

УДК 616.155.32-053.31-07(477)

**Н.М. Ярема<sup>1</sup>, Г.В. Макух<sup>2,3</sup>, Л.М. Вірстюк<sup>4</sup>,  
О.В. Фединська<sup>4</sup>, О.Р. Боярчук<sup>1</sup>**

## Клінічний випадок комбінованого імунодефіциту, діагностованого за допомогою визначення TREC

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>2</sup>Інститут спадкової патології НАМН України, м. Львів<sup>3</sup>Науково-медичний генетичний центр «LeoGENE», LTD, м. Львів, Україна<sup>4</sup>Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 123-127. doi 10.15574/SP.2022.125.123

**For citation:** Yarema NM, Makukh HV, Virstyuk LM, Fedynska OV, Boyarchuk OR. (2022). A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 123-127. doi 10.15574/SP.2022.125.123.

Рання діагностика комбінованих імунодефіцитів (КІД) тачасна терапія мають вкрай важливе значення для подальшого життя дитини. При народженні в дітей частіше немає специфічних ознак хвороби, проте вже з перших місяців життя можуть спостерігатися тяжкі інфекційні захворювання, які впливають на результати подальшого радикального лікування. Виявлення Т-клітинної лімфопенії за допомогою визначення кількості кілець висічення рецепторів Т-клітин (*T-cell receptor excision circle* — TREC) у сухій плямі крові після народження дитини лягли в основу неонатального скринінгу тяжких КІД. Для виявлення В-клітинної лімфопенії використовують визначення KREC (*kappa-deleting recombination excision circle*).

**Клінічний випадок.** Наведено перший випадок КІД (Т-В+НК+), запідозреного за допомогою аналізу TREC в Україні в дитини віком 2,5 місяця. Імунодефіцит маніфестував тяжкою ускладненою пневмонією у віці 2 місяці, яка мала атиповий перебіг, була резистентною до лікування. Проведене скринінгове дослідження для виявлення Т- і В-лімфопенії із застосуванням TREC/KREC-методу двічі показало нульове значення TREC і показник KREC — 3,  $12 \times 10^5$  на  $10^6$  клітин, що вказувало на тяжкий КІД. Проведене в подальшому імунологічне дослідження підтвердило дефіцит Т-ланки імунітету. Приєднання тромбозу вен і наростання поліорганної недостатності призвели до смерті дитини.

Отже, проведення скринінгу новонароджених із використанням аналізу TREC дає змогу вчасно розпізнавати комбіновані імунодефіцити, що дозволяє в подальшому проводити адекватну терапію та заходи для попередження життєвозагрозливих інфекцій, у тому числі SARS-CoV-2.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** тяжкий комбінований імунодефіцит, неонатальний скринінг, TREC, COVID-19.

### A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay

**N.M. Yarema<sup>1</sup>, H.V. Makukh<sup>2,3</sup>, L.M. Virstyuk<sup>4</sup>, O.V. Fedynska<sup>4</sup>, O.R. Boyarchuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine<sup>2</sup> Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv<sup>3</sup> Scientific and Medical Genetic Center «LeoGENE», LTD, Lviv, Ukraine<sup>4</sup> Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Early diagnosis and timely treatment of combined immunodeficiency (CID) is extremely important for the child's future life. At birth, children often have no specific signs of the disease, but from the first months of life CID manifests by severe infections that can impact on the results of further treatment. Detection of T-cell lymphopenia by determining the number of T-cell receptor excision circles (TRECs) in a dry spot after the birth of a child formed the basis for newborn screening for severe CID. KREC (*kappa-deleting recombination excision circle*) assay is used for detection of B-cell lymphopenia.

**Clinical case.** We report the first case of CID (T-B+NK+) suspected by detection of TREC in Ukraine in a 2.5-month-old child. Immunodeficiency was manifested by severe complicated pneumonia at the age of 2 months, which had an atypical course and was resistant to treatment. A screening study to detect T- and B-lymphopenia using the TREC/KREC assay twice showed a zero TREC value and a KREC number of  $3.12 \times 10^5$  per  $10^6$  cells, indicating severe CID. Subsequent immunological studies confirmed the deficiency of T-cell immunity. Venous thrombosis and increasing multiorgan failure led to the death of the child.

Thus, newborn screening using TREC assay will allow the timely detection of severe combined immunodeficiencies with further adequate therapy and measures to prevent life-threatening infections, including SARS-CoV-2.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** severe combined immunodeficiency, newborn screening, TREC, COVID-19.

### Вступ

Комбіновані імунодефіцити (КІД) порушують як клітинний, так і гуморальний імунітет і є одними з найтяжчих серед первинних імунодефіцитів (ПІД) [9,11]. Пізня діагностика і неадекватне лікування зазвичай призводять до тяжких

наслідків і навіть до смерті таких дітей [5,9]. Серед КІД виділяють підгрупу тяжких комбінованих імунодефіцитів (ТКІД), при яких може уражатися або Т-ланка імунітету (Т-В+), або Т- і В-ланки імунітету (Т-В-). При народженні в дітей частіше відсутні специфічні ознаки хвороби, що ускладнює ранню діагностику вроджених помилок імуні-

тету, у тому числі ТКІД [4,5]. Маніфестація симптомів починається вже в перші місяці життя. Найчастіше ТКІД проявляється тяжкими бактерійними, вірусними й грибовими інфекціями [2,9]. При певних варіантах можливі й інші маніфестації – ранні прояви алергії, онкопатології або автоімунні порушення [3,4].

У пацієнтів із КІД завжди страждає клітинна ланка імунітету, що проявляється зниженням чи відсутністю Т-клітин або порушенням їхньої функції [9,11]. Саме виявлення Т-клітинної лімфопенії за допомогою визначення кількості кілець висічення рецепторів Т-клітин (*T-cell receptor excision circle* – TREC) у сухій плямі крові після народження дитини лягли в основу неонатального скринінгу ТКІД [9]. Для виявлення В-клітинної лімфопенії використовують визначення KREC ( *kappa-deleting recombination excision circle*). Низькі рівні TREC можуть спостерігатися і при інших вроджених помилках імунітету, при яких спостерігається Т-лімфопенія [5], що також може допомогти в їх ранній діагностиці.

Наводимо клінічний випадок КІД (Т-В+НК+) у дитини віком 2,5 місяця, який маніфестував тяжкою ускладненою пневмонією у віці 2 місяці з атипичним перебігом, резистентністю до лікування. Приєднання тромбозу вен і наростання поліорганної недостатності призвели до смерті дитини. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

### Клінічний випадок

Дівчинка, віком 2,5 місяця, надійшла до обласної лікарні зі скаргами на задишку, утруднене носове дихання, неспокій, періодичне покашлювання. Мама зазначила, що дівчинка захворіла раптово, у день госпіталізації. Два тижні тому в дитини спостерігалася подібна симптоматика, з приводу чого дівчинка лікувалася в пульмонологічному відділенні обласної лікарні протягом 10 днів. Виписана додому з поліпшенням стану.

З анамнезу відомо, що дитина народжена від першої вагітності, перших пологів. Отримувала штучне вигодовування.

На момент госпіталізації температура тіла дитини була 37°C, частота дихання – 52 за хвилину, частота серцевих скорочень –

128 за хвилину, сатурація кисню – 98%. Дитина була задовільного живлення. Спостерігалися множинні стигми дизембріогенезу: «лялькоподібне» обличчя, високе чоло, широке перенісся, довгі вії, голубі склери, високе піднебіння, коротка вуздечка язика, коротка шия, широке нігтьове ложе. Шкірні покриви бліді. Утруднене носове дихання, слизисті виділення з носа. Зів гіперемійований. В акті дихання брала участь допоміжна мускулатура – втягування міжреберних проміжків, спостерігалася ретракція грудини. Аускультативно в легенях вислуховували сухі свистячі хрипи.

На момент госпіталізації в загальному аналізі крові виявлялися помірна лімфопенія ( $1,9 \times 10^9/\text{л}$ ) та анемія (гемоглобін – 108 г/л), тромбоцитоз ( $600 \times 10^9/\text{л}$ ). Коагулограма та рівень D-димера були в нормі. У біохімічному аналізі крові спостерігалася гіпокальціємія (2,09 ммоль/л). Швидкий антигенний тест на коронавірус на момент госпіталізації був негативним. Антитіла класу М до SARS-CoV-2 в дитини не виявлялися, натомість відмічалася антитіла класу G у титрі 2,156 при нормі до 1,1.

На рентгенограмі на момент госпіталізації спостерігалася картина двобічної пневмонії. При бронхоскопії – дифузний слизистий ендобронхіт. За результатами ультразвукового дослідження (УЗД) вилочкової залози: об'єм вилочкової залози – 9 см<sup>3</sup>, тимічний індекс – 0,13% (10 центиль), неоднорідна структура, гіпоплазія. За результатами УЗД серця: відкрите функціонуюче овальне вікно 2–3 мм, розходження листків перикарду по передній стінці – 5 мм, по задній – 4 мм. За результатами УЗД органів черевної порожнини – без значущих відхилень.

Призначена антибактеріальна терапія цефтазидимом та амікацином і симптоматична бронхолітична терапія не дали вираженого ефекту.

Враховуючи рецидив респіраторних проявів, низьку відповідь на антибактеріальну терапію, запідозрили імунodefіцит. Диференційну діагностику провели з вродженою патологією дихальних органів, вродженими вадами серця, діафрагмальною кілою, стороннім тілом, алергією, судомним синдромом. Проведені дослідження виключили ВІЛ-інфекцію, муковісцидоз, алергію, еквіваленти судом. За результатами комп'ютерної томо-

графії (КТ) органів грудної клітки виключили вроджену патологію дихальних органів, діафрагмальну килу. Враховуючи повторні епізоди нападів задишки, які супроводжувалися порушенням стану дитини, ціанозом і не відповідали на бронхолітичну терапію, також виключили тромбоемболію гілок легеневої артерії. Проте дані коагулограми, D-димера на момент госпіталізації та КТ не були достатньо переконливими щодо цього діагнозу.

Проведене скринінгове дослідження для виявлення T- і B-лімфопенії з використанням TREC/KREC-методу двічі показало нульове значення TREC і показник KREC –  $3,12 \times 10^5$  на  $10^6$  клітин, що вказувало на ТКІД. Проведене в подальшому імунологічне дослідження підтвердило дефіцит T-ланки імунітету. Результати імунологічного дослідження наведено в таблиці 1.

Динаміку показників загального аналізу крові наведено в таблиці 2.

У подальшому стан дитини був нестабільним, із періодичним погіршенням на тлі лікування. Виникали часті спонтанні напади задишки, неспокою, їх інтенсивність і частота наростали в динаміці, незважаючи на інтенсивну терапію. Частота дихання при нападах підвищувалася до 60 за хвилину, напади супроводжувалися ціанозом і зниженням сатурації до 94–96%. Напади знімались застосуванням кисневої терапії та діазепаму. Медикаментозна бронхолітична терапія не була ефективною. У міжнападний період задишки не було, дитина була спокійною, активною. Двічі дівчинку переводили до відділення інтенсивної терапії у зв'язку з раптовим погіршенням стану.

У загальному аналізі крові наростала лімфопенія (до  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ), анемія. У біохімічному аналізі крові спостерігався незначно підвищений рівень печінкових ферментів (аланінами-

Показники імунограми пацієнта

| Показник              | Пацієнт     | Референтні значення |
|-----------------------|-------------|---------------------|
| Ig A, г/л             | <0,15       | 0,08–0,34           |
| Ig M, г/л             | 0,62        | 0,03–1,45           |
| Ig G, г/л             | 3,7         | 2,3–14,1            |
| Ig E, МО/л            | 2,5         | <12                 |
| CD3, %                | <b>39,8</b> | 55–80               |
| CD3, $10^9/\text{л}$  | <b>0,52</b> | 2,0–6,5             |
| CD4, %                | <b>20,2</b> | 38–60               |
| CD4, $10^9/\text{л}$  | <b>0,26</b> | 1,4–5,0             |
| CD8, %                | 19,4        | 15–35               |
| CD8, $10^9/\text{л}$  | <b>0,25</b> | 0,6–2,2             |
| CD4/CD8               | <b>1,04</b> | 1,3–3,2             |
| CD19, %               | 47,3        | 17–32               |
| CD19, $10^9/\text{л}$ | 0,62        | 0,5–2,2             |
| NK, %                 | 9,8         | 2–14                |
| NK, $10^9/\text{л}$   | 0,13        | 0,05–0,7            |

нотрансферази – до 46 од/л, аспартатамінотрансферази – до 90 од/л). У коагулограмі відмічалось помірне зниження протромбінового часу (ПЧ) – до 11,9 с (норма – 12,5–16,8 с) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) – до 0,91 (норма – 0,98–1,16), що вказувало на гіперкоагуляцію. D-димер на момент госпіталізації був у нормі, тоді як за 2 тижні потім спостерігалось його зростання до 2176 нг/мл, за норми до 500 нг/мл.

За місяць після госпіталізації стан дівчинки знову раптово погіршився – напади задишки наростали за частотою й тривалістю протягом кількох годин, не купірувалися ні медикаментозно, ні кисневою терапією, у зв'язку з чим дитину перевели до відділення інтенсивної терапії та реанімації. За результатами УЗД встановили тромбоз глибоких вен правої верхньої кінцівки. У дівчинки наростала поліорганна недостатність, яка призвела до смерті.

У цій статті повідомляємо про перший випадок КІД (T-B+NK+), запідозреного за допо-

Показники загального аналізу крові обстеженої дитини

| Дата  | Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$ | Hb, г/л | Лейкоцити, $10^9/\text{л}$ | Тромбоцити, $10^9/\text{л}$ | ШОЕ, мм/год | Лейкоцити         |                   |                             |              |                            |             |               |
|-------|--------------------------------|---------|----------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|--------------|----------------------------|-------------|---------------|
|       |                                |         |                            |                             |             | Паличко-ядерні, % | Сегментоядерні, % | Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$ | Лімфоцити, % | Лімфоцити, $10^9/\text{л}$ | Моноцити, % | Еозинофіли, % |
| 09.02 | 3,39                           | 108     | 8,3                        | 600                         | 5           | 3                 | 63                | 5,5                         | 23           | <b>1,9</b>                 | 10          | 1             |
| 22.02 | 3,63                           | 115     | 7,5                        | 638                         | 5           | 7                 | 73                | 6,0                         | 17           | <b>1,3</b>                 | 2           | 1             |
| 09.03 | 4,71                           | 142     | 5,4                        | 435                         | 3           | 4                 | 80                | 4,5                         | 13           | <b>0,7</b>                 | 3           | 0             |
| 12.03 | 3,24                           | 99      | 25,1                       | 304                         | 4           | 15                | 57                | 18,1                        | 20           | 5,0                        | 6           |               |

могою аналізу TREC в Україні, який, на жаль, закінчився летально. Особливістю цього випадку є нетиповий перебіг захворювання з ураженням нижніх дихальних шляхів. Відмічалися напади задишки, які супроводжувалися ціанозом, помірним зниженням сатурації до 94–96%, спочатку купірувалися при подачі кисню, застосуванні діазепаму, а в подальшому були резистентні до кисневої, бронхолітичної та антибактеріальної терапії. Враховуючи стигми диземріогенезу, гіпоплазію тимусу, транзиторну гіпокальціємію, нетиповий перебіг захворювання, запідозрили вроджену патологію, насамперед ПІД. Відсутні TREC і проведення імунологічного дослідження крові дали змогу підтвердити вроджену помилку імунітету. На жаль, кількість та якість наявного біологічного матеріалу не дали змоги провести подальше поглиблене генетичне дослідження для визначення наявної мутації. Проте однозначно можна сказати про наявний вроджений імунодефіцит та необхідність медичного і генетичного консультування батьків для виявлення гетерозиготного носійства патогенних генів, які зумовили захворювання.

Відкритим питанням залишається роль SARS-CoV-2 інфекції, як у перебігу захворювання, так і в наслідках. У дівчинки були позитивними антитіла класу G до COVID-19. Проте невідомо, чи це були передані материнські антитіла (хоча не було даних про перенесену коронавірусну хворобу в мамі під час вагітності), чи дитина перенесла COVID-19, який вплинув на перебіг захворювання. Загалом тромбоцитоз, підвищений рівень D-димера та підвищена схильність до тромбозів є характерними для SARS-CoV-2 інфекції [1,6]. У наведеної вище пацієнтки на тлі T-клітинної лімфопенії спостерігалися тромбоцитоз, анемія, підвищення рівня D-димера та ознаки гіперкоагуляції (зниження ПЧ та МНВ), що все-таки схиляє до думки про перенесений COVID-19 дитиною, що і могло спричинити венозний тромбоз і летальний наслідок у дитини з КІД.

Зазвичай для дітей характерний легкий перебіг COVID-19, хоча при цьому в окремих випадках розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, який потребує перебування у відділенні інтенсивної терапії. Перебіг захворювання середньої тяжкості супроводжується пошкодженням ендотелію, коагуло-

патією і високим ризиком тромбоемболії легневих артерій [1]. Для тяжкого перебігу характерна суперінфекція, переважно бактерійного генезу.

Що стосується перебігу коронавірусної інфекції в пацієнтів із вродженими помилками імунітету, то літературні дані суперечливі. Дослідники з Туреччини показали високий ризик смертності в пацієнтів із ПІД (23,5%), особливо серед пацієнтів із КІД, причому наявність диспноє на момент госпіталізації було незалежним фактором ризику смерті, пов'язаною з COVID-19 [1]. В окремих дослідженнях показано більший ризик захворюваності і смертності від COVID-19 у дорослих пацієнтів із ПІД порівняно із загальною популяцією, особливо в пацієнтів із коморбідністю [10]. З іншого боку, низка науковців вказують на незначний вплив COVID-19 на більшість пацієнтів із ПІД, у тому числі ризик виникнення гіперзапалення по типу мультисистемного запального синдрому (MIS), асоційованого з SARS-CoV-2, також не є вищим у пацієнтів із ПІД [7]. Зазначається, що однією з причин незначного клінічного впливу COVID-19 на пацієнтів із вродженими помилками імунітету може бути висока настороженість, обережність і самоізоляція пацієнтів. У період пандемії COVID-19 лікарям слід підвищити настороженість не тільки до коронавірусної інфекції в пацієнтів із ПІД, але й необхідно вчасно діагностувати імунодефіцити для проведення превентивних заходів [2,8]. Впровадження скринінгу ТКІД за допомогою аналізу TREC дасть змогу вчасно розпізнавати імунодефіцити з T-лімфопенією і здійснювати превентивні заходи попередження інфекцій та вчасне проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

### Висновки

Рання діагностика КІД у дітей може бути ускладненою через відсутність ознак захворювання в перші місяці після народження, а в подальшому — у зв'язку з атипичним перебігом, незвичними симптомами хвороби за поєднання з іншими станами. Скринінг новонароджених із застосуванням аналізу TREC дасть змогу вчасно розпізнавати КІД, проводити адекватну терапію та заходи для попередження життєво-грозливих інфекцій, у тому числі SARS-CoV-2.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**Фінансування.** Дослідження фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету, назва проєкту «Пілотне дослідження з неонатального

скринінгу первинних імунодефіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній», номер 0120U104282, термін виконання — 2020–2022 рр.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Asakura H, Ogawa H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 113 (1): 45–57.
- Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz-Uszynska A, Kinash M. (2018). Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Med News.* 12 (285): 124–130.
- Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 11: 83–90.
- Kinash M, Boyarchuk O, Shulhai O, Boyko Y, Hariyan T. (2020). Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis. *Archives of the Balkan Medical Union.* 55 (3): 11–18.
- King J, Hammarström L. (2018). Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J Clin Immunol.* 38: 56–66.
- López Castro J. (2020). COVID-19 and thrombosis: Beyond a casual association. *Medicina clinica.* 155 (1): 44. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.014.
- Meys I, Bucciol G, Quinti I et al. (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 147 (2): 520–531.
- Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaya OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4(108): 18–32]. doi 10.15574/SP.2020.108.18.
- Puck JM. (2019). Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 287 (1): 241–252.
- Shields AM, Burns SO, Savic S et al. (2021). COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 147 (3): 870–875.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. (2019). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International U235nion of Immunological Societies Expert Committee. *J of Clin Immunol.* 40 (1): 24–64.

## Відомості про авторів:

**Ярема Наталя Михайлівна** — доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-2458-8454>.

**Макух Галина Василівна** — д.біол.н., зав. молекулярно-генетичної лабораторії ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

**Вірстюк Леся Маркіянівна** — лікар Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця 132.

**Фединська Ольга Володимирівна** — зав. медико-генетичним центром Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця 132.

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2022 р., прийнята до друку 18.09.2022 р.