

Вплив препаратів L-аргініну й L-карнітину на динаміку показників ендогенної інтоксикації та системного капілярного витоку у хворих з ускладненим перебігом цукрового діабету

С.М. Недашківський¹, С.І. Бабак², О.А. Галушко¹

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

2. КНП «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. З метою дослідження впливу препаратів, що містять L-аргінін і L-карнітин, на показники ендогенної інтоксикації та системного капілярного витоку в пацієнтів з ускладненим перебігом цукрового діабету було обстежено 30 хворих на діабетичний кетоацидоз, репрезентативних за віком, статтю, супутньою патологією. Серед пацієнтів було 13 чоловіків і 17 жінок, середній вік яких становив $52,36 \pm 2,87$ року. У ході дослідження було показано, що застосування препарату Тіворель у комплексній терапії таких хворих сприяє зменшенню вираженості синдрому системного капілярного витоку та проявів ендогенної інтоксикації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендогенна інтоксикація, синдром системного капілярного витоку, L-аргінін, L-карнітин, Тіворель.

The effect of L-arginine and L-carnitine preparations on the dynamics of indicators of endogenous intoxication and systemic capillary leakage in patients with a complicated course of diabetes

S.M. Nedashkovskiy¹, S.I. Babak², O.A. Halushko¹

1. National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

2. Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. In order to study the effect of drugs containing L-arginine and L-carnitine on the indicators of endogenous intoxication and systemic capillary leakage in patients with complicated diabetes mellitus, 30 patients with diabetic ketoacidosis, representative by age, sex, comorbidity were examined. Among the patients were 13 men and 17 women, with a mean age of 52.36 ± 2.87 years. It is shown that the use of the drug Tivorel in the treatment of such patients reduces the severity of systemic capillary leakage syndrome and manifestations of endogenous intoxication.

KEY WORDS: endogenous intoxication, systemic capillary leakage syndrome, L-arginine, L-carnitine, Tivorel.

Влияние препаратов L-аргинина и L-карнитина на динамику показателей эндогенной интоксикации и системной капиллярной утечки у больных с осложненным течением сахарного диабета

С.М. Недашковский¹, С.И. Бабак², А.А. Галушко¹

1. Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

2. КНП «Киевская областная клиническая больница», г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. С целью исследования влияния препаратов, содержащих L-аргинин и L-карнитин, на показатели эндогенной интоксикации и системной капиллярной утечки у пациентов с осложненным течением сахарного диабета было обследовано 30 больных диабетическим кетоацидозом, репрезентативных по возрасту, полу, сопутствующей патологии. Среди пациентов было 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст которых составил $52,36 \pm 2,87$ года. В ходе исследования было показано, что применение препарата Тиворель в комплексной терапии таких больных способствует уменьшению выраженности синдрома системной капиллярной утечки и проявлений эндогенной интоксикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенная интоксикация, синдром системной капиллярной утечки, L-аргинин, L-карнитин, Тиворель.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у 2021 році становила 537 млн осіб (8,9 % населення світу). До 2040 року очікується збільшення числа хворих на ЦД до 642 млн осіб (кожен 10-й мешканець Землі) [1]. В Україні 2021 року налічувалося 2 млн 325 тис. хворих на ЦД, а поширеність захворювання в дорослих віком від 20 до 79 років становила 7,1 % [2]. ЦД є основною причиною сліпоти, ниркової недостатності, інфарктів, інсульту й ампутації нижніх кінцівок, які призводять до ранньої інвалідизації та летальних наслідків.

Глибокі та різнобічні порушення метаболічних процесів, що властиві ЦД, можуть за певних умов призводити до тяжких ускладнень, які становлять безпосередню загрозу життю хворого та потребують невідкладної допомоги. До числа таких критичних (невідкладних) станів у разі ЦД належать різні види гострих порушень вуглеводного обміну, зокрема діабетичний кетоацидоз (ДКА).

Своєю чергою, гострі порушення вуглеводного обміну при ЦД часто супроводжуються розвитком ендогенної інтоксикації та синдрому системного капілярного витоку (ССКВ), прогресування котрих багато в чому визначає клінічну картину та прогноз захворювання. У терапії хворих на ЦД добре зарекомендували себе препарати на основі L-аргініну й L-карнітину. Зокрема, було доведено ефективність L-аргініну при синдромі діабетичної стопи [3], у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу [4].

Іншою речовиною, здатною покращити стан хворих на ЦД із ССКВ на тлі інтоксикації, є L-карнітин (левокарнітин). Було показано ефективність левокарнітину у хворих на діабетичну ретинопатію [5], в лікуванні серцево-судинної патології на тлі ЦД [6, 7]. Левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів і кетонів тїл. Окрім того, L-карнітин має власні детоксикаційні властивості. Зокрема, L-карнітин видаляє токсичні метаболіти ацетил-КоА з мітохондрій [8].

Видається логічним припустити, що комбінація цих засобів буде ефективною й у лікуванні хворих із гострим порушенням вуглеводного обміну при ЦД. Проте в наявній літературі немає даних про ефективність застосування цих засобів у хворих на ДКА. Зокрема, відсутні дані про їхній вплив на показники ендогенної інтоксикації та параметри ССКВ, що й обумовило необхідність проведення цього дослідження.

Мета роботи: встановити вплив застосування комбінації L-аргініну й L-карнітину на динаміку показників ендогенної інтоксикації та ССКВ у хворих на ДКА.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання було обстежено 30 хворих на ДКА, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) загального профілю КНП «Київська обласна клінічна лікарня», репрезентативних за віком, статтю, супутньою патологією. Серед пацієнтів було 13 чоловіків і 17 жінок, середній вік яких становив $52,36 \pm 2,87$ року.

Усі хворі були поділені на дві групи: 1-ша група ($n=15$) – хворі на ДКА, які отримували традиційне лікування (згідно з Наказом МОЗ України № 1021 від 29.12.2014); 2-га група ($n=15$) – хворі на ДКА, які отримували традиційне лікування з додаванням препаратів L-аргініну й L-карнітину (розчин Тіворель, «Юрія-Фарм», Україна, який в 1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) доведено крапельно 1 раз на добу протягом 3 днів. Тіворель виявляє протизапальні, імуномодулювальні, дезінтоксикаційні, мембраностабілізуювальні, антиоксидантні властивості [8].

Основні характеристики й антропометричні показники хворих у групах дослідження представлено в таблиці 1.

У всіх хворих було використано такі методи дослідження:

- клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження для підтвердження діагнозу ДКА згідно з Наказом МОЗ України № 1021 від 29.12.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу в молодих людей та дорослих»;
- аналіз даних анамнезу (тривалість ЦД, наявність ускладнень і супутніх захворювань); моніторинг вуглеводного обміну (глікемічний профіль, глюкозурія, ацетонурія, HbA_{1c}); клініко-біохімічний моніторинг (рівень гемоглобіну, гематокрит, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів, уміст загального білка, білірубину, K^+ , Na^+ , сечовини, креатиніну, фібриногену, протромбіновий індекс, активність АЛТ/АСТ), аналіз стану хворих (за SOFA, шкалою коми Глазго); моніторинг показників гемодинаміки (систолический артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, ударний об'єм, загальний периферичний опір судин);

Таблиця 1. Загальна характеристика й антропометричні показники хворих у групах дослідження

Показник	Групи дослідження	
	1-ша	2-га
Кількість хворих, n	15	15
ЦД, 1/2 тип, n	3/12	2/13
Тривалість перебігу ЦД, роки	$4,6 \pm 4,3$	$4,2 \pm 1,9$
Вік, роки	$52,6 \pm 9,7$	$51,8 \pm 8,6$
Стать, чоловіча/жіноча	7/8	6/9
Зріст, см	$170,8 \pm 8,7$	$172,4 \pm 10,3$
Вага, кг	$78,3 \pm 11,8$	$80,9 \pm 8,7$
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,8 \pm 1,7$	$27,2 \pm 1,3$

Примітка: статистично достовірної різниці між групами дослідження не виявлено ($p > 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- вивчення стану ендogenousної інтоксикації організму на підставі таких показників: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа, лейкоцитарні індекси (індекс Кребса (ІК) – відношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої самої кількості лімфоцитів; відношення числа лімфоцитів до числа моноцитів (ІЛМ); відношення кількості нейтрофілів до суми моноцитів і лімфоцитів (ІН/ЛМ); показник сорбційної здатності еритроцитів – СЗЕ) [9];
- динамічна оцінка водного балансу організму для оцінки вираженості ССКВ. Для оцінки стану секторальної рідини застосовували неінвазійний метод інтегральної двочастотної імідансометрії за допомогою комп'ютерного реоаналізатора «Діамант-Р». Реєстрація та визначення показників проводилися за формулами В.Г. Покровського в автоматичному режимі [10]. У протоколі визначали значення обсягів рідинних секторів: загальний об'єм рідини, внутрішньоклітинна рідина, позаклітинна рідина, інтерстиційна рідина (ІСР), об'єм плазми (ОП).

Аналіз отриманих результатів виконано на таких етапах: під час госпіталізації у ВІТ, через 3 та 7 діб від початку лікування. Неінвазивна реєстрація показників імідансометрії проводилася щодня від дня надходження до завершення курсу лікування у ВІТ.

Результати проаналізовано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакета програм SPSS 16.0. Середні величини за відсутності суперечностей із законом нормального розподілу даних порівнювали з використанням двостороннього непарного критерію Стюдента. При розподілі даних, що суперечили цьому закону, використовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна – Вітні (U), χ^2 , точний критерій Фішера, критерій Краскела – Волліса тощо. Нульова гіпотеза: між значеннями контрольних вимірів основної та контрольної груп немає достовірної різниці. Нульову гіпотезу відкидали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Під час аналізу клінічних даних було встановлено, що перебіг ДКА у хворих обох груп переважно супроводжувався типовими скаргами (слабкість, спрага, нудота, задишка, свербіж), об'єктивною фізикальною картиною. Зокрема, при госпіталізації у 23 із 30 хворих (76,7 %) спостерігали запах ацетону з рота та дихання Куссмауля, у 8 із 30 хворих (26,7 %) реєструвалися гіпертермічні

реакції. Чимало хворих під час госпіталізації мали прояви гіповолемії. Наприклад, у 7 хворих 1-ї групи (46,6 %) й у 8 хворих 2-ї групи (53,3 %) відзначалася артеріальна гіпотензія, у 12 хворих 1-ї групи (80,0 %) і в 11 хворих 2-ї групи (73,3 %) – тахікардія з частотою серцевих скорочень понад 100-110 уд./хв. Однак ці результати у хворих обох груп не мали статистично достовірної різниці ($p > 0,05$). У всіх хворих діагноз ДКА було підтверджено клінічною картиною, даними гікемії та результатами біохімічних методів дослідження.

Дослідження показників ендogenousної інтоксикації.

Динаміка показників ендogenousної інтоксикації представлена в таблиці 2.

Аналіз цих результатів свідчить, що у хворих обох груп протягом першої доби від госпіталізації спостерігалася закономірне підвищення індексів інтоксикації. У хворих 1-ї групи на третю добу відзначалося подальше підвищення цих індексів, тоді як у 2-й групі ці показники стабілізувалися й навіть знижувалися. Наприклад, ЛІІ в 1-й групі становив $4,63 \pm 2,24$, тоді як у 2-й групі – $3,02 \pm 0,92$ ($p < 0,05$), а ІН/ЛМ у 1-й групі – $3,27 \pm 1,09$ проти $2,03 \pm 0,84$ у 2-й ($p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігалися й на 7-й день лікування. Зокрема, показник ІК у 1-й групі становив $3,37 \pm 1,06$, тоді як у 2-й групі він знизився до $1,87 \pm 0,74$ ($p < 0,05$), а ІН/ЛМ у 1-й групі дорівнював $3,11 \pm 1,26$ проти $1,25 \pm 0,39$ у 2-й ($p < 0,01$). Представлена динаміка лейкоцитарних індексів свідчить, що додавання препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель) до традиційної терапії хворих на ДКА сприяє більш значному зменшенню ендogenousної інтоксикації порівняно з таким у групі пацієнтів, у яких зазначене лікування не проводилося.

Дослідження показників ССКВ.

Аналіз результатів неінвазивної інтегральної двочастотної імідансометрії показав, що в усіх пацієнтів обох груп під час госпіталізації спостерігалася значне зниження ступеня загальної гідратації та кількості внутрішньосудинної рідини. Зокрема, рівень позаклітинної рідини в 1-й групі знизився на $4,64 \pm 1,82$ %, у 2-й групі – на $4,32 \pm 1,94$ %, а рівень ОП – на $9,45 \pm 3,27$ та $9,23 \pm 2,89$ % відповідно ($p > 0,05$). Одразу після початку інфузійної терапії ці показники стали покращуватися, а на 3-4-ту добу лікування досягли нормальних. Інша картина спостерігалася щодо параметрів ІСР (рис.).

Як видно з представленої діаграми, об'єм ІСР під час госпіталізації становив $12,8 \pm 1,2$ л у 1-й групі та $12,85 \pm 0,9$ л у 2-й групі при обрахованій нормі $12,24$ л. Тобто вже

Таблиця 2. Показники інтоксикації у хворих обох груп на різних етапах дослідження

Показник	1-ша група			2-га група		
	День 1	День 3	День 7	День 1	День 3	День 7
ЛІІ	$3,21 \pm 1,45$	$4,63 \pm 2,24$	$2,12 \pm 1,84$	$3,37 \pm 1,23$	$3,02 \pm 0,92^*$	$1,28 \pm 1,18$
ІК	$4,86 \pm 0,97$	$5,33 \pm 1,04$	$3,37 \pm 1,06$	$4,81 \pm 1,73$	$3,65 \pm 0,48$	$1,87 \pm 0,74^*$
ІНМ	$11,92 \pm 1,39$	$12,23 \pm 1,54$	$11,96 \pm 1,87$	$12,02 \pm 1,28$	$12,15 \pm 0,99$	$11,89 \pm 1,67$
ІЛМ	$6,34 \pm 1,59$	$6,45 \pm 1,27$	$5,98 \pm 1,83$	$6,99 \pm 0,93$	$6,38 \pm 1,67$	$5,84 \pm 1,02$
ІН/ЛМ	$2,56 \pm 0,18$	$3,27 \pm 1,09$	$3,11 \pm 1,26$	$2,64 \pm 1,01$	$2,03 \pm 0,84^*$	$1,25 \pm 0,39^*$
СЗЕ	$31,18 \pm 4,3$	$44,98 \pm 6,7$	$32,76 \pm 5,3$	$32,13 \pm 2,68$	$42,25 \pm 7,13$	$31,99 \pm 8,63$

Примітка: ІНМ – відношення кількості нейтрофілів до кількості моноцитів; * різниця між групами на відповідних етапах достовірна ($p < 0,05$); * різниця між групами на відповідних етапах достовірна ($p < 0,01$).

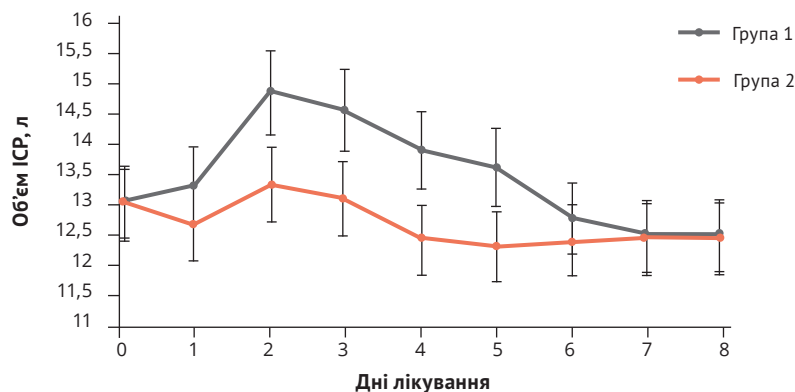


Рис. Динаміка змін об'ємів ІСР протягом лікування

в перші дні відбувалося накопичення рідини в інтерстиції. Протягом подальших 3 днів об'єм ІСР продовжував збільшуватися. При цьому на тлі введення Тіворелю спостерігалось достовірно менше зростання кількості рідини в інтерстиції, зокрема на 2-й день: об'єми ІСР становили $14,8 \pm 1,5$ л у 1-й групі та $13,2 \pm 0,9$ л у 2-й групі ($p < 0,05$); на 3-й день – $14,5 \pm 0,8$ та $12,95 \pm 1,1$ л відповідно ($p < 0,05$); на 4-й день – $13,8 \pm 1,6$ та $12,2 \pm 1,3$ л ($p < 0,05$). Починаючи з 5-го дня показники ІСР стабілізувалися й на 7-8-й день лікування досягли нормальних в обох групах.

Отже, на тлі декомпенсації вуглеводного обміну та дегідратації у хворих на ДКА відбувається збільшення об'ємів рідини інтерстиційного простору, що зумовлено розвитком ССКВ. Унаслідок застосування препарату Тіворель спостерігається зменшення проявів капілярного

витікання, що проявляється в зниженні гіпергідратації інтерстицію.

Загалом хворі добре переносили терапію з використанням Тіворелю, ускладнень і побічних ефектів на введення цього препарату не зареєстровано.

Висновки

1. У хворих на ДКА при госпіталізації спостерігаються зростання показників лейкоцитарних індексів інтоксикації, системна гіповолемія та гіпергідратація інтерстиційного простору.
2. Застосування препаратів, що містять L-аргінін і L-карнітин, у комплексній терапії хворих з ускладненим перебігом ЦД сприяє зменшенню вираженості ССКВ і проявів ендогенної інтоксикації.

Література

1. Міжнародна діабетична федерація (IDF) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.idf.org>.
2. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.diabetesatlas.org.
3. Шлапак І.П., Галушко О.А. Досвід застосування Тівортину в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи. *Клінічна хірургія*. 2011; 2 (815): 61-64.
4. Бойко В.В., Білецький С.В., Казанцева Т.В., Петринич О.А. Метаболічні ефекти Корвітину і Тівортину у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Здобутки клінічної й експериментальної медицини*. 2018; 1: 50-54.
5. Швед М.І., Гринчук У.І., Піговська Ю.А., Швед А.М., Геряк С.М. Ендотеліпротекторна ефективність Тіворелю у хворих на діабетичну ретинопатію. *Здобутки клінічної й експериментальної медицини*. 2018; 2: 194-201.
6. Ташук В.К. Ефективність L-аргініну й L-карнітину в лікуванні серцево-судинної та коморбідної патології. *Здоров'я України*. 2020, 3: 41.
7. Мостовой Ю.М., Распутин Л.В., Диденко Д.В., Распутин В.В., Межиевская И.А., Бронюк А.В. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом: возможность и целесообразность кардиопротекции. *Серце і судини*. 2018, 4: 5-10.
8. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Тріщинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. – К.: Книга-плюс, 2020. – 304 с.
9. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. *Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря*. 2009; 6 (19): 23-29.
10. Булатов Р.Д. Применение интегральной двухчастотной импедансометрии в клиническом мониторинге у больных деструктивным панкреатитом. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 3: 59-62.

References

1. International Diabetes Federation (IDF). Available at: <http://www.idf.org>.
2. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. Available at: www.diabetesatlas.org.
3. Shlapak I.P., Halushko O.A. Experience in the use of Tivortin in the complex treatment of diabetic foot syndrome. *Clinical surgery*. 2011; 2 (815): 61-64.
4. Boyko V.V., Biletskyi S.V., Kazantseva T.V., Petrynich O.A. Metabolic effects of Corvutin and Tivortin in patients with hypertension combined with stable coronary heart disease and type 2 diabetes. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2018; 1: 50-54.
5. Shved M.I., Grynchuk U.I., Pigovska Yu.A., Shved A.M., Heryak S.M. Endothelial protective efficacy of Tivorel in patients with diabetic retinopathy. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2018; 2: 194-201.
6. Tashchuk V.K. Effectiveness of L-arginine and L-carnitine in the treatment of cardiovascular and comorbid pathology. *Health of Ukraine*. 2020, 3: 41.
7. Mostovoi Yu.M., Rasputina L.V., Didenko D.V., Rasputin V.V., Mezhiyevskaya I.A., Bronyuk A.V. Acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: possibility and expediency of cardioprotection. *Heart and blood vessels*. 2018; 4: 5-10.
8. Polishchuk M.E., Halushko O.A., Gumeniuk M.I., Trishchynska M.A. Infusion therapy in neurology and neurosurgery. Kyiv: Book-plus, 2020. 304 p.
9. Speransky I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. Integral indices of intoxication as criteria for assessing the severity of endogenous intoxication, its complications and the effectiveness of treatment. *Acute and emergency conditions in a doctor's practice*. 2009; 6 (19): 23-29.
10. Bulatov R.D. Application of integral two-frequency impedance measurement in clinical monitoring in patients with destructive pancreatitis. *Anesthesiology and resuscitation*. 2012; 3: 59-62.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Недашківський Сергій Михайлович

Доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7069-4517

Бабак Сергій Іванович

Завідувач відділення інтенсивної терапії КНП «Київська обласна клінічна лікарня».

Канд. мед. наук.

1, вул. Багговутівська, м. Київ, 04106, Україна.

Галушко Олександр Анатолійович

Професор кафедри сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Nedashkivskiy Serhii Mykhailovich

Associate professor of the department of anesthesiology and intensive therapy, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7069-4517

Babak Serhii Ivanovich

Head of the intensive care unit of the Kyiv Regional Clinical Hospital.

PhD.

1, Baggovutivska st., Kyiv, 04106, Ukraine.

Halushko Olexsandr Anatoliyovich

Professor of the family medicine and outpatient care department, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-21-25