

УДК 616.099+613.96+613.86

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

## Визначення ендогенної інтоксикації в осіб підліткового та юнацького віку, що палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 39-43; doi 10.15574/PP.2022.90.39

**For citation:** Lisetska IS, Rozhko MM. (2022). Determination of endogenous intoxication in teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 39-43. doi 10.15574/PP.2022.90.39

Шкідлива звичка паління становить важливу соціально-медичну проблему, що набуло характеру епідемії, у тому числі в Україні. Викликає занепокоєння те, що до цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. На сьогодні паління є модифікованим фактором ризику формування і прогресування багатьох захворювань, у тому числі стоматологічної патології, серед різних вікових груп, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку. Ротова порожнина є першим бар'єром на шляху тютюнового диму з токсинами і канцерогенами, які входять до його складу. Відомо, що патогенез багатьох захворювань супроводжується неспецифічною генералізованою відповіддю організму у вигляді розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ), вираженість якого може бути критерієм тяжкості патологічного процесу та впливати на перебіг захворювання. Загальноприйнятим маркером ЕІ в біологічних рідинах серед метаболітів, що дає змогу оцінити тяжкість захворювання, є молекули середньої маси (МСМ) — клас, що об'єднує різні за хімічною структурою компоненти масою від 500 до 5000 Да з чітко вираженою високою біологічною активністю.

**Мета** — визначити ступінь ЕІ в ротовій рідині за рівнем МСМ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

**Матеріали та методи.** Вивчено стоматологічний статус у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Ступінь ЕІ визначено за показником МСМ у ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Габриєлян Н.І. та співавт., 1984.

**Результати.** Під час аналізу показника в ротовій рідині пептидних залишків (МСМ<sub>254</sub>) в осіб I групи виявлено МСМ<sub>254</sub> в 1,4 раза більше, ніж в осіб IV групи ( $p < 0,001$ ). Аналогічну тенденцію простежено в інших групах — в осіб II та III груп МСМ<sub>254</sub> більше відповідно в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). Виявлено також різницю нуклеотидних залишків (МСМ<sub>280</sub>) у ротовій рідині осіб дослідних груп. Так, в осіб I групи відмічено МСМ<sub>280</sub> в 1,6 раза більше, ніж в осіб IV групи ( $p < 0,001$ ), та в 1,3 раза більше ( $p < 0,05$ ) в осіб II та III груп відповідно. Визначено зростання нуклеотидно-пептидного індексу залежно від наявності та виду шкідливої звички паління в учасників дослідження.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про розвиток ЕІ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. На це вказує зростання рівня МСМ у ротовій рідині обстежених осіб, маркера розвитку ендотоксикозу. Встановлено, що ступінь ЕІ залежить від виду паління, а також від ступеня розвитку патологічного процесу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** підлітки, юнаки, ендогенна інтоксикація, молекули середньої маси, паління.

## Determination of endogenous intoxication in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The harmful habit of smoking is an urgent and important socio-medical problem that has become an epidemic, including in Ukraine. It is a matter of concern that more than 500,000 young people join this bad habit every year. Today, smoking is a modified risk factor for the formation and progression of many diseases, including dental pathology among different age groups, especially among teenagers and young adults. The oral cavity is the first barrier to tobacco smoke with toxins and carcinogens that are part of it. It is known that the pathogenesis of many diseases is accompanied by a nonspecific generalized response of the organism in the form of endogenous intoxication (EI) syndrome, the severity of which may be a criterion for the severity of the pathological process and affect its course. Medium-weight molecules (MWM) are a common marker of EI in biological fluids among metabolites that can be used to assess the severity of disease. The universally accepted marker of EI in biological liquids among metabolites, which gives a possibility to assess the severity of the disease, is medium-weight molecules (MWM) — a class, which combines chemically differently structured components with a mass between 500 and 5000 Da and pronounced biologic activity.

**Purpose** — to determine the degree of EI in the oral fluid by the level of MWM in teenagers and young adults who smoke.

**Materials and methods.** It is studied the dental status of 114 teenagers and young adults aged 15 to 24 years, which was divided into groups: group I included 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; group II — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (Vapes); group III — 23 people who regularly smoke tobacco heating devices (IQOS); group IV — 43 people without a bad habit of smoking. The degree of EI was determined by the rate of MWM in oral fluid by the express method according to a modified method Gabrielyan NI et al., 1984.

**Results.** The analyze of the rate in the oral fluid of peptide residues (MWM<sub>254</sub>) in persons of the group I was exhibited 1.4 times more than in persons of the group IV ( $p < 0.001$ ). There was a similar tendency in the other groups — the group I and the group II had 1.3 times more MWM<sub>254</sub> ( $p < 0.05$ ) and 1.2 times more ( $p < 0.001$ ). There was also a difference in the nucleotide fillings (MWM<sub>280</sub>) in oral fluid of the study groups. Thus, in persons of the group I it was found MWM<sub>280</sub> 1.6 times more than in persons of the group IV ( $p < 0.001$ ) and 1.3 times more ( $p < 0.05$ ) in persons of the groups II and III respectively. The increase of nucleotide-peptide index was determined depending on the presence and type of malodorous behavior in the study participants.

**Conclusions.** The obtained results indicate the development of EI in teenagers and young adults who smoke, as indicated by the increase in the level of MWM in the oral fluid in the subjects, a marker of endotoxycosis. It was found that the degree of endogenous intoxication depends on the type of smoking, as well as the degree of development of the pathological process.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** teenagers and young adults, endogenous intoxication, medium weight molecules, smoking.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливою соціальною та медичною проблемою сьогодення залишається паління, яке за останні десятиріччя набуло характеру епідемії, у тому числі в Україні, та значно поширене серед різних верств населення й вікових груп. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі, 40% населення палить, що є найвищим показником серед країн Європи. Викликає занепокоєння те, що до цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. Кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток віком від 15 років палить сигарети. Близько 80% осіб починають палити сигарети в підлітковому віці, до 18 років. Крім того, останніми роками серед осіб підліткового та юнацького віку зростає популярність альтернативних видів паління. Так, серед 15–17-річних підлітків України понад 50% палять електронні сигарети, а 7,5% пробували системи для нагрівання тютюну [2,10,12,13,18,19].

Відомо, що паління чинить шкідливий вплив на весь організм людини. Доведено зв'язок цієї звички з близько 40 захворюваннями (онкологічними, серцево-судинними, респіраторними, стоматологічними тощо), втратою працездатності та передчасною смертю, яким людство здатне запобігти. Паління є важливим модельованим фактором ризику виникнення захворювань ротової порожнини, викликаючи специфічні для курців захворювання, а також призводить до виникнення, поглиблення та прогресування стоматологічних захворювань, наприклад, захворювань тканин пародонту. Органи ротової порожнини є мішенями для токсичного впливу тютюнового диму, а ротова порожнина – це перший бар'єр на його шляху в організмі людини [3,5,9,13,17].

Численні дослідження свідчать, що патогенез багатьох захворювань супроводжується неспецифічною генералізованою відповіддю організму у вигляді розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) – складного універсального поліетіологічного і поліпатогенетичного синдромокомплексу, вираженість якого може бути критерієм тяжкості патологічного процесу та впливати на перебіг захворювання. Синдром ЕІ характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстанцій – надлишку продуктів нормального або патологічного обміну речовин, клітинного реагування. Крім того, ЕІ як ланка загального синдрому інтоксикації є складовою загального синдрому запальної відповіді. Розвиток ЕІ викликає гостре або хронічне пору-

шення гомеостазу, порушення мікроциркуляції з дисфункцією всіх органів і систем та призводить у подальшому до виникнення поліорганної недостатності. Характер та розвиток ендотоксикозу залежить від патогенетичних факторів ЕІ та стану біологічних бар'єрів, що стримують поширення токсинів, а також від механізмів їх переносу, депонування, біодеградації та виведення. Ендогенними токсичними субстанціями можуть бути різноманітні речовини, токсини, метаболіти, ферменти, перекисні продукти, біологічно активні речовини різних класів у концентраціях, що перевищують фізіологічні, тощо. Загальноприйнятим маркером ЕІ в біологічних рідинах серед метаболітів, що дає змогу оцінити тяжкість захворювання та дати йому прогноз і визначити ефективність лікування, є молекули середньої маси (МСМ) – клас, що об'єднує різні за хімічною структурою компоненти масою від 500 до 5000 Да з чітко вираженою високою біологічною активністю. При концентраціях, що перевищують фізіологічні, МСМ погіршують перебіг основного патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, чинять негативний вплив на життєдіяльність організму [1,7,8,11,14–16].

**Мета** дослідження – визначити ступінь ЕІ в ротовій рідині за рівнем МСМ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено стоматологічний статус у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку), (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 р. – Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи – 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи – 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSi); до IV групи – 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів. Ступінь ЕІ визначено за показником МСМ у ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Н.І. Габриелян та співавт., 1984. Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання

Таблиця

Показники вмісту молекул середньої маси в ротовій рідині в групах порівняння, (M±m)

Група	MCM <sub>254</sub> , ум. од.	MCM <sub>280</sub> , ум. од.	Kc
I (n=26)	0,422±0,01	0,385±0,03	0,912
II (n=22)	0,376±0,02**	0,321±0,01**	0,854
III (n=23)	0,363±0,02*	0,314±0,01**	0,865
IV (n=43)	0,297±0,03*	0,243±0,02*	0,818

Примітки: \*p<0,001; \*\*p<0,05 – достовірність різниці значень стосовно групи порівняння.

білків трихлороцтовою кислотою. Рівень MCM визначено в оптичних одиницях (опт. од.). Розраховано нуклеотидно-пептидний індекс (Kc), який вказує на співвідношення вмісту різних фракцій MCM [1,7]. Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних та середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [4,6].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень ухвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

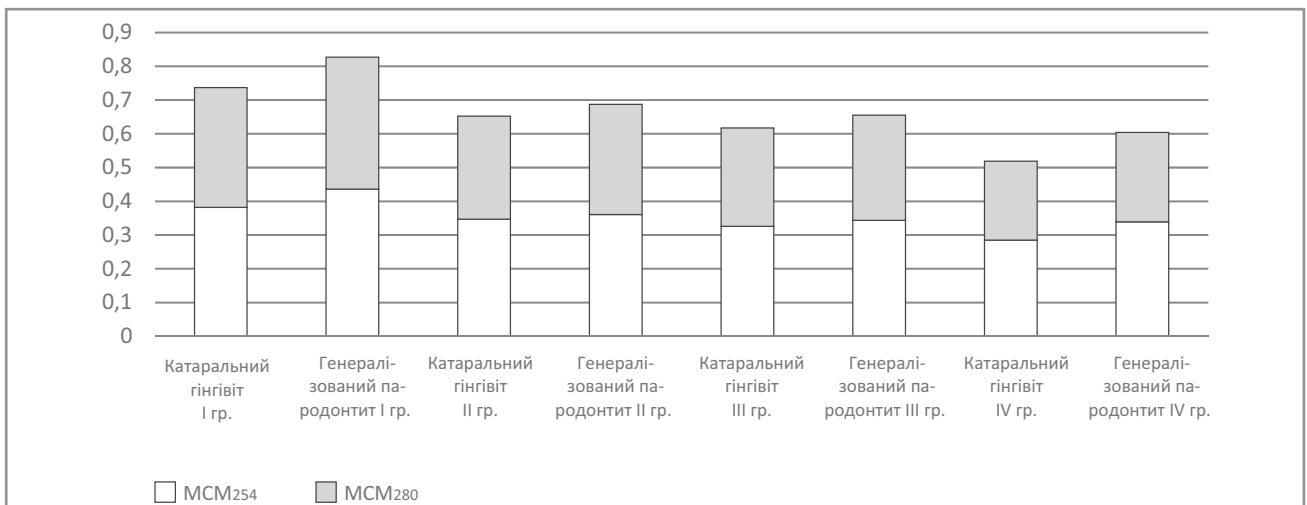
**Результати дослідження та їх обговорення**

Встановлено, що в осіб підліткового та юнацького віку зі шкідливою звичкою паління показники вмісту MCM у ротовій рідині вищі порівняно з особами того ж віку, що не палять (табл.).

Під час аналізу показника в ротовій рідині пептидних залишків (MCM<sub>254</sub>) в осіб I групи MCM<sub>254</sub> виявлено в 1,4 раза більше, ніж в осіб IV групи (p<0,001). Аналогічну тенденцію простежено в інших групах – в осіб II та III груп MCM<sub>254</sub> більше відповідно в 1,3 раза (p<0,05) та 1,2 раза (p<0,001). Виявлено також різницю нуклеотидних залишків (MCM<sub>280</sub>) у ротовій рідині в осіб дослідних груп. Так, в осіб I групи MCM<sub>280</sub> виявлено в 1,6 раза більше, ніж в осіб IV групи (p<0,001), та в 1,3 раза більше (p<0,05) в осіб II та III груп. Визначено зростання нуклеотидно-пептидного індексу залежно від наявності та виду шкідливої звички паління в учасників дослідження.

Крім того, встановлено, що вміст MCM у ротовій рідині обстежених зростає зі збільшенням інтенсифікації запальних явищ у тканинах пародонту (рис.).

Зміни показників вмісту MCM у ротовій рідині можуть бути ранніми маркерами розвитку ЕІ в осіб підліткового та юнацького віку, що па-



**Рис.** Показники вмісту молекул середньої маси в ротовій рідині в осіб підліткового та юнацького віку з хворобами тканин пародонту (бали)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лять, на різних етапах розвитку патологічного процесу в тканинах пародонту.

### Висновки

Отримані результати свідчать про розвиток ЕІ в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. На це вказує зростання рівня МСМ у ротовій рідині в обстежених осіб, маркера розвитку ендотоксикозу. Встановлено, що ступінь ЕІ залежить від виду паління, а також від ступеня розвитку патологічного процесу. Рівень МСМ у ротовій рідині є інформативним показником ЕІ, що може мати диференційно-діагностичне та прогностичне значення під час лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення ступеня розвитку ЕІ в осіб підліт-

кового та юнацького віку, що палять як традиційні, так і альтернативні види сигарет може слугувати важливим критерієм щодо прогнозування ефективності лікувально-профілактичного комплексу.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Це дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфо-функціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

### References/Література

- Borisenko AV, Grieg NO. (2010). Assessment of the level of endogenous intoxication of the body at the stages of complex treatment of patients with generalized periodontitis. *Modern dentistry*. 5: 44–47. [Борисенко АВ, Григ НІ. (2010). Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму на етапах комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит. *Сучасна стоматологія*. 5: 44–47].
- Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. *Economics and health law*. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2 (8): 142–143].
- Chumakova YuG, Kosenko KN, Vishnevskaya AA. (2012). Smoking — as a risk factor for periodontal disease (literature review). *Bulletin of dentistry*. 6 (79): 86–95. [Чумакова ЮГ, Косенко КН, Вишнева АА. (2012). Курение — как фактор риска заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вісник стоматології*. 6 (79): 86–95].
- Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. *Galician Medical Bulletin*. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 18 (2): 5–8].
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоров'я ребенка*. 5 (13): 456–461].
- Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). *Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery*. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
- Grieg NO. (2015). Endogenous intoxication as a risk factor in the complex treatment of generalized periodontitis. *Modern dentistry*. 1: 28–31. [Григ НІ. (2015). Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Сучасна стоматологія*. 1: 28–31].
- Havron Manchester United, Benzel IL, Fedin RM, Pinyazhko OR, Havron OP. (2018). Correction of lipoperoxidation and endogenous intoxication processes with the help of geranium marsh grass extract in the form of dental film under the conditions of experimental stomatitis. *Ukrainian Dental Almanac*. 1: 17–20. [Хаврона МЮ, Бензель ІЛ, Федін РМ, Піяжко ОР, Хаврона ОП. (2018). Корекція процесів ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації за допомогою екстракту трави герані болотної у формі стоматологічної плівки за умов експериментального стоматиту. *Український стоматологічний альманах*. 1: 17–20].
- Ilchyshyn MP, Furdychko AI, Barilyak AY, Fedun IR, Gan IV. (2020). Features of the influence of tobacco heating systems (GLO and IQOS) on the condition of oral tissues. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 5; 6 (28): 247–251. [Ільчишин МП, Фурдичко АІ, Бариліак АЯ, Федун ІР, Ган ІВ. (2020). Особливості впливу систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS) на стан тканин порожнини рота. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 5; 6 (28): 247–251].
- Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
- Lis OB, Regeda MS. (2019). The degree of endogenous intoxication in the dynamics of the combined pathology — immobilization stress and adrenaline myocardial damage. *Bulletin of Scientific Research*. 1: 131–134. [Лис ОБ, Переда МС. (2019). Ступінь ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку поєднаної патології — іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда. *Вісник наукових досліджень*. 1: 131–134].
- Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
- Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
- Pupin TI, Dirik VT. (2016). Evaluation of the clinical course of inflammatory diseases of periodontal tissues by the content of medium molecular weight peptides in biological fluids in agricultural workers who work in open and closed conditions under the influence of pesticides. *Clinical dentistry*. 4: 11–14. [Пупін ТІ, Дирик ВТ. (2016). Оцінка клінічного перебігу запальних захворювань тканин пародонта за вмістом середньомолекулярних пептидів у біологічних рідинах в працівників агропромислових виробництв, які працюють в умовах відкритого та закритого ґрунту при впливі пестицидів. *Клінічна стоматологія*. 4: 11–14].

15. Schneider SA, Denisova MT, Noneva NO. (2017). Evaluation of endogenous intoxication of the body in patients with herpes-associated exudative erythema multiforme. *Journal of Education, Health and Sport*. 7 (2): 757–764. [Шнайдер СА, Денисова МТ, Нонева НО. (2017). Оцінка ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпесасоційовану багатопформну ексудативну еритему. *Journal of Education, Health and Sport*. 7 (2): 757–764].
16. Shcherpansky BF. (2018). The state of endogenous intoxication under conditions of experimental bronchial asthma. *Clinical and experimental pathology*. 1 (63): 113–116. [Щепанський БФ. (2018). Стан ендогенної інтоксикації за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 1 (63): 113–116].
17. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
18. Tabachnikov SI, Ritkis IS, Vasilieva AY, Gurkova OV. (2013). Prevalence of smoking and tobacco dependence in different countries. New approaches to prevention, psychotherapy and correction. *Modern drugs and technologies*. 7 (103): 35–41. [Табачніков СІ, Риткіс ІС, Васильєва АЮ, Гуркова ОВ. (2013). Поширеність тютюнопаління та тютюнової залежності у різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. *Сучасні препарати та технології*. 7 (103): 35–41].
19. WHO. (2018). Oral health. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
20. WHO. (2022). Prevalence of tobacco smoking. Global Health Observatory (GHO) data. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

#### Відомості про авторів:

**Мальська Андріана Андріївна** — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

**Куриляк Ольга Борисівна** — к. мед. н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.