



70 лет применения метформина. Успехи и достижения

Теплова А.С., Богачева Т.Л., Тимофеева А.Е., Стегачева Д.С.

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

Первые упоминания о метформине появились около 100 лет назад. С того момента эволюция мнений о метформине претерпела значительные изменения. В последние десятилетия активного использования данного препарата открылся широкий спектр положительных свойств метформина как в отношении метаболического здоровья, так и касательно совершенно неожиданных аспектов длительности и качества жизни. Данный обзор сфокусирован на актуальных свойствах метформина и перспективах повышения популярности данного препарата среди пациентов и медицинских специалистов с точки зрения потенциальной пользы для здоровья населения.

Ключевые слова: метформин, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты.

Для цитирования: Теплова А.С., Богачева Т.Л., Тимофеева А.Е., Стегачева Д.С. 70 лет применения метформина. Успехи и достижения. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 2(5): 62–65. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-19



70 years of metformin use. Success and achievements

Teplova A.S., Bogacheva T.L., Timofeeva A.E., Stegacheva D.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The first mention of metformin appeared about 100 years ago. Since then, the evolution of opinions about metformin has undergone significant changes. In recent decades, the active use of this drug has revealed a wide range of positive properties of metformin both in relation to metabolic health and completely unexpected aspects of longevity and quality of life. This review focuses on the current properties of metformin and the prospects for increasing the popularity of this drug among patients and medical professionals in terms of potential public health benefits.

Keywords: metformin, insulin resistance, disorders of carbohydrate metabolism, type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic drugs.

For citation: Teplova A.S., Bogacheva T.L., Timofeeva A.E., Stegacheva D.S. 70 years of metformin use. Success and achievements. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 2(5): 62–65. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-19

Введение

Сахароснижающие свойства метформина были обнаружены еще в начале прошлого века, при этом история открытия данного препарата и его эффектов в отношении снижения гликемии представляет особый интерес. На протяжении последующих лет появлялись различные позиции в отношении применения метформина, однако с конца 1950-х годов он прочно закрепился в лечебной практике в качестве эффективного и безопасного сахароснижающего препарата [1]. Высокая гипогликемическая эффективность позволяет рассматривать метформин в качестве надежного элемента терапии СД2. В то же время низкий риск гипогликемии, отсутствие большого количества нежелательных явлений позволяют назначать метформин широкому кругу пациентов. Наконец, таблетированная форма и приемлемая для большинства населения стоимость делают данный препарат широко доступным. Совокупность всех перечисленных качеств, наряду с патогенетической направленностью на инсулинорезистентность и широким спектром плей-

отропных эффектов, позволяют называть метформин «золотым стандартом» терапии СД2 и рекомендовать его всем пациентам в составе комбинированной терапии.

Помимо СД2, метформин активно применяется у пациентов с предиабетом. В соответствии с алгоритмами специализированной помощи больным с СД2, наряду с модификацией образа жизни в виде коррекции питания и увеличения физической активности, метформин является единственным разрешенным для применения сахароснижающим препаратом, своевременное назначение которого позволяет минимизировать риски развития осложнений и пролонгировать стадию начальных нарушений углеводного обмена, отсрочив наступление СД2 [2].

Одним из наиболее популярных направлений исследования свойств метформина в настоящее время является его применение у пациенток с СПКЯ. В РФ может иметь место только назначение метформина off-label, однако появляется все больше данных о повышении шансов наступления беременности, уменьшения

проявлений гиперандрогении, нормализации менструального цикла и других проявлениях положительной динамики СПКЯ у пациенток, получающих метформин. Помимо СПКЯ, еще одним аспектом применения метформина в контексте репродуктивного здоровья является его использование во время беременности. В США и ряде стран Европы использование метформина в качестве терапии нарушений углеводного обмена у беременных пациенток официально разрешено [3–5]. Имеются убедительные данные о прохождении лишь незначительных концентраций препарата через гематоплацентарный барьер и минимальный риск для будущего ребенка [6]. Однако в настоящее время исследования на популяции беременных пациенток еще продолжаются.

Не менее актуальным предметом обсуждения в отношении метформина является его широкий спектр плеiotропных свойств. Кардиопротекция, нефропротекция, онкопротекция, улучшение течения полинейропатии, метаболически ассоциированной жировой болезни печени — лишь немногие из положительных свойств, присваиваемых метформину.

Тем не менее, присутствует ряд предубеждений о том, что метформин как традиционный препарат отходит на второй план, уступая инновационным сахароснижающим препаратам. Однако, несмотря на длительную историю применения метформина, сложно назвать какие-либо из других сахароснижающих препаратов равными ему по эффективности, безопасности и количеству плеiotропных эффектов.

Механизм сахароснижающего действия метформина

Известно, что в основе сахароснижающего эффекта метформина лежит влияние на инсулинзависимые ткани: уменьшение инсулинорезистентности в мышечной и жировой ткани, а также снижение синтеза глюкозы в печени. Актуальные исследования свидетельствуют о том, что наибольшая роль среди данных процессов отводится происходящим в печени. Также на передний план выходят модификация кишечной микробиоты (КМ) и другие кишечные эффекты метформина [7]. Известно, что использование метформина приводит к снижению абсорбции глюкозы в проксимальных отделах тонкого кишечника, что, вероятнее всего, ассоциировано с повышением утилизации глюкозы энтероцитами и повышением продукции лактата из-за анаэробного метаболизма. Механизмы, лежащие в основе данных процессов, до сих пор дискуссионны. Существует предположение, что важная роль отводится перераспределению транспортеров GLUT-2 на апикальной мембране энтероцитов и повышению экспрессии кишечных НГЛТ-2 [8]. Известны эффекты метформина в отношении повышения уровня ГПП-1, хотя механизмы данных изменений не изучены. Предположение о том, что метформин каким-либо образом влияет на дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), в литературе описывается как маловероятное, несмотря на то, что несколько исследований на мышах и небольшое количество клинических исследований *in vivo* выявили сни-

жение активности ДПП-4 при приеме метформина [9,10]. Наиболее очевидным является предположение о прямом стимулирующем влиянии метформина на L-клетки кишечника, повышающем синтез ГПП-1 [11,12]. Также предполагается не прямое влияние метформина на повышение продукции ГПП-1 посредством повышения концентрации желчных кислот в просвете кишечника и активации особых TGR5 рецепторов желчных кислот, располагающихся на L-клетках [13].

Влияние на кишечную микробиоту

Механизмы влияния метформина на КМ до сих пор малоизучены, кроме того, отсутствуют однозначные данные о характере изменения состава и метаболической активности метформина под влиянием КМ. Тем не менее, в связи с расширением возможностей и появлением новых методик исследования КМ, в направлении изучения влияния метформина на состав и метаболическую функцию КМ проводится все больше клинических исследований. Так, например, количество публикаций, посвященных взаимодействиям метформина и КМ, за 10 лет с 2012 года по 2022 увеличилось на 140% [14]. В метаанализе Petakh и соавт. приводятся противоречивые данные об изменении биоразнообразия КМ: у здоровых пациентов наблюдалось снижение общего биоразнообразия, у пациентов с ожирением не отмечалось изменений, а у пациентов с впервые выявленным СД2 было выявлено повышение биоразнообразия КМ [15]. Также приводятся данные об изменении у пациентов, получающих метформин, состава КМ за счет повышения уровня *Akkermansia muciniphila*, участвующих в деградации муцина, а также бактерий-продуцентов основных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), представляющих собой метаболиты КМ, выполняющие роль посредников между составом КМ и метаболическим здоровьем [16]. Не менее важно понимание влияния метформина на степень бактериальной эндотоксинемии [17].

Метформин и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

СД2 является фактором риска развития у пациента метаболически ассоциированной алкогольной болезни печени (МАЗБП). Наряду с СД2 к факторам риска также можно отнести ожирение и дислипидемию, вносящие равноценный негативный вклад в развитие и течение данной патологии. В свою очередь, течение МАЗБП также может негативно сказываться на СД2: нарушение процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, происходящих в печени, является одним из патогенетических звеньев СД2. Таким образом, взаимовлияние данных заболеваний представляет собой замкнутый круг. Помимо того, что метформин является приоритетным препаратом для назначения пациентам по поводу СД2, все большее количество данных свидетельствует об успешности терапии метформином в отношении улучшения течения МАЗБП. Таким образом, один препарат вносит существенный вклад в решение обеих проблем, усугубляющих друг друга.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что при менение метформина может быть ассоциировано с снижением аккумуляции липидов и синтеза жирных кислот *de novo* [18]. Механизмом, лежащим в основе данного наблюдения, предположительно является ингибирование фосфорилирования ацетил-коА-карбоксилазы благодаря АМРК, а также влияние метформина на повышение чувствительности лептиновых рецепторов, что в свою очередь способствует снижению синтеза жирных кислот в печени и активирует их бета-окисление [19]. В литературе также подробно описываются молекулярные механизмы влияния метформина на уменьшение окислительного стресса и воспаления в печени [20]. Помимо этого, течение МАЖБП при использовании метформина улучшается вследствие его прямого воздействия на деградацию внутриклеточных липидов посредством активации процессов аутофагии [20]. Влияние метформина на МАЖБП активно изучается как в качестве монотерапии, так и в комбинации и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [21]. Однако в настоящее время спектр исследований в основном представлен преклиническими исследованиями на животных или *in vitro*. Трудность выполнения клинических исследований связана с особенностями диагностики МАЖБП. Высокая вероятность осложнений биопсии печени делает невозможной морфологическую оценку течения заболевания, а диагностика с использованием неинвазивных методов не вносит достаточно ясности в понимание динамики течения заболевания. Тем не менее, имеющиеся в данный момент знания о патогенезе и особенностях течения МАЖБП у пациентов с СД2 позволяют рассматривать метформин как средство, потенциально улучшающее течение обеих патологий.

Использование в терапии заболеваний репродуктивной системы

К достижениям в области применения метформина можно отнести расширение показаний к его применению в вопросах, касающихся репродуктивного здоровья и беременности. В ряде стран метформин активно используется для лечения на протяжении всей беременности. В частности, специалисты Американской диабетологической ассоциации предлагают использовать метформин как препарат второй линии во время беременности, в то время как предпочтительное значение отдается инсулину [3]. Специалисты Канадской диабетологической ассоциации говорят об использовании метформина как альтернативы инсулину, но только у пациенток с ГСД [4]. Научные общества медицинских специалистов Италии подчеркивают возможность применения метформина во время беременности в дополнение к инсулинотерапии с целью уменьшения дозировки инсулина и коррекции массы тела у пациенток с ожирением [5]. В Алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом в настоящий момент отсутствует упоминание о допустимости применения метформина во время беременности [2].

В прегравидарной подготовке метформин назначается женщинам по поводу имеющихся нарушений угле-

водного обмена с целью поддержания нормогликемии, снижения массы тела, повышения чувствительности к инсулину, снижения гиперинсулинемии и реализации большого количества других плеiotропных эффектов. Несмотря на то, что назначение метформина при СПКЯ без имеющихся нарушений углеводного обмена с целью снижения инсулинорезистентности, массы тела и улучшения метаболических показателей — это *off-label*, существует потенциальный механизм восстановления овуляции и повышения шансов наступления беременности на фоне его приема.

Особый интерес представляет применение метформина во время беременности у пациенток с СПКЯ. Считается, что метформин может оказывать влияние на развитие плода, даже если он принимался только в рамках прегравидарной подготовки, благодаря его длительному действию в организме после успешной овуляции у женщин с СПКЯ, и способствовать поддержанию метаболического контроля у женщин с предшествующим беременностью СД или лечению ГСД. Ряд исследований продемонстрировали, что у беременных с СПКЯ лечение метформином с конца первого триместра до родов может снизить риск позднего самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов, но не предотвращает развитие ГСД [22].

Метформин и старение

Старение является процессом, которого невозможно избежать, однако его наступление можно несколько отсрочить, благодаря ведению здорового образа жизни, коррекции имеющейся патологии и использованию современных технологий. Как выясняется в последние годы, одной из подобных технологий является применение метформина, а именно его клеточные эффекты. Механизмы, с помощью которых метформин влияет на процесс старения, частично зависят от регуляции метаболизма глюкозы. Ингибируя митохондриальный комплекс I, метформин снижает эндогенную выработку активных форм кислорода (АФК) и, следовательно, уменьшает повреждение ДНК. Активируя аденозинмонофосфат активированную протеинкиназу (АМРК), метформин способен ослаблять клеточное воспаление. Метформин также приводит к снижению уровня инсулина и подавляет передачу сигналов IGF-1 и mTOR, все это вместе приводит к подавлению воспаления и аутофагии, что благоприятно сказывается на противодействии процессу старения [23].

Помимо этого, метформин улучшает течение возраст-ассоциированных заболеваний: уменьшает симптомы депрессии [24], улучшает когнитивные функции, в том числе у пациентов с болезнью Альцгеймера [25], а также в целом повышает качество жизни пожилых пациентов [26].

Учитывая все вышесказанное, метформин может быть перспективным препаратом в борьбе со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями как у пациентов с СД2, так и у пациентов без нарушений углеводного обмена [27].

Заключение

Длительная история применения метформина в качестве эффективного и безопасного сахароснижающего препарата по праву позволяет называть его «золотым стандартом» лечения СД2. Патогенетическая направленность на инсулинорезистентность в мышечной и жировой ткани, регуляцию процессов синтеза глюкозы в печени выделяет метформин среди других сахароснижающих

препаратов, а регулярно пополняющийся список побочных свойств уравнивает его популярность с инновационными сахароснижающими препаратами. Спектр показаний к применению метформина в настоящее время продолжает расширяться. Вероятно, в обозримом будущем повысится частота его использования не только в аспектах углеводного обмена, но и по поводу целого ряда других заболеваний.

Литература/References

1. Юбилей МЕТФОРМИНА: 2007 год – 50 лет применения. Сахарный диабет. 2007; 10(4):71–71. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5872>
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н., Безлепкина О. Б. et al. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 15 Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; 45:232–43. doi: 10.2337/dc22-S015
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, D. S. Feig, H. Berger, L. Donovan, A. Godbout, T. Kader, E. Keely et al. Diabetes and pregnancy. Can. J. Diabetes 42, 255–82 (2018). 10.1016/j.cjcd.2017.10.038
5. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: metformin use in pregnancy. Acta Diabetol. 2023; 60:1421–37. doi: 10.1007/S00592-023-02137-5/TABLES/15
6. Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? EBioMedicine. 2018 Sep;35:394–404. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.047
7. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. Endocr Rev. 2021 Jan 28;42(1):77–96. doi: 10.1210/edrv/bnaa023
8. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019 Oct;15(10):569–589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2
9. Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg SV, Avogaro A. The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients. Diabetes Obes Metab. 2012;14:518–522. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01550.x
10. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese non-diabetic subjects. Diabetes Care. 2001;24:489–494. doi: 10.2337/diacare.24.3.489
11. Yi F, Sun J, Lim GE, Fantus IG, Brubaker PL, Jin T. Cross talk between the insulin and Wnt signaling pathways: evidence from intestinal endocrine L cells. Endocrinology. 2008; 149:2341–2351. doi: 10.1210/en.2007-1142
12. Huang Y, Lou X, Jiang C, Ji X, Tao X, Sun J, Bao Z. Gut microbiota is correlated with gastrointestinal adverse events of metformin in patients with type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Nov 17; 13:1044030. doi: 10.3389/fendo.2022.1044030
13. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016 Mar;59(3):426–35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
14. Shu Y, Li W, Hu Q, Xiong D. Bibliometrics and visual analysis of metformin and gut microbiota from 2012 to 2022: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2023 Dec 15;102(50):e36478. doi: 10.1097/MD.00000000000036478
15. Pavlo Petakh, Kamyshna I, Kamyshnyi A. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review. Mol Metab. 2023 Nov;77:101805. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101805
16. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. Hormones (Athens). 2019 Jun;18(2):141–144. doi: 10.1007/s42000-019-00093-w
17. Zhou C, Peng B, Qin Z, Zhu W, Guo C. Metformin attenuates LPS-induced neuronal injury and cognitive impairments by blocking NF-κB pathway. BMC Neurosci. 2021 Nov 26;22(1):73. doi: 10.1186/s12868-021-00678-5
18. Huang H, Lee SH, Sousa-Lima I, et al. Rho-kinase/AMPK axis regulates hepatic lipogenesis during overnutrition. J Clin Invest. 2018; 128:5335–5350. doi: 10.1172/JCI63562
19. Tang X, Li J, Xiang W, et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. J Endocrinol. 2016; 230:227–237. doi: 10.1530/JOE-16-0142
20. Pinyoponpanish K, Leerapun A, Pinyoponpanish K, Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. Gut Liver. 2021 Nov 15;15(6):827–840. doi: 10.5009/gnl20367
21. Li YL, Li XQ, Wang YD, Shen C, Zhao CY. Metformin alleviates inflammatory response in non-alcoholic steatohepatitis by restraining signal transducer and activator of transcription 3-mediated autophagy inhibition in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2019; 513:64–72. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.077
22. Løvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, Lønnebotn M, Hestvold KV, Zabielska R, Hirschberg AL, Trouva A, Thorarinsdóttir S, Hjelte S, Berg AH, Andræ F, Poromaa IS, Mohlin J, Underdal M, Vanky E. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Apr;7(4):256–266. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30002-6
23. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Apr 16; 11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191
24. Chen F, Wei G, Wang Y, Liu T, Huang T, Wei Q, Ma G, Wang D. Risk factors for depression in elderly diabetic patients and the effect of metformin on the condition. BMC Public Health. 2019 Aug 7;19(1):1063. doi: 10.1186/s12889-019-7392-y
25. Pomilio C, Pérez NG, Calandri I, Crivelli L, Allegri R; ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Sevlever G, Saravia F. Diabetic patients treated with metformin during early stages of Alzheimer's disease show a better integral performance: data from ADNI study. Geroscience. 2022 Jun;44(3):1791–1805. doi: 10.1007/s11357-022-00568-6
26. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggler CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 5;12:718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942
27. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggler CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 5;12:718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Теплова Анна Сергеевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1; ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Богачева Татьяна Леонидовна – 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/0000-0002-3529-2758> email: bogacheva@68gkb.ru

Тимофеева Анастасия Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Стегачева Дина Сергеевна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0009-0002-7139-6893; e-mail: dstegacheva@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: e-mail: anna_kochina@mail.ru.

Рукопись получена 17.03.2024. **Рецензия получена** 08.04.2024. **Принята к публикации** 13.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

***Anna S. Teplova**, assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina@mail.ru.

Tatiana L. Bogacheva, assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3529-2758 email: bogacheva@68gkb.ru

Anastasia E. Timofeeva, student of the faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University

Dina S. Stegacheva, student of the faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0002-7139-6893; e-mail: dstegacheva@mail.ru

*Corresponding author: e-mail: anna_kochina@mail.ru.

Received: 17.03.2024. **Revision Received:** 08.04.2024. **Accepted:** 13.04.2024.