Ещё одним эффектом ингибирования НГЛТ-1 в отношении кишечной стенки является протективное действие в отношении энтероцитов. Соединенные плотными контактами энтероциты представляют собой первую линию защиты кишечной стенки от патогенного содержимого просвета, в том числе цитотоксинов и микробных патогенов. Известно, что естественные процессы апоптоза энтероцитов не приводят к нарушению целостности кишечной стенки, однако при воздействии патогенных микроорганизмов, ускоряющих развитие процессов апоптоза, наблюдается тенденция к разрушению плотных контактов между энтероцитами. Воздействие высокой концентрации липополисахаридов (ЛПС) также может привести к повышению проницаемости кишечной стенки. Учитывая роль НГЛТ-1 в регуляции транспорта глюкозы и натрия, а также косвенной регуляции транспорта воды через кишечную стенку, внимания заслуживает потенциальный протективный эффект иНГЛТ-1 в отношении энтероцитов. В исследованиях описан механизм снижения токсичности ЛПС посредством воздействия на НГЛТ-1 и регуляции поглощения энтероцитами глюкозы.

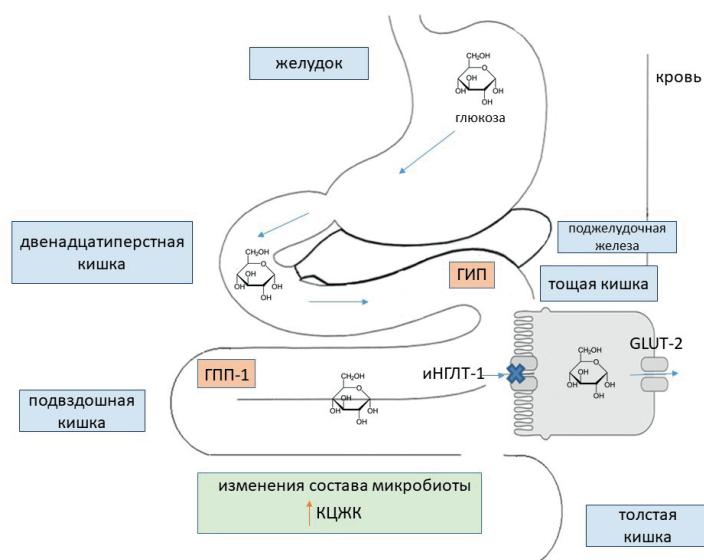


Рисунок 2. Эффекты снижения всасывания глюкозы в кишечнике при ингибировании НГЛТ-1 [6]

Не меньший интерес в отношении регуляции метаболических процессов вызывает влияние НГЛТ-1 на α -клетки поджелудочной железы и, соответственно, управление уровнем глюкагона. В исследовании Suga и соавт. на мышах было выявлено, что при использовании дапаглифлозина наблюдалось повышение уровня глюкагона, однако применение канаглифлозина с повышением глюкагона ассоциировано не было. Исследователи объяснили данный эффект тем, что в первом случае повышение уровня глюкагона является реакцией α -клеток поджелудочной железы на снижение уровня глюкозы, в то время как ингибирование канаглифлозином НГЛТ-1 в клетках поджелудочной железы приводило к изменениям в транспорте глюкозы в α -клетки, несмотря на аналогичное снижение уровня глюкозы крови. Учитывая наличие НГЛТ-1 в α -клетках не только мышей, но и человека, исследователи пришли к выводу, что использование иНГЛТ-1 является ключом к управлению гиперглюкагонемией как звеном патогенеза нарушений углеводного обмена [7].

Потенциальное влияние ингибирования НГЛТ-1 на сердечно-сосудистые заболевания может заключаться в снижении выраженности окислительного стресса, воспаления, пироптоза клеток, фиброза миокарда и апоптоза кардиомиоцитов [3]. Протективный эффект ингибирования НГЛТ-1 был отмечен также и в отношении сосудов. Известно, что повышение уровня ангиотензина II при артериальной гипертензии провоцирует повышение экспрессии НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в эндотелиоцитах сосудов, что приводит к повышению интенсивности окислительного стресса, старения и дисфункции эндотелиоцитов. Ингибирование данных транспортеров было ассоциировано с уменьшением выраженности данных проявлений в эндотелиоцитах, несмотря на наличие артериальной гипертензии [8].

В отношении почек эффект ингибирования НГЛТ-1 обсуждается преимущественно как адди-

тивный к ингибированию НГЛТ-2. Несмотря на то, что НГЛТ-1 представлен в почках в незначительном количестве, в ситуации, когда у пациента гипергликемия или при использовании иНГЛТ-2, активность НГЛТ-1 в дистальных канальцах достигает возможного максимума [9].

В исследовании Ishida и соавт. доказали, что, в то время как у мышей, у которых с помощью хирургических манипуляций была вызвана гипоперфузия головного мозга, значительно снижались когнитивные функции, а также отмечалась гибель нейронов гиппокампа. Это сопровождалось повышением уровня НГЛТ-1, IL-1 β и ФНО- α . При этом у мышей, у которых была искусственно подавлена экспрессия НГЛТ-1, не наблюдалось выявленных отклонений, что позволило предположить существенную роль НГЛТ-1 в развитии когнитивного снижения [10]. Учитывая потенциальные преимущества ингибирования НГЛТ-1, активно проводятся исследования препаратов, направленных именно на этот тип НГЛТ. В частности, в исследовании Ishida и соавт. изучалось влияние селективного иНГЛТ-1 мизаглифлозина на когнитивную функцию мышей, снижение которой было ассоциировано с микрососудистым поражением. В данном исследовании микрососудистые нарушения были смоделированы хирургическим путём, после чего в группе вмешательства в течение 30–42 дней осуществлялось подкожное введение мизаглифлозина. В результате было зарегистрировано улучшение не только мозгового кровотока, но ещё и когнитивных функций, оценённых с помощью тестов на координацию и логику для мышей [11].

Перспективы применения иНГЛТ-1 у людей

На момент написания статьи зарегистрированных селективных иНГЛТ-1 не существует. Использование препаратов, изолированно ингибирующих НГЛТ-1 в данный момент активно изучается на животных

и в исследованиях *in vitro*. Ингибирование НГЛТ-1 у людей может в данный момент быть достигнуто только путём применения комбинированных ингибиторов НГЛТ-1/НГЛТ-2. Наиболее ярким примером таких препаратов в РФ является канаглифлозин. Говоря о сахароснижающем эффекте данного препарата, невозможно не упомянуть зависимость его выраженности от дозировки препарата, чего не наблюдается у иНГЛТ-2. Ингибирование НГЛТ-1 позволяет корректировать гипогликемический эффект препарата путём титрации дозировки. Канаглифлозин широко применяется в качестве комбинированной терапии у пациентов с СД2, улучшая сердечно-сосудистые и почечные прогнозы как у пациентов с уже имеющимися заболеваниями, так и у тех, кто имеет факторы риска из развития [11]. Ещё одним комбинированным ингибиторами НГЛТ-1/НГЛТ-2 является препарат сотаглифлозин, продемонстрировавший высокий профиль эффективности и безопасности в ряде масштабных клинических исследований [13].

Заключение

Таким образом, НГЛТ-1 локализуется в большом количестве тканей и органов. Имеются доказательства ассоциации повышения экспрессии НГЛТ-1 с рядом патологических процессов. С этой точки зрения управление экспрессией и активностью НГЛТ-1 может рассматриваться как дополнительный механизм коррекции большого количества патологических состояний. Однако, несмотря на то, что широкий спектр преимуществ ингибирования НГЛТ-1 подтвержден научными исследованиями, вопрос создания препаратов, селективно ингибирующих НГЛТ-1 требует активного обсуждения и дальнейшего изучения. Тем не менее, возможности дополнительного ингибирования НГЛТ-1 путём использования ингибиторов НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в настоящее время активно используются и повсеместно демонстрируют высокую эффективность в отношении как метаболических нарушений, так и ряда других заболеваний.

Литература/References

- Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. *J Diabetes Investig*. 2020 Jul; 11(4):770–782. <https://doi.org/10.1111/jdi.13255>.
- Numata S, McDermott JP, Sanchez G, Mitra A, Blanco G. The sodium-glucose cotransporter isoform 1 (SGLT-1) is important for sperm energetics, motility, and fertility. *Biol Reprod*. 2022 Jun 13;106(6):1206–1217. <https://doi.org/10.1093/biolre/iuac052>.
- Zhao M, Li N, Zhou H. SGLT1: A Potential Drug Target for Cardiovascular Disease. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jul 6;17:2011–2023. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S418321>.
- Dominguez Rieg J.D., Chirasani V., Koepsell H., et al. Regulation of intestinal SGLT1 by catestatin in hyperleptinemic type 2 diabetic mice. *FASEB J*. 2015;29:A970.9. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.129>.
- Lehmann, A., & Hornby, P. J. (2016). Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 310(11), G887–G898. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2016>.
- Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, Pontecorvi A, Giaccari A. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Feb 28;18(1):20. doi: 10.1186/s12933-019-0828-y.
- Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, Kitamura T. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab*. 2019 Jan;19:1–12. doi: 10.1016/j.molmet.2018.10.009 <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.10.009>.
- Bruckert C, Matsushita K, Mroueh A, et al. Empagliflozin prevents angiotensin II-induced hypertension related micro and macrovascular endothelial cell activation and diastolic dysfunction in rats despite persistent hypertension: role of endothelial SGLT1 and 2. *Vascul Pharmacol*. 2022;146:107095. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107095>.
- Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2079–2086. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4654-7>.
- Ishida N, Saito M, Sato S, Koepsell H, Taira E, Hirose M. SGLT1 participates in the development of vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. *Neurosci Lett*. 2020;727:134929 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134929>.
- Ishida, N., Saito, M., Sato, S., Tezuka, Y., Sanbe, A., Taira, E., ... & Hirose, M. (2021). Mizagliflozin, a selective sglt1 inhibitor, improves vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9(5). <https://doi.org/10.1002/prp2.869>.
- Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Валева Ф.В., Галстян Г.Р., et al. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):479–486. <https://doi.org/10.14341/DM12848>.
- Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2030183>.

Отношения и деятельность: нет.

*Теплова А. С., ассистент кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>; e-mail: anna_kochina@mail.ru, Иброхимов Х. Х.-угли, клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-5028>; e-mail: khudoyberdi.ibrokhimov@mail.ru, Эрдыеева Аяна Станиславовна, клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5242-2181> e-mail: ayana0599@mail.ru Демидова Т. Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600–9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
*Автор, ответственный за контакт: anna_kochina@mail.ru

Рукопись получена 11.09.2023 Рецензия получена 27.11.2023 Принята к публикации 12.12.2023

Relationships and Activities: none.

*Anna S. Teplova – Assistant, Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>,

Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov – resident, Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-5028>,

Ayana S. Erdynneeva – resident, Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5242-2181>,

Tatiana Y. Demidova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Endocrinology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov” of the Ministry of Health of Russia; address: Russia, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600–9796.

*Corresponding author: anna_kochina@mail.ru

Received: 11.09.2023 Revision Received: 27.11.2023 Accepted: 12.12.2023