

## СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: ПРОБЛЕМЫ ГИПЕРДИАГНОСТИКИ

Микрюкова Н.В.<sup>1</sup>, Калинина Н.М.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Частота выявления синдрома активации тучных клеток (САТК) увеличилась с тех пор, как это заболевание было впервые описано как фенотип, схожий с мастоцитозом. Несмотря на то, что критерии, разработанные консорциумом САТК, хорошо описаны, этот рост наблюдается на фоне появления множества альтернативных критериев для диагностики САТК. Венский консенсус установил четкие диагностические критерии для САТК, которые включают, во-первых, клинический критерий, характеризующийся тяжелыми рецидивирующими симптомами, затрагивающими две и более системы органов, и соответствующими критериям анафилаксии. Во-вторых, лабораторный критерий, где наиболее специфичным маркером и золотым стандартом является значительное увеличение уровня триптазы, определяемое в сыворотке крови течение нескольких часов (до 4 часов) после произошедшего события, рассчитываемое по формуле: 120% от базального уровня плюс 2 нг/мл. Определение других биомаркеров в настоящее время не рекомендуется из-за их меньшей специфичности и отсутствия четко установленных пороговых значений. В-третьих, критерий терапевтического ответа, который подразумевает, что лекарственные препараты, направленные на тучные клетки, должны уменьшать частоту и тяжесть эпизодов САТК. Существует классификация САТК, которая делит его на первичный (клональный), вторичный (неклональный) и идиопатический САТК. Первичный САТК определяется клональной экспансией тучных клеток и протекает с подтвержденным системным мастоцитозом или двумя второстепенными критериями мастоцитоза. Вторичный САТК возникает при активации тучных клеток известными триггерами, чаще всего опосредованными IgE или другими реакциями гиперчувствительности (например, анафилаксия, вызванная лекарственными средствами, пищей или укусами насекомых). Если не удастся выявить ни клональную экспансию, ни триггер активации тучных клеток, состояние классифицируется как идиопатический САТК. Клинические критерии Консенсуса 2 не обладают достаточной специфичностью для диагностики САТК и использование менее специфических (или неспецифических) лабораторных тестов, может привести к гипердиагностике этого состояния. Недавние исследования подтверждают, что САТК встречается

### Адрес для переписки:

Микрюкова Наталья Васильевна  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной  
и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»  
МЧС России  
197345, Россия, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.  
Тел.: 8 (812) 702-6-345 (доб. 3331).  
E-mail: natalya@mikryukov.info

### Address for correspondence:

Natalya V. Mikryukova  
A. Nikiforov Russian Center of Emergency  
and Radiation Medicine  
54 Optikov St  
St. Petersburg  
197345 Russian Federation  
Phone: +7 (812) 702-6-345 (acc. 3331).  
E-mail: natalya@mikryukov.info

### Образец цитирования:

Н.В. Микрюкова, Н.М. Калинина «Синдром активации тучных клеток: проблемы гипердиагностики» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 651-656.  
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-3197

© Микрюкова Н.В., Калинина Н.М., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.V. Mikryukova, N.M. Kalinina "Mast cell activation syndrome: The overdiagnosis problems", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 651-656.  
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-3197

© Mikryukova N.V., Kalinina N.M., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-MCA-3197

ся довольно редко. Тем не менее пациенты с неуточненным САТК испытывают неспецифические симптомы без ясного патогенетического объяснения, не отвечают на стандартную терапию, направленную на тучные клетки, что приводит не только к ухудшению качества жизни, но и социальной стигматизации. Однако важно понимать, что неверная диагностика САТК может привести к тому, что будет пропущено основное заболевание, не связанное с активацией тучных клеток и не назначено адекватное лечение.

*Ключевые слова:* синдром активации тучных клеток, тучные клетки, триптаза, системный мастоцитоз

## MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: THE OVERDIAGNOSIS PROBLEMS

Mikryukova N.V.<sup>a</sup>, Kalinina N.M.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The incidence of mast cell activation syndrome (MCAS) has increased since first definition as a mastocytosis-like phenotype. Despite well-described criteria developed by the MCAS consortium, its growing rates have occurred in the context of multiple alternative criteria for MCAS diagnostics. The Vienna Consensus has defined clear diagnostic criteria for MCAS, which include, first of all, a clinical criterion characterized by severe recurrent symptoms involving two or more organs and meeting the criteria for anaphylactic response. Secondly, a laboratory criterion, has been established where the most specific and golden standard marker is a significant increase in tryptase levels, determined in blood serum for several hours (up to 4 h) after the event, being calculated as 120% of the basal tryptase level plus 2 ng/mL. Determination of other biomarkers is currently not recommended due to their lower specificity and lack of clearly set cut-off values. Third, the therapeutic response criterion, which implies that the drugs targeting mast cells, should reduce the frequency and severity of MCAS episodes. There is a classification of MCAS, which discriminates primary (clonal) and secondary (non-clonal) response from idiopathic MCAS. Primary MCAS is defined by clonal expansion of mast cells and proceeds in confirmed systemic mastocytosis, or two minor criteria for mastocytosis. Secondary MCAS is diagnosed when the mast cells are activated by known triggers. Most often, it is associated with IgE-mediated or other hypersensitivity reactions (e.g., drug-, food-, or insect-induced anaphylaxis). If neither clonal expansion, nor a trigger event for mast cell activation can be identified, the condition is classified as idiopathic MCAS. Consensus 2 clinical criteria are not specific enough to diagnose MCAS, and the use of less specific (or non-specific) laboratory tests may lead to overdiagnosis of this condition. Recent studies confirm that MCAS is quite rare. However, patients with unspecified MCAS exhibit non-specific symptoms without a clear pathogenic significance, do not respond to standard mast cell-targeted therapy, thus leading to a reduced quality of life, as well as to social stigmatization. However, it is important to understand that false diagnostics of MCAS may lead to missing the diagnosis of underlying disease not associated with mast cell activation, and appropriate treatment will be not administered to the patient.

*Keywords:* mast cell activation syndrome, mast cells, tryptase, systemic mastocytosis

### Введение

Синдром активации тучных клеток (САТК) редкое и тяжелое заболевание, имеющее строгие клинические критерии, принятые Венским консенсусом в 2019 году. Однако поиск новых медиаторов, лабораторных тестов, расширение клинических критериев постановки диагноза вызывает путаницу у пациентов и врачей. Неправильные

представления о диагностике САТК влияют на пациентов, ухудшая качество их жизни [13].

### Материалы и методы

Поиск исследований проводился в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием следующих поисковых терминов: синдром акти-

вазии тучных клеток, тучные клетки, системный мастоцитоз. В анализ включались оригинальные исследования, обзоры, соответствующие заданной тематике, опубликованные на английском языке до января 2025 года включительно. Исследования, которые не были доступны в электронном виде, не рассматривались. Применялся тематический анализ и сравнение исследований, чтобы выявить главные тенденции и выводы, источники оценивались по их надежности и соответствию теме исследования.

## Результаты и обсуждение

САТК возник как термин для описания фенотипа активации тучных клеток у пациентов с признаками системного мастоцитоза. Sonneck с соавт. использовали этот термин для объединения пациентов с гипотензией в ответ на ужаление перепончатокрыльями, которые полностью или частично соответствовали критериям системного мастоцитоза [8]. Akin с соавт. использовали активацию тучных клеток для описания пациентов с рецидивирующей идиопатической анафилаксией с признаками моноклональной болезни тучных клеток или без них [2].

Тучные клетки (ТК) находятся в различных органах и тканях и играют важную роль в различных иммунологических процессах и патологиях. ТК синтезируют и выделяют различные провоспалительные медиаторы, включая гистамин, лейкотриены, простагландины, гепарин, а также специфические протеазы (триптаза, химаза). Триптаза почти исключительно синтезируется и хранится в ТК [11].

В ходе тяжелой системной активации ТК (анафилаксии), когда из ТК высвобождается большое количество медиаторов, уровень сывороточной триптазы существенно повышается по сравнению с исходным уровнем. Устойчивый пик триптазы обеспечивает диагностическое окно тестирования в течение нескольких часов (до 4 ч) после того, как произошло событие [9]. Для определения концентрации в моче и сыворотке крови других биомаркеров (гистамина, гепарина, простагландина) либо нет стандартизированных тестов, либо требуются диетические и иные ограничения для получения воспроизводимых результатов. Наконец, метаболиты гистамина и простагландина также увеличиваются при различных (независимых от ТК) реактивных состояниях и не могут подходить в качестве специфических маркеров или критериев тяжелой системной активации ТК и САТК [9].

Группа экспертов Европейского Союза и США подчеркивает значимость использования

согласованных критериев САТК для подтверждения участия ТК и их активации в симптомах, а также для предотвращения гипердиагностики или неверной диагностики [5, 12].

Определение САТК после Венского консенсуса основано на трех диагностических критериях, которые обязательно должны быть выполнены для установления диагноза «САТК» [10].

### 1. Клинический критерий

Тяжелые, эпизодические и рецидивирующие симптомы, обусловленные медиаторами ТК и затрагивающие как минимум две системы органов, и соответствующие клиническим критериям анафилаксии [13].

### 2. Лабораторный критерий

Уровни триптазы в сыворотке крови служат наиболее специфичным маркером и золотым стандартом для определения вовлечения в процесс ТК. Уровень триптазы повышается во время системной дегрануляции, достигает пика в сыворотке примерно через 1 час после клинического начала события, а затем снижается с периодом полураспада около 2 часов и может оставаться повышенным 4 часа.

Из ТК здоровых людей постоянно высвобождается небольшое количество триптазы, уровень базальной триптазы (БТ) колеблется от 0 до 11,4 нг/мл. В настоящее время принято считать, что уровни 120% от базового плюс 2 нг/мл являются значительным повышением, указывающим на активацию ТК (могут быть использованы формулы:  $1,2 \times \text{БТ} + 2$  нг/мл или  $\text{БТ} + 20\%$  от  $\text{БТ} + 2$  нг/мл). Содержание базальной триптазы больше 20 нг/мл считается второстепенным критерием мастоцитоза [9].

Другие биомаркеры, такие как простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриен E<sub>4</sub> и N-метилгистамин, менее доступны, менее специфичны и не имеют уточненных пороговых значений [5, 3].

### 3. Критерий терапевтического ответа

Последним критерием САТК является терапевтический ответ на препараты, которые нацелены на ТК, такие как блокаторы H<sub>1</sub> гистаминовых рецепторов, антилейкотриеновые препараты, стабилизаторы мембран ТК. Контроль симптомов при минимальной эффективной дозе уменьшает частоту и тяжесть эпизодов САТК [5].

После выполнения диагностических критериев заболевание следует классифицировать в соответствии с его конкретным вариантом. На основании Венского консенсуса САТК можно разделить на первичный (клональный), вторичный (неклональный) и идиопатический САТК.

Проводится детальное аллергологическое обследование, определяется уровень базальной триптазы в сыворотке крови и проводится определение мутации *KIT* D816V.

Первичный или клональный САТК (D89.41) диагностируется при обнаружении мутации *KIT* D816V и/или aberrантной экспрессии CD25, и подтверждается исследованием костного мозга. Протекает с подтвержденным мастоцитозом или только с 2 второстепенными критериями мастоцитоза.

Вторичный САКТ (D89.43) чаще опосредован IgE или другими реакциями гиперчувствительности (например, анафилаксия, вызванная лекарственными средствами, пищей или ядом перепончатокрылых). Однако возможно выявление аутоиммунной патологии, инфекционных заболеваний (заболевания кожи или *Helicobacter pylori* + гастрит) и интоксикаций.

Наконец, при выполнении критериев САТК, но отсутствии четко идентифицируемых триггеров и признаков клональной популяции ТК, диагностируется идиопатический САТК (D89.42) [13].

Однако ряд авторов [1] настаивали на расширении диагностических критериев и предложили использовать для диагностики САТК критерии так называемого Консенсуса 2:

Наличие 2 типичных симптомов активации ТК и  $\geq 1$  из следующих:

1. Выявление повышения медиаторов ТК (гистамин, простагландин D2, простагландин F2, лейкотриен E4, гепарин, триптаза, хромогранин А сыворотки или N-метилгистамин мочи).

2. Биопсия кожи с определением более 20 ТК в поле зрения.

Плюс положительный клинический ответ на терапию, направленную на ТК.

Было предложено диагностировать САТК в клинической практике на основе любого из двух рецензируемых опубликованных предложений по диагностическим критериям САТК: Консенсуса 1 или Консенсуса 2 [1].

Это не только расширило критерии диагностики, но и привело к предположению о наличии САТК при таких диагнозах, как «гипермобильный синдром Элерса–Данлоса», «фибромиалгия», «синдром жжения», «мигрень», «синдром раздраженного кишечника», «синдром постуральной ортостатической тахикардии» и сопутствующие тревожные расстройства. Эти состояния могут имитировать расстройства активации ТК, эмоционально обременительны для пациентов и врачей, поскольку они сложно диагностируются и приводят к ощущению потери контро-

ля, социальной стигматизации и значительному ухудшению качества жизни. Клинические критерии Консенсуса 2, которые не обладают достаточной специфичностью для диагностики САТК, включают астенический и болевой синдромы, расстройства настроения, тревожность, эндокринные и неврологические нарушения. Использование непроверенных и менее специфических (или неспецифических) лабораторных тестов, приводит к гипердиагностике САТК, что не только задерживает получение адекватного медицинского лечения и ухудшает качество жизни пациентов, но и способствует использованию нетрадиционных и потенциально опасных методов терапии, таких как химиотерапевтические препараты [13].

Solomon B.D. и соавт. [7] провели исследование, в котором проанализировали альтернативные критерии САТК. Для оценки специфичности критериев были использованы несколько крупных языковых моделей. Для сравнений критериев консенсуса и альтернативных критериев САТК было определено несколько наборов контрольных критериев, включая критерии болезни Кавасаки АНА15, критерии системной красной волчанки EULAR-ACR16 и SLICC17, а также критерии мигрени с аурой ICHD-318. Результаты исследования показали, что предложенные альтернативные критерии САТК оказались выбросами из-за отсутствия диагностической специфичности, что может привести к рискам гипердиагностики САТК в ущерб более уместным диагнозам. Вероятность того, что альтернативные критерии объединяют состояния с различным патогенезом, также может объяснить отсутствие положительной реакции пациентов на стандартную терапию, направленную на лечение САТК [7].

В исследовании Zaghmout T. и соавт. (2024) [14] была определена общая распространенность САТК, которая составила 4,4% во всей когорте (n = 703), что согласуется с результатами другого исследования, в котором диагноз «САТК» был подтвержден у 2% пациентов с предполагаемым САТК (n = 100). [4]. В этих исследованиях показано, что именно анафилаксия, служит основополагающим критерием для САТК. Поэтому на первом этапе диагностики важно определить, соответствует ли пациент критериям анафилаксии [6].

## Заключение

Диагностика САТК представляет собой сложный и трудоемкий процесс, требующий наличия специализированных исследований, которые не

всегда доступны. Для точной диагностики САТК крайне важно провести скрининг пациентов по трем диагностическим критериям Консенсуса 1. Необходимо выполнить комплексное клиническое обследование, тщательный сбор анамнеза, аллергические тесты, исследование триптазы и молекулярные анализы на наличие мутации КИТ D816V, что возможно в Центрах гематологии, занимающихся диагностикой и лечением системного мастоцитоза [14].

Важно отметить, что диагноз «неуточненный или вероятный САТК» (D89.49) не является окончательным и должен мотивировать врача к проведению дифференциальной диагностики. Чрезмерная диагностика САТК может привести к тому, что основное заболевание, не связанное с активацией ТК, останется незамеченным, что, в свою очередь, может задержать установление правильного диагноза и начало необходимого лечения.

## Список литературы / References

1. Afrin L.B., Ackerley M.B., Bluestein L.S., Brewer J.H., Brook J.B., Buchanan A.D., Cuni J.R., Davey W.P., Dempsey T.T., Dorff S.R., Dubravec M.S., Guggenheim A.G., Hindman K.J., Hoffman B., Kaufman D.L., Kratzer S.J., Lee T.M., Marantz M.S., Maxwell A.J., McCann K.K., McKee D.L., Menk Otto L., Pace L.A., Perkins D.D., Radovsky L., Raleigh M.S., Rapaport S.A., Reinhold E.J., Renneker M.L., Robinson W.A., Roland A.M., Rosenbloom E.S., Rowe P.C., Ruhoy I.S., Saperstein D.S., Schlosser D.A., Schofield J.R., Settle J.E., Weinstock L.B., Wengenroth M., Westaway M., Xi S.C., Molderings G.J. Diagnosis of mast cell activation syndrome: A global “consensus-2.” *Diagnosis*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 137-152.
2. Akin C., Scott L.M., Kocabas C.N., Kushnir-Sukhov N., Brittain E., Noel P., Metcalfe D.D. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 7, pp. 2331-2333.
3. Butterfield J.H. Increased excretion of mast cell mediator metabolites during mast cell activation syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2023 Vol. 11, no. 8, pp. 2542-2546.
4. Buttgerit T., Gu S., Carneiro-Leão L., Gutsche A., Maurer M., Siebenhaar F. Idiopathic mast cell activation syndrome is more often suspected than diagnosed-A prospective real-life study. *Allergy*, 2022, Vol. 77, no. 9, pp. 2794-2802.
5. Gülen T., Akin C., Bonadonna P., Siebenhaar F., Broesby-Olsen S., Brockow K., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Oude Elberink H.N.G., Butterfield J.H., Sperr W.R., Alvarez-Twose I., Horny H.P., Sotlar K., Schwaab J., Jawhar M., Zanotti R., Nilsson G., Lyons J.J., Carter M.C., George T.I., Hermine O., Gotlib J., Orfao A., Triggiani M., Reiter A., Hartmann K., Castells M., Arock M., Schwartz L.B., Metcalfe D.D., Valent P. Selecting the right criteria and proper classification to diagnose mast cell activation syndromes: a critical review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, Vol. 9, no. 11, pp. 3918-3928.
6. Gülen T., Akin C. Anaphylaxis and mast cell disorders. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2022, Vol. 42, no. 1, pp. 45-63.
7. Solomon B.D., Khatri P. Clustering of clinical symptoms using large language models reveals low diagnostic specificity of proposed alternatives to consensus mast cell activation syndrome criteria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2025, Vol. 155, no. 1, pp. 213-218.
8. Sonneck K., Florian S., Müllauer L., Wimazal F., Födinger M., Sperr W.R., Valent P. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: Monoclonal mast cell activation syndrome. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2007, Vol. 142, no. 2, pp. 158-164.
9. Valent P., Akin C., Arock M. Reversible elevation of tryptase over the individual’s baseline: why is it the best biomarker for severe systemic mast cell activation and MCAS? *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2024, Vol. 24, no. 3, pp. 133-141.
10. Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Brockow K., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Siebenhaar F., Sperr W.R., Oude Elberink J.N.G., Butterfield J.H., Alvarez-Twose I., Sotlar K., Reiter A., Kluin-Nelemans H.C., Hermine O., Gotlib J., Broesby-Olsen S., Orfao A., Horny H.P., Triggiani M., Arock M., Schwartz L.B., Metcalfe D.D. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1125-1133.
11. Valent P., Akin C., Sperr W.R., Horny H.P., Arock M., Metcalfe D.D., Galli S.J. New Insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu. Rev. Pathol.*, 2023, Vol. 24, no. 18, pp. 361-386.

12. Valent P., Hartmann K., Bonadonna P., Gülen T., Brockow K., Alvarez-Twose I., Hermine O., Niedoszytko M., Carter M.C., Hoermann G., Butterfield J.H., Lyons J.J., Sperr W.R., Greiner G., Sotlar K., Kluijn-Nelemans H.C., Schwaab J., Lange M., George T.I., Siebenhaar F., Broesby-Olsen S., Jawhar M., Nedoszytko B., Castells M., Orfao A., Gotlib J., Reiter A., Horny H.P., Triggiani M., Arock M., Metcalfe D.D., Akin C. Global classification of mast cell activation disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2022, Vol. 10, no. 8, pp. 1941-1950.

13. Weiler C.R., Austen K.F., Akin C., Barkoff M.S., Bernstein J.A., Bonadonna P., Butterfield J.H., Carter M., Fox C.C., Maitland A., Pongdee T., Mustafa S.S., Ravi A., Tobin M.C., Vliagoftis H., Schwartz L.B. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 4, pp. 883-896.

14. Zaghmout T., Maclachlan L., Bedi N., Gülen T. Low Prevalence of idiopathic mast cell activation syndrome among 703 patients with suspected mast cell disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2024, Vol. 12, no. 3, pp. 753-761.

---

**Авторы:**

**Микрюкова Н.В.** — заведующая отделением профилактики и экспертизы профессиональной пригодности поликлиники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

**Калинина Н.М.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики научно-исследовательского центра ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

---

**Authors:**

**Mikryukova N.V.**, Head, Department of Prevention and Expertise of Professional Suitability of the Polyclinic, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Kalinina N.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 18.02.2025

Отправлена на доработку 26.02.2025

Принята к печати 23.03.2025

---

Received 18.02.2025

Revision received 26.02.2025

Accepted 23.03.2025