

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205

Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы)

Е.Ю. Юпатов^{1,2}, Т.Е. Курманбаев³, И.Г. Мустафин⁴, Р.М. Набиуллина⁴, Н.А. Сафина⁴,
Е.В. Фредерикс⁵, М.Д. Леонова⁵, А.Т. Хаертдинов², Н.И. Фаттахова², В.Д. Старикова⁴

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

⁵СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Преэклампсия входит в число так называемых «больших» акушерских синдромов и является причиной материнской и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Помимо этого, преэклампсия увеличивает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных заболеваний у матери и новорожденного в дальнейшем. Во время беременности в организме матери происходят важные изменения функционирования всех систем органов, направленные на вынашивание плода. Присоединение преэклампсии способно вызвать дисфункцию органов и систем, в том числе системы гемостаза. С ее дисфункцией связаны наиболее значимые неблагоприятные тромбогеморрагические осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы, эмболии, кровотечения). Важным является понимание взаимосвязи между функционированием системы гемостаза у матери и плода. Функционирование системы гемостаза у плода и новорожденного имеет свои особенности, проявляющиеся не только в количественном составе и степени активности ее основных звеньев, но и в их качественном составе, а также в отличных от взрослого организма механизмах функционирования. Именно эти особенности позволяют достигать важного равновесия в функционировании системы гемостаза. Наличие преэклампсии, а также сопутствующих ей состояний и осложнений способно нарушить существующее равновесие в функционировании системы гемостаза у плода и новорожденного с развитием тромбогеморрагических событий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система гемостаза, новорожденные, преэклампсия, особенности функционирования, недоношенные новорожденные, беременность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Мустафин И.Г. и др. Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы). *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):199–205. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205.

Hemostasis functioning in neonates: normal condition and condition in preeclampsia (literature review)

Е.Yu. Yupatov^{1,2}, T.E. Kurmanbaev³, I.G. Mustafin⁴, R.M. Nabiullina⁴, N.A. Safina⁴,
E.V. Frederiks⁵, M.D. Leonova⁵, A.T. Khaertdinov², N.I. Fattakhova², V.D. Starikova⁴

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵Maternity Hospital No. 13, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the so-called major obstetrical syndromes and a cause of maternal and neonatal morbidity worldwide. In addition, preeclampsia increases the risk of maternal and neonatal cardiovascular disorders and cerebrovascular diseases in the future. During pregnancy, the pregnant mother undergoes significant changes in the functions of various organ systems to accommodate the developing fetus. The onset of preeclampsia can cause dysfunction of multiple organs and systems, including the homeostasis system. Its dysfunction is associated with the most serious thrombohemorrhagic complications (premature detachment of normally situated placenta, thrombosis, embolism, and bleeding). It is important to understand the relationship between the maternal and fetal homeostasis system functioning. The homeostasis system functioning in the fetus and newborn infant has specific characteristics expressed not only in the quantitative composition and the level of activity of its main links, but also in the qualitative composition, as well as in the functioning mechanisms which differ from those in adults. The above specific characteristics help to achieve an important balance in the homeostasis system functioning. Preeclampsia, associated conditions and complications can disturb the existing balance and homeostasis system functioning in the fetus and newborn infant with the development of thrombohemorrhagic complications.

KEYWORDS: homeostasis system, newborn infants, preeclampsia, specific characteristics of functioning, preterm newborn infants, pregnancy.

FOR CITATION: Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Mustafin I.G. et al. Hemostasis functioning in neonates: normal condition and condition in preeclampsia (literature review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):199–205 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия — полисистемное осложнение беременности, развивающееся после 20 нед. гестации, характеризующееся гипертензией, протеинурией (более 0,3 г/л) и/или отеками¹ [1, 2]. Ежегодно в мире преэклампсия осложняет от 5 до 7% всех беременностей и является причиной более 70 тыс. случаев материнских смертей и 500 тыс. случаев антенатальной гибели плода. Кроме того, преэклампсия является основной причиной тяжелой материнской заболеваемости, госпитализаций в реанимационное отделение, кесарева сечения и недоношенности [1, 2]. Как правило, после родов наступает полная реверсия симптоматики, однако преэклампсия может впервые развиваться и в послеродовом периоде. При этом, по данным различных авторов, послеродовая преэклампсия является ведущей причиной перинатальной заболеваемости в США [1]. Кроме того, преэклампсия — важный фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в послеродовом периоде не только у матери, но и у новорожденного [1–3]. В патогенезе преэклампсии, одного из «больших» акушерских синдромов, выделяют несколько важных звеньев, таких как системное повреждение эндотелия, оксидантный стресс и системный воспалительный ответ [1–3]. Каждое из звеньев патогенеза способствует нарушению функционирования системы гемостаза. При этом именно нарушения в функционировании системы гемостаза являются важной причиной неблагоприятных тромбогеморрагических исходов беременности, таких, например, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и эмболии. Важным является вопрос взаимосвязи изменений в системе гемостаза у матери и плода при преэклампсии [4, 5]. Есть данные о взаимосвязи аномальной плацентации с дефектами в сердечно-сосудистой системе новорожденных [6]. Однако количество публикаций, посвященных данной проблеме, ограничено. При написании данного обзора мы поставили цель провести поиск данных литературы для подтверждения гипотезы о влиянии преэклампсии у матери на состояние системы гемостаза у новорожденных.

Проведен анализ опубликованных полнотекстовых научных обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLibrary, Google Scholar и PubMed за период 1989–2022 гг. Приоритет отдавался оригинальным статьям, посвященным исследованиям состояния системы гемостаза у новорожденных, а также его изменения при преэклампсии у матери.

Для поиска были использованы следующие ключевые слова: первичный гемостаз у новорожденных, вторичный гемостаз у новорожденных, функция эндотелия у новорожденных, преэклампсия и гемостаз у новорожденных, система фибринолиза у новорожденных, противосвертывающая система у новорожденных.

Система гемостаза — сложная равновесная структура, задачами которой является, с одной стороны, борьба с кровотечением, с другой — поддержание жидкого состояния крови. Принято различать первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз и вторичный, или плазменный, гемостаз. Плазменный гемостаз включает в себя систему

свертывания (коагуляции), противосвертывающую (антикоагулянтную) систему и систему фибринолиза [7, 8].

Первичный гемостаз осуществляется в результате взаимодействия между тромбоцитами и сосудистой стенкой, а также адгезивными белками, что приводит к образованию первичной «тромбоцитарной пробки». Неповрежденный эндотелий обладает антитромботическими свойствами, которые поддерживаются благодаря множеству факторов. Субэндотелиальный слой же обладает выраженными тромбогенными свойствами [7, 9].

Задачами вторичного гемостаза является образование фибрина для укрепления образовавшегося первичного тромба, с последующим его лизисом, а также контролем за системой плазменной коагуляции. Факторы системы коагуляции плазменного гемостаза являются зимогенами, т. е. предшественниками протеолитических ферментов, и циркулируют в кровотоке в неактивном состоянии. Большинство из них синтезируется в печени (за исключением III, IV и VIII факторов), где они проходят посттрансляционную модификацию под влиянием витамина К (витамин К-зависимое γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты), что позволяет им связывать ионы кальция и другие двухвалентные катионы и участвовать в процессе коагуляции [7, 9, 10]. Задачей антикоагулянтной системы является инактивация плазменных факторов системы коагуляции с целью локализации тромбообразования. Основными представителями антикоагулянтной системы являются антитромбин III, TFPI ((Tissue factor pathway inhibitor), элементы пути протеина С (протеин С, тромбомодулин, эндотелиальный рецептор протеина С), протеин Z-ингибитор протромбиназы (X фактора свертывания) [10]. Задачами системы фибринолиза, помимо растворения образовавшегося сгустка, является ограничение его размера. Лизис сгустка — ферментативный процесс, протекающий под влиянием плазмина, в результате которого происходит фрагментация фибрина с образованием продуктов его деградации, в частности D-димера. Плазмин синтезируется в печени в виде неактивного предшественника плазминогена, активируется при участии урокиназного (u-PA) или тканевого (t-PA) активатора плазминогена [11]. Следует отметить, что все три звена плазменного гемостаза активируются одновременно, однако скорость активации у них различна [7, 8].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Как указывалось выше, участниками первичного гемостаза являются тромбоциты, сосудистая стенка, а также адгезивные белки. Количество тромбоцитов у доношенных новорожденных не отличается от показателей у взрослых [12–14]. В исследовании S.E. Wiedmeier et al. [15] установлено, что во внеутробном периоде у новорожденных наблюдается два пика уровня тромбоцитов в периферической крови: через 2–3 нед. и 6–7 нед. после рождения. Установлено, что у здорового плода и новорожденного увеличено количество предшественников мегакариоцитов и их зрелых форм, однако их отличают меньший размер, низкая плоидность и низкая скорость образования протромбоцитов по сравнению со взрослыми. Средний

¹ Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1 (дата обращения: 24.06.2022).

объем тромбоцитов находится в пределах 7,0–9,0 фл и не отличается от уровня у взрослых. Уровень тромбопоэтина также не отличается от уровня у взрослых (в среднем 140 пг/мл) [12–15].

При ультраструктурном анализе установлено, что количество рецепторов к адгезивным белкам, таким как коллаген (GPIa/IIa), фактор фон Виллебранда (GPIb/IX/V), фибриноген, фибронектин (GPIIb/IIIa), не отличается от количества у взрослых, однако обнаружено, что среди циркулирующих тромбоцитов могут встречаться незрелые формы [12]. В одном исследовании было описано, что тромбоциты новорожденных имеют менее развитую структуру микротрубочек, меньшее количество ложноножек и α -гранул [16]. В исследовании N.T. Novgesen et al. [13] показано, что плотность расположения рецепторов GPIIb и GPIX у недоношенных новорожденных значительно ниже, чем у доношенных.

Установлено, что тромбоциты новорожденного имеют меньшее количество α_2 -адренорецепторов (примерно в 2 раза), однако к 2 мес. внеутробной жизни их количество соответствует уровню у взрослых [12, 17].

Количество рецепторов к тромбоксану, а также их аффинность не отличаются между недоношенными и доношенными новорожденными, а также взрослыми. Однако обнаружено снижение ответа тромбоцитов новорожденных на стимуляцию тромбоксаном и его аналогами. Запасы специфических гранул, богатых АДФ, АТФ и серотонином, сопоставимы с таковыми у взрослых, однако обнаружено снижение скорости высвобождения активных гранул тромбоцитами [12].

При исследовании агрегационной способности тромбоцитов установлено, что ответ на стимуляцию активаторов адгезии, таких как АДФ, адреналин, коллаген, тромбин и аналоги тромбоксана, был ниже, чем у взрослых, особенно у недоношенных новорожденных [12, 13]. Ответ на стимуляцию ристоцитином значительно выше, чем у взрослых, что связано с повышением количества и функциональной активности фактора фон Виллебранда у новорожденных [12, 18].

Также установлено, что в результате стимуляции активаторами адгезии на поверхности тромбоцитов снижено количество маркеров адгезии, что создает некоторую гипореактивность тромбоцитов новорожденных по сравнению со взрослыми. Длительность состояния гипореактивности, по данным разных авторов, различная: от 10 дней до 2 мес. Также установлено, что гипореактивность тромбоцитов не зависит от способа родоразрешения [19].

При исследовании адгезивной активности тромбоцитов установлено, что адгезия к коллагеновым субстратам не отличается от таковой у взрослых, а адгезия на белках внеклеточного матрикса — значительно выше. Последний факт объясняется изменением строения фактора фон Виллебранда у новорожденных [12, 18].

Вышеописанные изменения агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов у новорожденных связаны с изменением передачи сигнала с рецепторов: тромбоксановые рецепторы на поверхности тромбоцитов связаны с фосфолипазой С через гетеротримерный белок G-Gq. В результате активации фосфолипазы С увеличивается количество вторичных передатчиков сигнала инозиттрифосфата и диацилглицерина, которые активируют поток ионов кальция в клетку и протеинкиназу С, в результате чего происходит высвобождение активных гранул [20, 21].

Установлено, что в тромбоцитах новорожденных процесс передачи сигнала нарушен, что связано со снижением активности ГТФазы. Последний факт объясняет уменьшение количества высвобожденных активных гранул тромбоцитов [21]. Снижение агрегации в ответ на адреналин связано с уменьшением количества α_2 -адренорецепторов, а снижение ответа на тромбин — со снижением экспрессии рецепторов PAR-1 и PAR-4 [22].

Онтогенетически различия в реактивности тромбоцитов у новорожденных и взрослых связаны с предотвращением тромбозов во время родов, когда наблюдается повреждение тканей и выброс адреналина [12, 23].

Прокоагулянтная активность тромбоцитов имеет некоторые особенности: количество микровезикул, богатых фосфатидисерином, а также его экспрессия на поверхности тромбоцитов выше, чем у взрослых, что создает прокоагулянтную среду, однако генерация тромбина значительно ниже, чем у взрослых [23, 24].

Фактор фон Виллебранда представляет собой гликопротеин, присутствующий в плазме крови, а также в эндотелии, мегакариоцитах и субэндотелиальной соединительной ткани. Его основная задача — активация адгезии тромбоцитов к субэндотелиальной поверхности, также он является белком-носителем коагулянтной активности фактора VIII [7, 18]. У новорожденных количество и активность фактора фон Виллебранда превышают значения у взрослых, эти изменения нормализуются к 6 мес. внеутробной жизни; активность металлопротеиназы ADAMTS-13 ниже по сравнению со взрослыми примерно на 50% [18].

Таким образом, у новорожденных наблюдается увеличение уровня и активности фактора фон Виллебранда и снижение — металлопротеиназы ADAMTS-13, которая вызывает его деградацию. Данный механизм считается физиологической реакцией на процесс родов, при этом тромбозы у здоровых новорожденных не развиваются. Однако если в процессе родов развивается внутриутробная гипоксия либо сепсис, то это увеличивает риск развития тромбозов [18].

Функция эндотелия у новорожденных также имеет свои особенности. Эндотелиальные клетки, выделенные из пуповинной крови на сроке гестации до 22 нед., слабо экспрессируют Р-селектин, важный маркер адгезии, его внутриклеточные запасы также снижены в зависимости от срока гестации. Установлена дифференцированная экспрессия селектинов: на ранних сроках гестации (примерно с 11 нед.) наблюдается экспрессия Р-селектина, а затем, к 32 нед. гестации, — Е-селектина [23–28]. Вышеописанные изменения снижают адгезивные свойства эндотелия. Также установлено, что эндотелиальные клетки новорожденных имеют высокую способность к экспрессии активных форм кислорода (АФК) и низкую — супероксиддисмутазы-2 (SOD2) и каталазы, которые являются основными инактиваторами образующихся АФК [29].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ВТОРИЧНОГО ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Факторы свертывания начинают синтезироваться у плода с 10-й недели гестации. Циркулирующие материнские факторы системы коагуляции не проникают через плаценту в связи с их большим размером. Уровни факторов свертывания повышаются с увеличением срока гестации, однако к моменту родов не достигают уровня у взрослых

и детей старшего возраста [30, 31]. У доношенных новорожденных количество и активность К-зависимых факторов свертывания составляют примерно 50% от уровня у взрослых, достигая нормы примерно к 6 мес. внеутробной жизни [30–32].

Выше указывалось, что для синтеза многих факторов системы плазменной коагуляции необходим витамин К. Следует уделить отдельное внимание особенностям обмена витамина К у новорожденных. Витамин К — жирорастворимый витамин, существующий в трех формах: витамин К₁ (филлохинон), витамин К₂ (менахинон) и витамин К₃ (менадион). Витамин К₁ является основной циркулирующей формой и содержится в растительной пище, витамин К₂ содержится в животной пище, а также синтезируется кишечной флорой, витамин К₃ существует в виде официального препарата [33–35]. Дефицит витамина К у взрослых встречается крайне редко, однако у детей в связи с особенностями обмена ситуация несколько иная: во внутриутробный период плод получает витамин К от матери, однако уровень его достаточно низкий (ниже 0,02 нг/мл), грудное молоко содержит небольшие дозы витамина К, а за счет незрелости кишечной флоры эндогенный синтез его также снижен [33–35]. Все это создает субстрат для сниженного синтеза К-зависимых факторов, участвующих в функционировании системы плазменного гемостаза. Однако, несмотря на это, система плазменного гемостаза у новорожденного находится в состоянии своеобразного равновесия [33].

Установлено, что фибриноген у новорожденных имеет иное строение, чем у взрослых. Молекула фетального фибриногена на 1500 Да больше молекулы фибриногена у взрослых. Кроме того, установлено, что молекула фетального фибриногена содержит больше остатков силовых кислот, а также в 4 раза больше фосфора [36, 37]. Силовые кислоты связываются с ионами кальция, что уменьшает межмолекулярное отталкивание между фибриновыми волокнами и облегчает полимеризацию [36, 38]. В процессе полимеризации фетального фибриногена наблюдается высвобождение большого количества фибринопептида В и меньшего количества — фибринопептида А [36]. После десикализации фибриногена различий между полимеризацией фибриногена фетального и взрослого выявлено не было [36, 38]. Таким образом, отличия в строении молекулы фибриногена обуславливают иной механизм полимеризации, чем у взрослых. В связи с особенностями строения наблюдается замедление скорости полимеризации фибриногена в фибрин [38]. Вышеописанные изменения структуры фибриногена являются результатом посттрансляционной модификации. У взрослых схожее изменение структуры фибриногена наблюдается при циррозах печени [36].

В исследовании, проведенном P. Reverdiau-Moalic et al. [32] на 285 образцах пуповинной крови плодов на сроках гестации 19–38 нед., установлено, что на сроке 19–29 нед. беременности наблюдается сниженный уровень как факторов системы коагуляции, так и естественных антикоагулянтов, что создает своеобразный гемостатический баланс. На сроках гестации 30–38 нед. обнаружено незначительное повышение уровня факторов свертывания крови (до 25–30% от уровня у взрослых), при этом уровень факторов V, VII, VIII увеличивался до 45–50% от уровня у взрослых. Уровень антикоагулянтов составлял 20% от уровня у взрослых, за исключением уровня антитромби-

на III, который увеличивался до 37%. Низкие уровни К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также уровень протеинов С и S объясняется сниженным количеством витамина К у плода [32]. Этот факт также подтверждается крайне низким уровнем антигена PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence), который отражает уровень витамина К [32, 39]. Активность протеина С в постнатальном периоде составляет примерно 20% от уровня у взрослых и приходит к норме только в период полового созревания. При этом активность протеина S, кофактора протеина С, восстанавливается медленнее [40, 41]. Установлено, что у новорожденных протеин S находится в свободном состоянии за счет снижения уровня С4b фракции компонента, которая связывает протеин S [40]. Следует отметить, что в опытах на баранах установлено, что молекула протеина С имеет так называемую фетальную форму с большим количеством одноцепочечных молекул [42].

Активность антитромбина III (АТIII) у новорожденных также снижена по сравнению с активностью у взрослых [32, 37, 43]. АТ III — сериновая протеаза, наиболее мощный ингибитор тромбина и активированного X фактора свертывания (протромбиназы). Ингибирующий эффект АТ III усиливается в 1000 раз гепарином [7, 44, 45]. АТ III встречается в 2 изоформах: нативной и латентной. Латентная изоформа обладает антиангиогенным действием, а также связана с тяжелыми тромбозами. У новорожденных уровни латентной фракции увеличиваются соответственно возрасту: от 30% (от показателя активности у взрослых) в возрасте 1 год до 80% к 5 годам [43]. Кроме того, у взрослых АТ III циркулирует в двух гликоформах: α -АТ III, имеющий в структуре 4 сиалированных олигосахаридов, присоединенных к остаткам аспарагина; β -АТ III, имеющий в структуре 3 сиалированных олигосахаридов, присоединенных к остаткам аспарагина [45, 46]. У взрослых α -АТ III составляет 90–95% циркулирующего АТ, но β -АТ III обладает высоким сродством к гепаринам, поверхности эндотелия и является более мощным ингибитором тромбина [45]. Было также установлено, что АТ III является важным антиангиогенным фактором, способным подавлять ряд ангиогенных генов и активировать проангиогенные [47]. Гепарин, являющийся кофактором АТ III, потенцирует этот эффект, чем объясняется улучшение выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне терапии гепаринами [48].

У новорожденных обнаруживается повышение почти в 2–3 раза уровня α_2 -макрोगлобулина (α_2 M) [37] — основного природного ингибитора протеаз, в том числе тромбина. Его количество в плазме составляет 2–4% от общего содержания белка в плазме, помимо участия в процессе гемостаза он также играет роль в процессе иммунитета и воспаления [37, 49]. Кроме этого, α_2 M выполняет роль молекулярного шаперона, способного выводить активированные под влиянием стресса или тепла белки, а также служит основным ингибитором металлопротеиназ [50, 51]. Таким образом, α_2 M по влиянию на гемостаз оказывает антикоагулянтное, прокоагулянтное и антифибринолитическое действие [37]. Следует отметить, что бессимптомная липидемия у детей связана с увеличением уровня α_2 M наряду с фибриногеном и плазминогеном [52].

В крови у новорожденных также обнаружено снижение активности TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) [53].

Функционирование системы фибринолиза у новорожденных также имеет свои особенности. Обнаружено снижение уровня плазминогена, активности t-PA, нормальная

активность PAI-1 по сравнению со взрослыми. При этом в эксперименте активации пламиногена обнаружен медленный ответ на экзогенную урокиназу и t-PA. Также установлено снижение активности α_2 антиплазмина по сравнению с уровнем у взрослых на 25–50% [54, 55].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Как указывалось выше, преэклампсия — важный фактор преждевременных родов и недоношенности, развития синдрома задержки роста плода и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Функционирование системы первичного гемостаза у недоношенных новорожденных имеет свои особенности. Количество тромбоцитов у недоношенных несколько ниже, чем у доношенных, однако показатель находится в пределах нормы для взрослых — от 150 до $450 \times 10^9/\text{л}$. Во внутриутробном периоде на сроках гестации 18–30 нед. количество тромбоцитов также не отличается от нормы у взрослых (в среднем $205 \times 10^9/\text{л}$) [12, 13, 15, 23]. Имеются данные, что у недоношенных детей уровень тромбопоэтина выше, чем у доношенных. При этом также установлено, что у недоношенных новорожденных клетки — предшественники тромбоцитов более чувствительны к экзогенному тромбопоэтину, чем у доношенных [12, 23]. У недоношенных также обнаруживается снижение маркеров адгезии, особенно на сроках гестации менее 30 нед. Онтогенетически данный факт можно объяснить влиянием возрастной регуляции уровня тромбоцитов для предотвращения чрезмерной активации тромбоцитов в процессе ангиогенеза. Однако, с другой стороны, данный факт может способствовать развитию внутрижелудочковых кровотечений у недоношенных новорожденных. Выявленные изменения в уровне маркеров адгезии у недоношенных новорожденных сохраняются к 7-й неделе внеутробной жизни [12, 13, 15, 23]. Имеются также противоречивые данные о различиях в количестве фактора фон Виллебранда у доношенных и недоношенных новорожденных: ряд исследований сообщают о более высоких уровнях у недоношенных, ряд — у доношенных [18]. Следует отметить, что фактор фон Виллебранда является белком острой фазы, повышение его уровня наблюдается при стрессе и воспалении. Его уровни в перинатальном периоде зависят от течения процесса родов [56]. Установлено, что уровень металлопротеиназы ADAMTS-13 у недоношенных новорожденных примерно в 1,25 раза выше, чем у доношенных, и связан с гестационным возрастом и массой тела при рождении [18]. Функционирование системы вторичного гемостаза также имеет свои особенности: активность К-зависимых факторов свертывания составляет примерно 30% от уровня у взрослых [31].

В исследованиях, посвященных состоянию первичного гемостаза у новорожденных от матерей с преэклампсией, установлено наличие тромбоцитопении и снижения реактивности тромбоцитов, связанное с уменьшением количества рецепторов на поверхности тромбоцитов. Также установлено увеличение уровня фактора фон Виллебранда [17].

При наличии задержки внутриутробного роста плода отмечена тромбоцитопения, снижение активности агрегации тромбоцитов, стимулированной коллагеном и адреналином [57].

При развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у новорожденных отмечается нарушение функционирования коагуляционного звена системы гемостаза с развитием гиперактивации системы коагуляции, дисфункции системы фибринолиза и противосвертывающей системы вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Степень выраженности вышеописанных изменений зависит от размера и длительности течения отслойки плаценты [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные литературы показывают, что система гемостаза у новорожденных в физиологических условиях имеет определенные особенности функционирования. Показано, что наличие преэклампсии у матери вызывает определенные изменения в функционировании системы гемостаза у новорожденного с развитием риска неблагоприятных тромбогеморрагических осложнений. Необходимо проведение дальнейших исследований для построения прогностических моделей патологии периода новорожденности у детей, рожденных от матерей с преэклампсией.

Литература / References

- Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives *Circ Res.* 2019;124(7):1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
- Никитина Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б. и др. Новые технологии в решении проблем преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2022;10:5–13. DOI: 10.18565/aig.2022.10.5-13. [Nikitina N.A., Sidorova F.S., Ageev M.B. et al. New technologies in solving the problems of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;10:5–13 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2022.10.5-13.
- Jung E., Romero R., Yeo L. et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S844–S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
- Николаева М.Г., Щеклеина К.В., Момот А.П. и др. Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии у пациенток низкого риска. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16(4):391–400. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324. [Nikolaeva M.G., Shchekleina K.V., Momot A.P. et al. The role of coagulation hemostasis for development of early-onset preeclampsia in low-risk patients. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(4):391–400 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324.
- Мустафин И.Г., Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е. и др. Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(4):69–78. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168. [Mustafin I.G., Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E. et al. Hemostasis in pregnant, parturient and puerperal women with preeclampsia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):469–478 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168.
- Mahadevan A., Tipler A., Jones H. Shared developmental pathways of the placenta and fetal heart. *Placenta.* 2022;S0143-4004(22)00481-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.12.006.
- Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515. DOI: 10.4103/0019-5049.144643.
- Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови. Казань: ФЭН; 2007. [Zubairov D.M. *Molecular bases of blood clotting.* Kazan: FEN; 2007 (in Russ.)].
- Lasne D., Jude B., Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth.* 2006;53:S2–11. DOI: 10.1007/BF03022247.
- O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019;186(1):24–36. DOI: 10.1111/bjh.15872.
- Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652–662. DOI: 10.1111/jth.13957.

12. Israels S.J., Rand M.L., Michelson A.D. Neonatal platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(4):363–372. DOI: 10.1055/s-2003-42587.
13. Hovgesen N.T., Hviid C.V., Grevsen A.K. et al. Reduced platelet function in preterm neonates compared with term neonates. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(5):e12751. DOI: 10.1002/rth2.12751.
14. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. *Front. Pediatr.* 2021;9:627715. DOI: 10.3389/fped.2021.627715.
15. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2009;29:130–136. DOI: 10.1038/jp.2008141.
16. Saving K.L., Jennings D.E., Aldag J.C., Caughey R.C. Platelet ultrastructure of high-risk premature infants. *Thromb Res.* 1994;73:371–384. DOI: 10.1016/0049-3848(94)90039-6.
17. Politou M., Mougou V., Kollia M. et al. High-risk pregnancies and their impact on neonatal primary hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(4):435–445. DOI: 10.1055/s-0039-3400258.
18. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:14–17. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.12.013.
19. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R. et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res.* 2009;124(1):42–45. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.10.004.
20. Brass L.F., Manning D.R., Cichowski K., Abrams C.S. Signaling through G proteins in platelets: to integrins and beyond. *Thromb Haemost.* 1997;78:581–588.
21. Israels S.J., Cheang T., Robertson C. et al. A. Impaired signal transduction in neonatal platelets. *Pediatr Res.* 1999;45:687–691. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00014.
22. Baker-Groberg S.M., Lattimore S., Recht M. et al. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *Thromb Haemost.* 2016;14:815–827. DOI: 10.1111/jth.13270.
23. Margraf A., Nussbaum C., Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv.* 2019;3(4):692–703. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024372.
24. Ngo A.T., Sheriff J., Rocheleau A.D. et al. Assessment of neonatal, cord, and adult platelet granule trafficking and secretion. *Platelets.* 2020;31(1):68–78. DOI: 10.1080/09537104.2019.1573314.
25. Mezu-Ndubuisi O.J., Maheshwari A. Role of the Endothelium in Neonatal Diseases. *Newborn (Clarksville).* 2022;1(1):1–30. DOI: 10.5005/jp-journals-11002-0025.
26. Wisgrill L., Muck M., Wessely I. et al. Endothelial cells of extremely premature infants display impaired immune response after proinflammatory stimulation. *Pediatr Res.* 2018;83:128–134. DOI: 10.1038/pr.2017.202.
27. Nussbaum C., Gloning A., Pruenster M. et al. Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol.* 2013;93:175–184. DOI: 10.1189/jlb.0912468.
28. Auvinen K., Jalkanen S., Salmi M. Expression and function of endothelial selectins during human development. *Immunology.* 2014;143:406–415. DOI: 10.1111/imm.1231.
29. Patel H., Chen J., Das K.C., Kavdia M. Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:142. DOI: 10.1186/1475-2840-12-14.
30. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):362–372. DOI: 10.1160/TH05-01-0047.
31. Roberts J.C., Javed M.J., Lundy M.K. et al. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Thromb Haemost.* 2022;20(8):1797–1807. DOI: 10.1111/jth.15755.
32. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood.* 1996;88(3):900–906. PMID: 8704247.
33. Araki S., Shirahata A. Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients.* 2020;12(3):780. DOI: 10.3390/nu12030780.
34. Гордеева О.Б., Тепаев Р.Ф., Ботвиньева В.В. и др. Витамин К-зависимые геморрагические состояния у детей после периода новорожденности. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1):54–56. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-54-56.
- [Gordeeva O.B., Tepaev R.F., Botvineva B.B. et al. Vitamin K dependent hemorrhagic conditions in infants after the newborn period. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1):54–56 (in Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-54-56.
35. Goncalves A., Margier M., Roi S. et al. Intestinal scavenger receptors are involved in vitamin K1 absorption. *J Biol Chem.* 2014;289:30743–30752. DOI: 10.1074/jbc.M114.587659.
36. Ignjatovic V., Ilhan A., Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):110–117. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343312f.
37. Ignjatovic V., Mertyn E., Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):723–729. DOI: 10.1055/s-0031-1297162.
38. Nellenbach K., Kyu A., Guzzetta N., Brown A.C. Differential sialic acid content in adult and neonatal fibrinogen mediates differences in clot polymerization dynamics. *Blood Adv.* 2021;5(23):5202–5214. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004417.
39. Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD008342. DOI: 10.1002/14651858.CD008342.pub2.
40. Ichiyama M., Inoue H., Ochiai M. et al. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol.* 2019;39(2):212–219. DOI: 10.1038/s41372-018-0262-0.
41. Bacciedoni V., Attie M., Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):159–166. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.159.
42. Manco-Johnson M.J., Spedale S., Peters M. et al. Identification of a unique form of protein C in the ovine fetus: developmentally linked transition to the adult form. *Pediatr Res.* 1995;37(3):365–372. DOI: 10.1203/00006450-199503000-00019.
43. Chaireti R., Trönnhagen I., Bremme K., Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 2020;18(10):2582–2589. DOI: 10.1111/jth.14982.
44. Levi M. All heparins are equal, but some are more equal than others. *Thromb Haemost.* 2003;1(5):884–885. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00220.x.
45. Chan A.K., Berry L.R., Paredes N., Parmar N. Isoform composition of antithrombin in a covalent antithrombin-heparin complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(4):986–991. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.08.109.
46. Picard V., Erdsdal-Badju E., Bock S.C. Partial glycosylation of antithrombin III asparagine-135 is caused by the serine in the third position of its N-glycosylation consensus sequence and is responsible for production of the beta-antithrombin III isoform with enhanced heparin affinity. *Biochemistry.* 1995;34(26):8433–8440. DOI: 10.1021/bi00026a026.
47. Schedin-Weiss S., Richard B., Hjelm R., Olson S.T. Antiangiogenic forms of antithrombin specifically bind to the anticoagulant heparin sequence. *Biochemistry.* 2008;47(51):13610–13619. DOI: 10.1021/bi801656u.
48. Adcock D.M., Fink L.M., Marlar R.A. et al. The hemostatic system and malignancy. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(4):230–236. DOI: 10.3816/CLM.2008.n.030.
49. Vandooren J., Itoh Y. Alpha-2-macroglobulin in inflammation, immunity and infections. *Front Immunol.* 2021;14:12:803244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.803244.
50. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002;115:3719–372. DOI: 10.1242/jcs.00063.
51. French K., Yerbury J.J., Wilson M.R. Protease activation of alpha 2-macroglobulin modulates a chaperone-like action with broad specificity. *Biochemistry.* 2008;47(4):1176–1185. DOI: 10.1021/bi701976f.
52. Albisetti M., Chan A.K., McCrindle B.W. et al. Impaired fibrinolytic activity is present in children with dyslipidemias. *Pediatr Res.* 2004;55(4):576–580. DOI: 10.1203/01.PDR.0000112098.64368.8A.
53. Cvirn G., Gallistl S., Leschnik B., Muntean W. Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates. *Thromb Haemost.* 2003;1(2):263–268. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00081.x.
54. Corrigan J.J., Sleeth J.J., Jeter M., Lox C.D. Newborn's fibrinolytic mechanism: components and plasmin generation. *Am J Hematol.* 1989;32(4):273–278. DOI: 10.1002/ajh.2830320407.

55. Moiseiwitsch N., Brown A.C. Neonatal coagulopathies: A review of established and emerging treatments. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021;246(12):1447-1457. DOI: 10.1177/15353702211006046.
56. Kulkarni A.A., Osmond M., Vapir M. et al. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate. *Haemophilia*. 2013;19:533-538. DOI: 10.1111/hae.12115.
57. Kollia M., Iacovidou N., Iliodromiti Z. et al. Primary hemostasis in fetal growth restricted neonates studied via PFA-100 in cord blood samples. *Front Pediatr*. 2022;10:946932. DOI: 10.3389/fped.2022.946932.
58. Yin X., Chen Z., Yang L. et al. Coagulation function and placental pathology in neonates with placental abruption. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(2):604.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юпатов Евгений Юрьевич — к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; доцент кафедры хирургических болезней Центра последипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.

Курманбаев Тимур Ерланович — к.м.н., старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0003-0644-5767.

Мустафин Ильшат Ганеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-9683-3012.

Набиуллина Роза Муллаяновна — к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-5942-5335.

Сафина Нелли Ахметовна — к.б.н., ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-2231-3716.

Фредерикс Елена Вадимовна — врач акушер-гинеколог, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»; 191124, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-2513-6209.

Леонова Маргарита Дмитриевна — врач акушер-гинеколог, заведующая родильным отделением СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»; 191124, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-3813-2995.

Хаертдинов Альберт Талгатович — к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующий родильным отделением медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; ORCID iD 0000-0001-9081-9623.

Фаттахова Нурия Ильясовна — ординатор 1-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; ORCID iD 0000-0002-4282-058X.

Старикова Валерия Даниловна — студентка 6-го курса медико-биологического факультета Казанского государственного медицинского университета; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-0961-3260.

Контактная информация: Курманбаев Тимур Ерланович, e-mail: timka_rus@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.02.2023.

Поступила после рецензирования 02.03.2023.

Принята в печать 28.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniy Yu. Yupatov — C. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of the Center for Postgraduate Education Kazan Federal University; 74, Karl Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.

Timur E. Kurmanbaev — C. Sc. (Med.), senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0644-5767.

Ilshat G. Mustafin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9683-3012.

Rosa M. Nabiullina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5942-5335.

Nelli A. Safina — C. Sc. (Biol.), assistant of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2231-3716.

Elena V. Frederiks — obstetrician-gynecologist, Chief Physician, Maternity Hospital No. 13; 4, Kostromskaya str., St. Petersburg, 191124, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2513-6209.

Margarita D. Leonova — obstetrician-gynecologist, Head of the Delivery Department, Maternity Hospital No. 13; 4, Kostromskaya str., St. Petersburg, 191124, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3813-2995.

Albert T. Khaertdinov — C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist, Head of the Delivery Department, Kazan Federal University; 74, Karl Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9081-9623.

Nuria I. Fattakhova — 1st-year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan Federal University; 74, Karl Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4282-058X.

Valeria D. Starikova — 6th-grade student of Medical and Biological Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0961-3260.

Contact information: Timur E. Kurmanbaev, e-mail: timka_rus@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 03.02.2023.

Revised 02.03.2023.

Accepted 28.03.2023.