

# Мікросудинна стенокардія крізь призму застосування нікорандилу

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

**Анотація.** Останнім часом клініцисти приділяють багато уваги мікросудинній стенокардії, намагаючись пояснити виникнення стенокардичного болю при відсутності обструкції великих епікардіальних коронарних артерій за даними коронарографії. Такі авторитетні міжнародні організації, як Європейська асоціація з чerezшкірних серцево-судинних інтервенцій (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions — EAPCI) та Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology), розробили чіткі діагностичні критерії мікросудинної стенокардії, які базуються на виявленні мікросудинної коронарної дисфункції під час неінвазивних та інвазивних інструментальних досліджень. З метою лікування мікросудинної коронарної дисфункції настанова EAPCI передбачає призначення препаратів, які здатні поліпшити функцію ендотелію, знизити потребу в кисні, нівелювати вазоспазм та знизити вісцеральну перцепцію болю. В якості першого препарату другої лінії терапії EAPCI радить застосовувати нікорандил, який сприяє вазодилатації та активації АТФ-залежних калієвих каналів, що зумовлює розширення мікросудин, покращання ендотеліальної функції та посилення кровоплину. У статті розглянуто основні механізми дії нікорандилу, приведено дані рандомізованих контрольованих досліджень, систематичних оглядів та метааналізів, які демонструють здатність нікорандилу поліпшувати коронарний кровоплин при обструктивній та необструктивній ішемічній хворобі серця.

**Ключові слова:** мікросудинна стенокардія, мікросудинна коронарна дисфункція, клінічні настанови, нікорандил.

## Вступ

Протягом багатьох років серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати верхні рядки рейтингів найбільш поширених патологій. Згідно з даними останнього дослідження Global Burden of Disease у 2021 р. у світі зареєстровано 621 млн випадків ССЗ, причому загальна поширеність ССЗ та рівень кардіоваскулярної смертності в Україні значно перевищували середні світові показники та становили 12 964,3 та 905,2 випадку на 100 тис. населення відповідно [1]. У країнах Східної Європи ішемічна хвороба серця (ІХС) впевнено лідирує серед різних ССЗ, займаючи 1-ше місце за поширеністю (927,136 випадку на 100 тис. населення) та вважаючись найбільш вірогідною причиною смерті (253,5 випадку на 100 тис. населення) [1].

## Необструктивна ІХС

В основному типові клінічні прояви ІХС пов'язані з обструкцією магістральних епікардіальних судин, яка перешкоджає кровоплину та виникає внаслідок їх анатомічного атеросклеротичного та/або функціонального стенозу [2]. Іноді ангінозний біль виникає на тлі інтактних великих коронарних судин, і навіть коронарна ангіографія не здатна виявити гемодинамічно значущі атеросклеротичні бляшки [2]. Такий стан раніше не могли пояснити та називали «коронарний синдром Х», але зараз подібні випадки розглядають як ішемію без обструкції коронарних судин (ІБОКС), або необструктивну ІХС. ІБОКС може бути викликана спазмом невеликих судин, тоді вона клінічно виявляється стенокардією Принцметала, або мікросудинною коронарною дисфункцією (МКД) преартеріол, артеріол та капілярів, яка маніфестує мікросудинною стенокардією (рис. 1). Останнє оновлення Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду містить окремий код для МКД, яка кодується шифром BA86 як «захворювання коронарних мікросудин» [3].

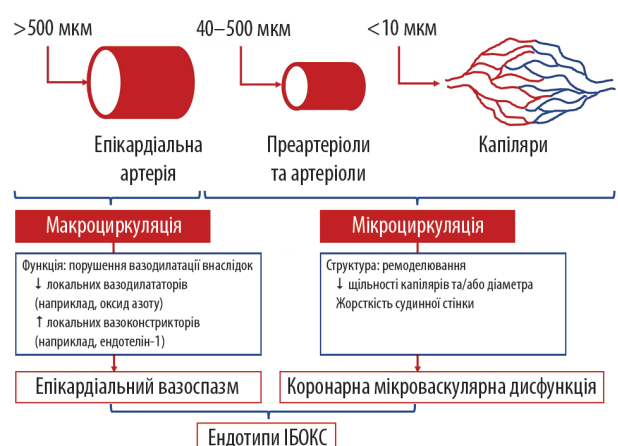
Виникнення МКД пояснюють порушенням коронарної фізіології та кровоплину в коронарних судинах, діаметр яких <500 мкм: артеріолах, преартеріолах, капілярах (див. рис. 1) [4]. Зумовлюють розвиток МКД артеріальна гіпертензія, гі-

пертрофія лівого шлуночка (ЛШ), тютюнопаління, цукровий діабет, ожиріння, дисліпідемія, дефіцит естрогенів у жінок. Ендотеліальна дисфункція визнана не тільки фактором ризику МКД, а також незалежним предиктором розвитку інфаркту міокарда (ІМ) або нестабільної стенокардії (відношення шансів 2,85; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01–9,25;  $p=0,03$ ) протягом 1 року [5].

Патогенетичними етапами виникнення МКД вважають активацію запалення, підвищення активності оксидативного стресу, зростання внутрішньосудинного тиску та напруги зсуву, автономну дисфункцію, зростання активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, посилення активації тромбоцитів. Усе це обмежує здатність мікросудин до дилатації, призводить до зменшення коронарного резерву кровоплину та зумовлює виникнення болю або посилення його сприйняття [2].

Згідно з діючою настановою Європейської асоціації з чerezшкірних серцево-судинних інтервенцій (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions —

**Рисунок 1** Анатомічні структури та патофізіологічні ендотипи ІБОКС [4]



Таблиця 1 Діагностичні критерії мікросудинної стенокардії [2]

Кри-терій	Доказ	Діагностичний параметр
1	Симптоми міокардальної ішемії	Стенокардія напруги або спокою Задишка при фізичному навантаженні
2	Відсутність обструкції коронарних судин (звуження <50% або фракційний резерв кровоплину >0,80)	Комп'ютерна томографія коронарних судин Інвазивна коронароангіографія
3	Об'єктивні докази міокардальної ішемії	Наявність реверсійних вад, патології або резерву кровотоку за даними функціональних візуалізуючих досліджень
4	Докази порушення функціонування коронарних мікросудин	Порушення коронарного резерву кровоплину, яке діагностовано за допомогою інвазивних або неінвазивних досліджень Спазм коронарних мікросудин (поява симптомів, зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) за відсутності епікардального спазму під час тесту з ацетилхоліном) Патологічні індекси коронарної мікросудинної резистентності (індекс мікроциркуляторної резистентності $\geq 25$ )

ЕАРСІ) мікросудинну стенокардію діагностують за наявності 4 критеріїв (табл. 1). Встановлення діагнозу МКД потребує поглибленого інструментального обстеження: підтвердити факт ішемії міокарда можна за допомогою ЕКГ, стресс-ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії (МРТ), позитронно-емісійної томографії, а відсутність обструкції великих епікардальних судин — коронароангіографії.

## Лікування

Згідно з міжнародними рекомендаціями ЕАРСІ та національними настановами лікування МКД ґрунтується на корекції факторів ризику та призначенні препаратів, здатних поліпшити функцію ендотелію, знизити потребу в кисні, нівелювати вазоспазм та знизити вісцеральну перцепцію болю [2, 6].

Робоча група з питань коронарної патофізіології та мікроциркуляції Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) передбачає призначення 4 груп препаратів з метою вторинної профілактики МКД: блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину II, статини та антитромбоцитарні засоби [7].

Представники ЕАРСІ підтримують доцільність призначення блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, але перелік антиангінальних препаратів 1-ї лінії доповнюють блокаторами кальцієвих каналів та підкреслюють виняткову роль нікорандилу у лікуванні як МКД, так і вазоспастичної стенокардії (рис. 2). Вітчизняні настанови рекомендують застосовувати нікорандил з метою зниження частоти нападів стенокардії та покращання толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які погано переносять або мають протипоказання чи недостатньо контролюють симптоми за допомогою блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів тривалої дії (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B) [6]. Слід додати, що настанови ЕАРСІ та ESC не передбачають призначення нітратів пролонгованої дії та молсидоміну з метою лікування МКД [2, 7].

## Нікорандил: від механізмів дії до даних доказової медицини

Таке виняткове ставлення до нікорандилу пояснюється його унікальним механізмом дії. З одного боку, як донатор оксиду азоту він, як і нітрати, сприяє вазодилатації коронарних капілярів, артерій, розслабляє їх гладкі м'язи, знижує переднавантаження на міокард [8]. З іншого боку, він забезпечує активацію АТФ-залежних калієвих каналів, знижує внутрішньоклітинну концентрацію  $\text{Ca}^{2+}$ , збільшує вміст  $\text{K}^+$ , покращує ендотеліальну функцію, розширює мікросудини діаметром

100–200 мкм та посилює кровоплин [8]. Припускається, що нікорандил здатний інгібувати агрегацію тромбоцитів та зменшувати розмір атеросклеротичних бляшок (рис. 3) [9].

Описані властивості дозволяють нікорандилу попереджувати реперфузійне порушення мікроциркуляції та відновлювати стан мітохондрій кардіоміоцитів [10], покращувати мікроциркуляцію міокарда у хворих на гострий ІМ, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) [11] та знижувати рівень смертності у пацієнтів з ІХС [12]. Метааналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) довів, що застосування нікорандилу під час планового ЧКВ асоційоване

Рисунок 2 Рекомендації ЕАРСІ щодо лікування ІБОКС [2]

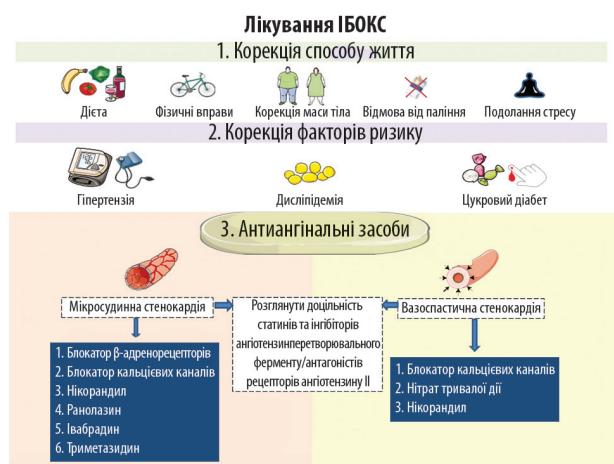
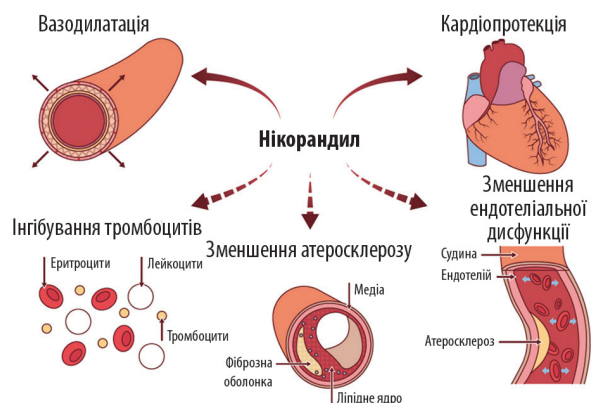


Рисунок 3 Основні механізми дії нікорандилу: доведені та потенційні [9]



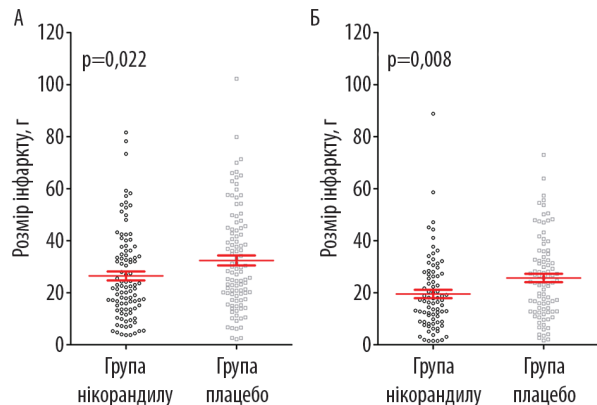
зі зниженням розвитку ІМ (відносний ризик (BP) 0,58;  $p=0,001$ ) та контраст-індукованої нефропатії (BP 0,36;  $p<0,00001$ ) після процедури [13]. Болюсне інтракоронарне введення нікорандилу пацієнтам з ІХС під час ЧКВ знижує активність системного запалення та оксидативного стресу, спричинену інтервенційним втручанням [14]. Комбінація нікорандилу з ацетилсаліциловою кислотою сприяє зменшенню вираженості ішемії міокарда у хворих на ІХС та супроводжується вірогідним ( $p<0,05$ ) зростанням показників фракції викиду (ФВ) ЛШ, пікової швидкості раннього/пізнього діастолічного кровотоку (Е/А), швидшим зниженням сегмента ST порівняно з контролем [15].

Яскравим прикладом сприятливого впливу нікорандилу на коронарну мікроциркуляцію є результати нещодавно опублікованого багатоцентрового проспективного подвійного сліпого РКД CHANGE, в якому вивчали здатність нікорандилу впливати на розмір ІМ на тлі проведення ЧКВ [16]. Пацієнтів з ІМ та підйомом сегмента ST рандомізували для внутрішньовенного введення нікорандилу ( $n=120$ ) або плацебо ( $n=118$ ) перед реперфузією. В якості первинної кінцевої точки обрали розмір інфаркту за даними МРТ, яку виконували через 5–7 днів та 6 міс після ЧКВ. Доведено, що розмір інфаркту через 5–7 днів після реперфузії був значно меншим у групі нікорандилу порівняно з групою плацебо ( $26,5 \pm 17,1$  проти  $32,4 \pm 19,3$  г;  $p=0,022$ ); зазначений ефект залишався вірогідним через 6 міс ( $19,5 \pm 14,4$  проти  $25,7 \pm 15,4$  г;  $p=0,008$ ) (рис. 4).

Частота виникнення феномена невідновлення/повільного відновлення кровотоку під час першого ЧКВ була значно нижчою в групі нікорандилу, ніж у групі плацебо (9,2 проти 26,3%;  $p=0,001$ ); повне повернення сегмента ST на ізолінію частіше констатували при прийомі нікорандилу порівняно з плацебо (90,8 проти 78,0%;  $p=0,006$ ). Застосування нікорандилу асоціювалося з вірогідним зростанням ФВ ЛШ як через 5–7 днів ( $47,0 \pm 10,2$  проти  $43,3 \pm 10,0$ %;  $p=0,011$ ), так і через 6 міс ( $50,1 \pm 9,7$  проти  $46,4 \pm 8,5$ %;  $p=0,009$ ) після реперфузії. Отримані дані щодо покращання перфузії міокарда, збільшення ФВ ЛШ, зменшення розмірів ІМ вчені пояснили поліпшенням коронарної мікросудинної циркуляції [16].

Доведена ефективність застосування нікорандилу в лікуванні мікросудинної стенокардії. Згідно з результатами метааналізу 24 РКД призначення нікорандилу хворим на кардіальний синдром Х сприяє нівелюванню симптомів стенокардії (BP 1,24; 95% ДІ 1,19–1,29;  $p<0,00001$ ), покращанню ЕКГ у спокої (BP 1,24; 95% ДІ 1,15–1,33;  $p<0,00001$ ), подовженню часу до депресії сегмента ST на 1 мм під час виконання тредміл-тесту (зважаючи на різницю середніх (ЗПС) 38,41; 95% ДІ 18,46–58,36;

**Рисунок 4** Вплив нікорандилу на розмір ІМ, за даними МРТ серця [16]



А — розмір ІМ через 5–7 днів після реперфузії; Б — розмір ІМ через 6 міс після реперфузії; червоні лінії демонструють середнє значення  $\pm$  стандартну похибку середнього.

$p=0,0002$ ), поліпшенню функції ендотелію завдяки зниженню рівня ендотеліну-1 (стандартизована різниця середніх  $-2,22$ ; 95% ДІ  $-2,61 \dots -1,83$ ;  $p<0,00001$ ) і зростання вмісту оксиду азоту (ЗПС 27,45; 95% ДІ 125,65–29,24;  $p<0,00001$ ) [17]. Зараз планується проведення систематичного огляду та метааналізу, в якому буде більш детально оцінені ефективність та безпека нікорандилу в лікуванні мікросудинної стенокардії [18].

Нікорандил має низку переваг порівняно з іншими вазодилататорами. На відміну від пролонгованих нітратів, призначення нікорандилу хворим на ІМ сприяє більш значному зниженню пікових концентрацій креатинінінази (маркера ураження міокарда), зменшенню розміру ІМ за даними МРТ [19] та вірогідному покращанню ендотеліальної функції у хворих на стабільну ІХС [20]. Вірогідність виникнення мікросудинної обструкції та її ступінь на тлі прийому нікорандилу значно менше, ніж при застосуванні нітратів [19]. Порівняльна характеристика нітратів тривалої дії, іншого донатора оксиду азоту (молсидомін) та нікорандилу свідчить на користь останнього (табл. 2) [9].

Нікорель® — єдиний препарат нікорандилу на вітчизняному фармацевтичному ринку. Кожна таблетка препарату містить 10 або 20 мг нікорандилу. Стартова доза нікорандилу (Нікорель®) становить 10 мг 2 рази на добу з можливим наступним підвищенням дозування до 40 мг 2 рази на добу.

**Таблиця 2** Порівняльна характеристика нітратів, нікорандилу та молсидоміну [9]

Показник	Нітрати тривалої дії	Нікорандил	Молсидомін
Докази ефективності при стенокардії напруги	Так	Так	Так
РКД	Так	Так	Так
Порівняння з плацебо	Так	Так	Так
Переваги при додаванні до терапії першої лінії	Так, але доказові дані низької якості	Так	Так
Переваги при мікросудинній дисфункції	Ні	Так	Немає даних
Побоювання щодо незадовільної переносимості та посилення ендотеліальної дисфункції	Так	Ні	Суперечливі дані
Вартість 28-денного курсу лікування	Ізосорбиду мононітрат 25 мг, капсули тривалого вивільнення Вартість за рецептом: 9 фунтів	Нікорандил (20 мг 2 рази/добу) Вартість за рецептом: 9 фунтів	Молсидомін (2 мг) Вартість за рецептом:
	Ізосорбиду мононітрат MR (60 мг), таблетки тривалого вивільнення Базова вартість: 10,5 фунта	Нікорандил (20 мг 2 рази/добу) Базова вартість: 4,59 фунта	9 фунтів
	Ізосорбиду динітрат (20 мг 2 рази на добу) Вартість: 29,04 фунта		



## Висновок

Детальне вивчення особливостей виникнення МКД дало змогу експертам ЕАПІ та ESC розробити та представити настанови з діагностики та лікування мікросудинної стенокардії. Підтвердження діагнозу МКД досить складне та дороговартісне, ґрунтується на проведенні складних неінвазивних та інвазивних інструментальних досліджень. Нікорандил (Нікорель®) рекомендований ЕАПІ та вітчизняними клінічними настановами для лікування мікросудинної стенокардії. Нікорандил (Нікорель®) є препаратом з «чисельними перевагами та різноманітними механізмами дії, який може застосовуватися при різноманітних захворюваннях» [21], та являє собою «ефективний багатоцільовий засіб для кардіопroteкції» [22].



## Список використаної літератури

- Lindstrom M., DeCleene N., Dorsey H. et al. (2022) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 80(25): 2372–2425.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P. et al. (2020) An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur. Heart J.*, 41(37): 3504–3520.
- icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1752457658.
- Fu B., Wei X., Lin Y. et al. (2022) Pathophysiologic Basis and Diagnostic Approaches for Ischemia With Non-obstructive Coronary Arteries: A Literature Review. *Front. Cardiovasc. Med.*, 9: 731059. doi: 10.3389/fcvm.2022.731059.
- Grigorian-Shamagian L., Oteo J., Gutiérrez-Barrios A. et al. (2023) Endothelial dysfunction in patients with angina and non-obstructed coronary arteries is associated with an increased risk of major cardiovascular events. Results of the Spanish ENDOCOR registry. *Int. J. Cardiol.*, 370: 18–25. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.169.
- www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021\_10\_26\_kn\_stabilna-ih.pdf.
- Padro T., Manfrini O., Bugiardini R. et al. (2020) ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc. Res.*, 116(4): 741–755. doi: 10.1093/cvr/cvaa003.
- Zhang Y., Wang X., Liu R. et al. (2021) The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(2): e23888. doi: 10.1097/MD.00000000000023888.
- Cheng K., Alhumood K., El Shaer F. et al. (2021) The Role of Nicorandil in the Management of Chronic Coronary Syndromes in the Gulf Region. *Adv. Ther.*, 38(2): 925–948.
- Jiang X., Wu D., Jiang Z. et al. (2021) Protective Effect of Nicorandil on Cardiac Microvascular Injury: Role of Mitochondrial Integrity. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2021: 4665632.
- Shi L., Chen L., Qi G. et al. (2020) Effects of Intracoronary Nicorandil on Myocardial Microcirculation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 20(2): 191–198.
- Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. (2017) Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 17(1): 141.
- Li Y., Liu H., Peng W. et al. (2018) Nicorandil improves clinical outcomes in patients with stable angina pectoris requiring PCI: a systematic review and meta-analysis of 14 randomized trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 11(9): 855–865. doi: 10.1080/17512433.2018.1508342.
- Zong Y., Li J., Xu X. et al. (2021) Effects of nicorandil on systemic inflammation and oxidative stress induced by percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *J. Int. Med. Res.*, 49(12): 3000605211058873. doi: 10.1177/03000605211058873.
- Li Y., Zhao C., Xiong C. et al. (2022) Clinical Effect of Nicorandil Combined with Aspirin in the Treatment of Myocardial Ischemia. *Biomed. Res. Int.*, 2022: 2214411.
- Qian G., Zhang Y., Dong W. et al. (2022) Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial. *J. Am. Heart Assoc.*, 11(18): e026232.
- Jia Q., Shi S., Yuan G. et al. (2020) The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 99(37): e22167.
- Zhang Y., Wang X., Liu R. et al. (2021) The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(2): e23888. doi: 10.1097/MD.00000000000023888.
- Yamada K., Isobe S., Ishii H. et al. (2016) Impacts of nicorandil on infarct myocardium in comparison with nitrate: assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Heart Vessels*, 31(9): 1430–1437. doi: 10.1007/s00380-015-0752-3.
- Tarkin J., Kaski J. (2016) Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 30(4): 367–378. doi: 10.1007/s10557-016-6668-z.
- Ahmed L. (2019) Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. *Indian J. Pharmacol.*, 51(5): 296–301.
- Pearce L., Carr R., Yellon D. et al. (2023) Nicorandil — an Effective Multitarget Drug for Cardioprotection? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 37(1): 5–8. doi: 10.1007/s10557-022-07397-x.

## Microvascular angina through the lens of nicorandil therapy

T.L. Mozhyina

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** Recently, clinicians have been paying a lot of attention to microvascular angina, trying to explain the occurrence of angina pain in the absence of obstruction of large epicardial coronary arteries according to coronagraphy. Such authoritative international organizations as European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Society of Cardiology have developed and presented clear diagnostic criteria for microvascular angina, which focus on the detection of microvascular coronary dysfunction during non-invasive and invasive instrumental studies. In order to treat microvascular coronary dysfunction, the EAPSI guidelines prescribe drugs that can improve the function of the endothelium, reduce the need for oxygen, eliminate vasospasm, and reduce visceral pain perception. As the first drug of the second line of therapy, EAPSI representatives advise using nicorandil, which promotes vasodilatation and activation of ATP-dependent potassium channels, which leads to the expansion of microvessels, improvement of endothelial function and increased blood flow. The article discusses the main mechanisms of action of nicorandil and presents data from randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses, which demonstrate the ability of nicorandil to improve coronary blood flow in obstructive and non-obstructive coronary heart disease.

**Key words:** microvascular angina, microvascular coronary dysfunction, clinical guidance, nicorandil.

### Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. [orcid.org/0000-0001-8239-6093](https://orcid.org/0000-0001-8239-6093)

### Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна  
61000, Харків, вул. Целіноградська, 58Б  
E-mail: [info@krakhmalova.com](mailto:info@krakhmalova.com)

### Information about the author:

Mozhyina Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. [orcid.org/0000-0001-8239-6093](https://orcid.org/0000-0001-8239-6093)

### Address for correspondence:

Tetiana Mozhyina  
61000, Kharkiv, Tsilinogradska str., 58B  
E-mail: [info@krakhmalova.com](mailto:info@krakhmalova.com)

Надійшла до редакції/Received: 14.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2023