

DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.144  
УДК: 616-072.5+ 616.24-004

## КІЛЬКІСНИЙ І МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ: ВИВЧЕННЯ ЗВ'ЯЗКІВ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ І АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

Р.І. Яцишин, О.І. Дрогомерецька

*Івано-Франківський національний медичний університет  
Кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка,  
м. Івано-Франківськ, Україна  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1262-5609>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-1434>, e-mail: [yatsyshyn\\_roman25@ukr.net](mailto:yatsyshyn_roman25@ukr.net)*

**Резюме.** Метою цього дослідження було проведення порівняльного аналізу кількісних та морфометричних показників тромбоцитів у хворих на системну склеродермію (ССД) та у здорових осіб; встановлення можливих зв'язків між цими показниками та індикаторами запалення та активності ССД.

**Методи.** Наше дослідження було проведено ретроспективно. Дослідження охоплювало 52 осіб із діагнозом ССД і контрольну групу з 30 здорових учасників. Кожен учасник дослідження пройшов ретельну загальну клінічну оцінку. Ступінь активності захворювання оцінювали згідно з рекомендаціями EUSTAR, а тяжкість уражень шкіри оцінювали за адаптованою шкалою оцінки шкіри Роднана (MRSS). Кожній людині проводився розгорнутий аналіз крові (РАК), а також вимірювалася концентрація С-реактивного білка (CRP). Дослідження тромбоцитарних індексів (ТІ) проводили за даними РАК. Наша основна увага охоплювала загальну кількість тромбоцитів (Plt), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширину розподілу тромбоцитів (PDW), тромбокрит (PCT) і співвідношення тромбоцит-лімфоцит (PLR).

**Результати.** Показники інтенсивності запалення були достовірно вищими серед пацієнтів із ССД у порівнянні із групою контролю. ТІ також продемонстрували статистично достовірну різницю при порівнянні двох груп. Так показники MPV та PDW серед осіб із ССД ( $9.61 \pm 0.05$  та  $18.43 \pm 0.06$  відповідно) були нижчими, ніж у представників контрольної групи ( $10.94 \pm 0.21$  та  $18.93 \pm 0.11$  відповідно). Натомість PCT та PLR навпаки були достовірно вищими саме серед пацієнтів із ССД ( $0.23 \pm 0.04$  та  $111.4$  ( $94.3-125.7$  відповідно)). Також було визначено кореляційні взаємозв'язки ТІ та ШОЕ, CRP, індексом активності EUSTAR та MRSS. Найсильніший кореляційний зв'язок виявився між показниками PDW та CRP ( $-0.78$ ,  $p < 0.005$ ) та індексом активності EUSTAR ( $-0.74$ ,  $p < 0.05$ ). Кореляційний зв'язок між ТІ та MRSS був слабкої сили та не продемонстрував статистичної достовірності.

**Висновок.** Рівні тромбоцитарних індексів можуть служити легко вимірюваним фактором, що вказує на запальний статус осіб із системною склеродермією.

**Ключові слова:** системна склеродермія, тромбоцитарні індекси, морфометричний аналіз, запалення, активність захворювання.

**Вступ.** Системна склеродермія (ССД), також відома як системний склероз, є хронічним аутоімунним розладом, що характеризується прогресуючим фіброзом шкіри та внутрішніх органів а також судинними аномаліями. Ця багатогранна патологія виникає внаслідок порушення регуляції імунної відповіді, дисфункції судин і надмірного відкладення колагену, що призводить до ремоделювання тканин і порушення функціонування органів та систем. Незважаючи на численні дослідження, точна етіологія та механізми, що лежать в основі патогенезу ССД, залишаються не до кінця вивченими [1]. Проте нові дані підкреслюють значну участь тромбоцитів у патогенезі цього захворювання, проливаючи світло на їх ключову роль у моделюванні імунних реакцій, цілісності судин і фіброзних процесів [2].

Окрім загальноновизнаної ролі тромбоцитів у процесах підтримки гемостазу та механізмах тромбозу все більшу увагу дослідників привертає їхній внесок у регуляцію імунітету та запалення. Ці без'ядерні компоненти крові мають набір біоактивних молекул, таких як хемокіни, цитокіни та фактори росту, які дозволяють їм взаємодіяти з різними імунними клітинами та

ендотеліальними клітинами. Примітно, що тромбоцити можуть ініціювати та підтримувати імунні відповіді, сприяючи рекрутуванню лейкоцитів, посилюючи презентацію антигену та вивільняючи прозапальні медіатори після активації [3]. У контексті ССД ці імунні взаємодії, керовані тромбоцитами, беруть участь у продовженні хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції та фіброзу тканин [4].

Судинні аномалії є типовою ознакою системної склеродермії, що характеризується ендотеліальною дисфункцією, порушенням вазодилатації та мікроангіопатією. Тромбоцити, тісно залучені до підтримки судинного гомеостазу, відіграють у цьому контексті подвійну роль. Хоча вони сприяють відновленню ендотелію та вазодилатації через вивільнення вазопротекторних факторів, вони також беруть участь у виробленні вазоконстрикторів, тим самим посилюючи порушення судин [5]. Крихкий баланс між цими протилежними функціями тромбоцитів порушується при ССД, що призводить до пошкодження мікросудин і тканинної гіпоксії, що ще більше підживлює фіброзний каскад.

Крім того, тромбоцити, знаходяться в складній взаємодії з фібробластами та компонентами позаклітинного матриксу, керуючи процесами ремоделювання тканин, що є центральними для патогенезу ССД. Фактори росту тромбоцитів і трансформуючий фактор росту  $\beta$ , стимулюють активацію фібробластів і синтез колагену, тим самим сприяючи надмірному відкладенню позаклітинного матриксу та фіброзу тканин [6]. Таким чином, тромбоцити служать не тільки ініціаторами запальних реакцій, але й ключовими медіаторами профіброзного середовища, характерного для ССД.

Впродовж останніх років вчені також звернули свою увагу на морфометричні параметри тромбоцитів та їх кількісні співвідношення з іншими клітинами крові. Тромбоцитарні індекси (ТІ) представляють інформативні параметри, які потенційно здатні висвітлити взаємодію між біологією тромбоцитів та імунними змінами при аутоімунних розладах. Використання цих індексів як додаткових маркерів є перспективним для підвищення діагностичної точності, прогностичної оцінки та терапевтичного моніторингу аутоімунних захворювань [7].

**Мета** даного дослідження полягала у проведенні порівняльного аналізу ТІ серед хворих із ССД та здорових осіб; визначення імовірної кореляції ТІ із показниками запалення та активності ССД.

**Методи.** Для проведення даного дослідження були залучені 52 пацієнти з підтвердженим діагнозом ССД, які сформували дослідну групу. Верифікацію діагнозу було здійснено згідно з критеріями класифікації Американського коледжу ревматології (ACR) / Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) 2013 року та національними рекомендаціями. Вік абсолютно всіх пацієнтів перевищував 18 років. Всі учасники дослідної групи перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні КНП "Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради" протягом 2018–2023 років. Для проведення порівняльного аналізу було сформовано контрольну групу, що складалася з 30 відносно здорових осіб, рандомізованих за статтю і віком. Критеріями виключення з дослідження вважали: наявність супутньої ревматичної патології, гострих інфекційних захворювань, лімфо- чи мієлопроліферативних синдромів, різних типів онкологічних захворювань, іншої хронічної соматичної патології, період вагітності, використання антикоагулянтів, які потенційно могли вплинути на отримані результати.

У цій дослідницькій роботі було використано ретроспективний підхід при здійсненні аналізу медичної документації, яка знаходиться у електронній базі даних пацієнтів КНП "Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради". Оскільки аналіз мав ретроспективний дизайн, схвалення етичної комісії Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) та збір інформованих письмових згод пацієнтів не проводили.

Кожен учасник дослідження пройшов комплексну загальну клінічну оцінку. Було оцінено рівень активності захворювання згідно з рекомендаціями

EUSTAR та визначено інтенсивність шкірних уражень за модифікованою шкалою оцінки шкірних покривів за Роднаном. Усім особам було проведено розширений аналіз крові (РАК), виконаний на аналізаторі Abacus Junior (Угорщина), а також визначено рівень С-реактивного білка (СРБ). Аналіз ТІ було проведено за даними РАК. Наша увага була зосереджена на загальній кількості тромбоцитів (Plt), середньому об'ємі тромбоцитів (MPV), ширині розподілу тромбоцитів (PDW) і тромбоцитів (PCT), співвідношенні тромбоцитів та лімфоцитів (PLR).

При презентації статистичних даних ми дотримувалися формату  $M \pm \sigma$  (де  $M$  означає середнє значення, а  $\sigma$  представляє стандартне відхилення від середнього) для нормально розподілених даних, тоді як  $Me$  (IQR: Q1-Q3) (де  $Me$  є медіаною, а IQR представляє міжквартильний діапазон) було застосовано для даних, що відображають розподіл, відмінний від нормального. Нормальність розподілу визначали за допомогою тесту Шапіро-Вілкса. Достовірність відмінностей між обстеженими групами розраховували за допомогою аналізу Манна-Уїтні. Для виявлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками було використано кореляційний аналіз Пірсона. Для оцінки вибраних змінних був застосований бінарний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущими вважалися значення при  $p < 0,05$ . Для аналізу статистичних даних використовувалося програмне забезпечення Statistical Package for the Social Sciences версії 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

**Результати.** Соціо-демографічна картина в дослідній групі характеризувалась вагомою перевагою жінок 46/52 (88,5%) вік пацієнтів коливався в межах від 39 до 67 років і в середньому становив  $54.5 \pm 6.5$  роки. Середня тривалість захворювання становила 8.5 (IQR: 2.5-11.2) років. Серед пацієнтів із ССД 28 (53,8%) мали дифузну ССД і 24 (46,2%) – обмежену ССД.

При аналізі показників запальної відповіді організму очікувано спостерігалися значно вищі показники ШОЕ та СРР серед пацієнтів із ССД. Що стосується ТІ, спостерігалося помітне зниження середніх значень MPV серед учасників дослідної групи порівняно з контрольними особами. Окрім цього, було відмічено помітне середньої кількості тромбоцитів у пацієнтів із ССД порівняно з контрольною групою ( $368.56 \pm 36.2 \times 10^9/\text{л}$  порівняно з  $293.45 \pm 26.7 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0.013$ ). Детальні дані всіх показників відображено у табл. 1.

Примітно, що була виявлена негативна кореляція середньої сили між середніми значеннями MPV та рівнями ШОЕ та СРР у пацієнтів з ССД ( $p < 0.05$  та  $p < 0.005$  відповідно), як вказано у Табл 2. Схожою тенденцією відзначалась і кореляція між MPV та індексом активності EUSTAR. Натомість індекси PCT та PLR позитивно корелювали із показниками запалення та активності захворювання. Однак, варто зазначити, що суттєвої кореляції між значеннями ТІ і MRSS виявлено не було.

Таблиця 1

## Лабораторна характеристика тромбоцитарних індексів та показників інтенсивності запалення серед групи контролю та пацієнтів із ССД

	Контрольна група	Дослідна група	p
CRP, мг/л	1.4 (1.0-1.8)	3.8 (3.4 – 4.6)	<0.001
ШОЕ, мм/год	8 (4-10)	18 (16-25)	<0.001
Тромбоцити, $10^9$ /л	368.56±36.2	293.45±26.7	0.013
MPV, ф/л	10.94±0.21	9.61±0.05	0.015
PDW, %	18.93±0.11	18.43±0.06	0.036
PCT, од.	0.23±0.04	0.36±0.01	0.010
PLR, од.	111.4 (94.3-125.7)	137.4 (132.5-151.3)	0.006

Примітки: MPV – середній об'єм тромбоцитів, PDW – ширина розподілу тромбоцитів, PCT – тромбоцитокрит, PLR – співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів.

Таблиця 2

## Кореляційні співвідношення тромбоцитарних індексів та показників інтенсивності запалення, активності захворювання та інтенсивності ураження шкірних проявів

	CRP, r	ШОЕ, r	індекс активності EUSTAR, r	MRSS, r
MPV	- 0.67**	- 0.54*	- 0.63*	- 0.34
PDW	- 0.78**	-0.65*	- 0.74*	- 0.29
PCT	0.71*	0.62*	0.68*	0.41
PLR	0.65*	0.51*	0.62*	0.37

Примітки: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ , \*\*\* $p < 0.001$ ; MPV – середній об'єм тромбоцитів, MRSS – модифікована шкала оцінки шкірних покривів за Роднаном, PDW – ширина розподілу тромбоцитів, PCT – тромбоцитокрит, PLR – співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів.

**Обговорення.** У цій науковій роботі ми провели порівняння значень ТІ пацієнтів із ССД та здорових осіб. В ході аналізу вдалось встановити, що MPV та PDW були достовірно нижчими серед учасників дослідної групи. Натомість PLR та PCT продемонстрували обернену тенденцію. Варто зазначити, що нам вдалося підтвердити наявність кореляційного взаємозв'язку між ТІ та показниками запалення та активності ССД. Ці дані цілком відповідають гіпотезі щодо активної участі тромбоцитів у патогенезі ССД.

Індекси тромбоцитів, що охоплюють такі параметри, як MPV, PDW, PCT і PLR, стали цінними індикаторами, що відображають складну взаємодію між функціонуванням тромбоцитів та імунною дисрегуляцією при автоімунних захворюваннях [8]. Ці індекси, отримані на основі рутинних аналізів загальної аналізу крові, дають змогу зрозуміти розмір, неоднорідність і відносну кількість тромбоцитів у поєднанні з динамікою імунних клітин, таким чином потенційно можуть служити додатковими маркерами активності та тяжкості захворювання.

Середній об'єм тромбоцитів, що представляє середній розмір тромбоцитів, привернув увагу як потенційний показник активації та обміну тромбоцитів. Підвищені значення MPV спостерігалися при різних автоімунних розладах, що свідчить про підвищену активацію тромбоцитів і мегакаріопоез у відповідь на системне запалення [9]. Такий посилений оборот тромбоцитів може бути результатом взаємодії між тромбоцитами та прозапальними цитокінами, сприяючи рекрутингу імунних клітин і підтримці запального процесу, що характеризує автоімунний патогенез.

Ширина розподілу тромбоцитів, що відображає неоднорідність розміру тромбоцитів, доповнює

інформацію, яку надає MPV. Підвищення значень PDW було пов'язане з анізоцитозом тромбоцитів, що потенційно вказує на змінені механізми виробництва та руйнування тромбоцитів у контексті автоімунних розладів [10]. Ці варіації можуть виникати внаслідок імуноопосередкованого руйнування тромбоцитів або порушення тромбопоезу, тим самим підкріплюючи складний зв'язок між тромбоцитами та автоімунними реакціями.

Співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів, об'єднання кількості тромбоцитів і лімфоцитів, пропонує комплексне уявлення про делікатну рівновагу між імунними клітинами та тромбоцитами. Підвищені значення PLR були запропоновані як показники системного запалення та імунної дисрегуляції, що відображає складний взаємозв'язок між тромбоцитами та імунною реакцією [11]. Цей індекс не тільки підкреслює потенційний вплив тромбоцитів на динаміку імунних клітин, але також підкреслює їх роль як модуляторів запалення, яке є центральним для автоімунних розладів.

**Висновки.** В ході порівняльного аналізу вдалось встановити, що пацієнти із системною склеродермією характеризувались вищими показниками PCT та PLR, ніж в групі контролю. В свою чергу, контрольні особи мали вищі індекси MPV та PDW. Також підтверджено, що тромбоцитарні індекси змінюються у відповідності до інтенсивності запального процесу та активності системної склеродермії. PDW продемонстрував найсильніший негативний кореляційний зв'язок між CRP (-0.78,  $p < 0.005$ ) та індексом активності EUSTAR (-0.74,  $p < 0.05$ ). PCT, натомість, володів найсильнішою позитивною кореляцією з CRP (0.71,  $p < 0.05$ ) та EUSTAR (0.68,  $p < 0.05$ ). Це дає змогу

розглядати тромбоцитарні індекси як додаткові лабораторні параметри, які можна використовувати для клінічної оцінки стану пацієнтів із системною склеродермією.

#### References:

1. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
2. Garaiman A, Steigmler K, Gebhard C, Mihai C, Dobrota R, et al. Use of platelet inhibitors for digital ulcers related to systemic sclerosis: EUSTAR study on derivation and validation of the DU-VASC model. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(SI):S191-S1100. doi: 10.1093/rheumatology/keac405.
3. Jiang Z, Chen C, Yang S, He H, Zhu X, Liang M. Contribution to the peripheral vasculopathy and endothelial cell dysfunction by CXCL4 in Systemic Sclerosis. *J Dermatol Sci.* 2021;104(1):63-73. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.07.006.
4. Ntelis K, Solomou EE, Sakkas L, Lioussis SN, Daoussis D. The role of platelets in autoimmunity, vasculopathy, and fibrosis: implications for systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(3):409-417. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.004>
5. Scherlinger, M., Guillotin, V., Truchetet, M. E., Contin-Bordes, C., Sisirak, V., Duffau, P., et al. Systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: all roads lead to platelets. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17(6), 625-635.
6. Łukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol Int* 2018; 38(6):959-74. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>
7. Ibrahim, S. E., Morad, C. S., Farouk, N., Louis, A. Platelet indices as markers of inflammation in systemic sclerosis patients: relation to vascular endothelial growth factor and flow mediated dilatation. *The Egyptian Rheumatologist* 2018; 40(4), 239-242.
8. Федорович, Х. М., Яцишин, Р. І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Український ревматологічний журнал* 2021; 86(4): 52-6.
9. Soyuncu S, Turkbeyler IH, Pehlivan Y, Soyulu G, Goktepe MF, Bilici M, Zengin O, Kisacik B, Onat AM Mean platelet volume seems to be a valuable marker in patients with systemic sclerosis. *Inflammation* 2014; 37(1):100-6. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9716-x>
10. Ntelis K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas L, Daoussis D. Platelets in Systemic Sclerosis: the Missing Link Connecting Vasculopathy, Autoimmunity, and Fibrosis? *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(5):15. doi: 10.1007/s11926-019-0815-z.
11. Kim A, Kim Y, Kim GT, Ahn E, So MW, Sohn DH, Lee SG. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as potential makers for digital ulcers and interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cross-sectional analysis of data from a prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2020;40(7):1071-1079. doi: 10.1007/s00296-020-04604-6.

UDC: 616-072.5+ 616.24-004

## QUANTITATIVE AND MORPHOMETRIC PLATELET ANALYSIS IN SYSTEMIC SCLERODERMA: EXPLORING ASSOCIATIONS WITH INFLAMMATION AND DISEASE ACTIVITY

R.I. Yatsyshyn, O.I. Drogomeretska.

*Ivano-Frankivsk National Medical University  
Department of Internal Medicine No. 1, Clinical Immunology and Allergology named after Ye.M. Neiko, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1262-5609>,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-1434>,  
e-mail: [yatsyshyn\\_roman25@ukr.net](mailto:yatsyshyn_roman25@ukr.net)*

**Abstract. Background.** Systemic sclerosis (SSc) is a complex autoimmune disorder with far-reaching implications for various organ systems, imposing chronic disability and a significant burden on patients' lives. Despite ongoing research, definitive treatments for SSc remain elusive, necessitating a comprehensive exploration of potential diagnostic and prognostic markers.

**Aim.** In this study, we delve into the intricate relationship between platelet indicators and the inflammatory status of SSc patients, seeking to broaden our understanding of this multifaceted condition and pave the way for novel therapeutic avenues.

**Methods:** This retrospective research scrutinized medical records from a cohort of 52 individuals diagnosed with systemic sclerosis. The diagnosis criteria adhered to the 2013 ACR/EULAR classification standards and national guidelines, ensuring the accuracy and reliability of the patient selection. To provide a comparative perspective, we assembled a control group comprising 30 healthy participants, enabling a nuanced evaluation of disease-specific alterations. Each participant underwent a comprehensive clinical assessment, encompassing a meticulous evaluation of disease activity in line with EUSTAR guidelines. Concurrently, we employed the adapted Rodnan skin assessment scale to gauge the severity of skin lesions, recognizing the pivotal role of dermatological manifestations in SSc. To further explore potential links between systemic sclerosis and platelet function, we conducted a thorough complete blood count (CBC) for every individual, obtaining invaluable insights into platelet-related metrics. Within this framework, our primary focus rested on five key platelet indices, each bearing the potential to unravel crucial aspects of the disease's pathophysiology. These included the total platelet count (Plt), average platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), thrombocrit (PCT), and platelet-lymphocyte ratio (PLR). The inclusion of these diverse parameters aimed to capture a comprehensive view of platelet dynamics and their potential implications in SSc. Statistical analysis was meticulously executed using the Statistical Package for the Social Sciences version 26.0, ensuring the robustness and reliability of our findings.

**Results.** Patients diagnosed with SSc displayed significantly heightened markers of inflammation compared to their healthy counterparts, underscoring the systemic nature of the disease. Notably, platelet indices (PI) also displayed a statistically significant difference between

the two groups. Specifically, individuals with SSc had lower MPV and PDW values ( $9.61 \pm 0.05$  and  $18.43 \pm 0.06$ , respectively) compared to the control group ( $10.94 \pm 0.21$  and  $18.93 \pm 0.11$ , respectively). Conversely, PCT and PLR were notably higher among SSc patients ( $0.23 \pm 0.04$  and  $111.4$  [94.3-125.7], respectively). Furthermore, correlation relationships were established between PI and erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, EUSTAR activity index, and Modified Rodnan Skin Score (MRSS). The most robust correlation was observed between PDW and CRP ( $-0.78$ ,  $p < 0.005$ ) as well as the EUSTAR activity index ( $-0.74$ ,  $p < 0.05$ ). However, the correlation between PI

and MRSS was weak and did not attain statistical significance.

**Conclusion.** This study underscores the multifaceted role of platelet indices as accessible and informative markers of the inflammatory status in systemic sclerosis. By shedding light on the intricate relationship between platelet dynamics and systemic sclerosis, this research paves the way for further investigations into diagnostic and therapeutic avenues, ultimately aiming to improve the lives of individuals grappling with this complex autoimmune disorder.

**Keywords:** systemic sclerosis, platelet indices, morphometric analysis, inflammation, disease activity.

Стаття надійшла в редакцію 04.09.2023 р.

Стаття прийнята до друку 26.09.2023 р.