

С.Г. СОВА¹, Н.І. ФІСТЕР²,
М.М. ОРОС², О.Р. ПУЛИК²¹Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ²Ужгородський національний університет, Ужгород

Кореляції між особливостями оперативного лікування та його наслідком у пацієнтів із гліобластомами головного мозку

Проведено комплексний аналіз факторів, що впливають на результат оперативного лікування гліобластоми, одного з найагресивніших типів мозкових пухлин. Дослідження було зосереджене на вивченні значущості таких факторів, як розташування пухлини, ступінь її резекції, а також індивідуальні характеристики пацієнтів, включаючи вік, супутні захворювання і загальний стан здоров'я. Визначено, що обсяг резекції пухлини є одним із ключових прогностичних факторів, що впливають на виживаність пацієнтів. Чим більший обсяг видалення пухлини, тим кращі шанси на тривалу виживаність. Водночас тотальна резекція часто ускладнюється розташуванням пухлини в критичних для життя ділянках мозку, що може обмежити можливість повного видалення. Значна увага приділяється міждисциплінарному підходу до лікування, що передбачає тісну співпрацю між нейрохірургами, онкологами, радіологами та іншими спеціалістами. Така координація дає змогу оптимізувати лікувальний процес та підвищити його ефективність. У дослідженні також розглянуто питання використання ад'ювантної терапії та її впливу на результати лікування. Ад'ювантна терапія після операції сприяє зниженню ризику рецидиву та покращенню загальної виживаності пацієнтів. Основні висновки свідчать про необхідність індивідуалізованого підходу до кожного випадку гліобластоми з урахуванням специфічних факторів ризику та стану пацієнта. Зокрема, пацієнтам молодшого віку з меншою кількістю супутніх захворювань може бути рекомендована більш агресивна хірургія та інтенсивна ад'ювантна терапія, тоді як для старших пацієнтів або зі складними медичними умовами підхід може бути більш консервативним. Ці результати можуть сприяти розробці більш ефективних стратегій лікування та покращенню прогнозу для пацієнтів з гліобластомою. Вони також підкреслюють важливість постійного моніторингу пацієнтів після лікування для вчасного виявлення можливих рецидивів та адаптації терапевтичних заходів відповідно до змін у стані здоров'я пацієнта.

Ключові слова: гліобластома, обсяг резекції, якість життя, тотальна резекція, субтотальна резекція, хіміо-променева терапія, виживаність.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), найчастішою первинною пухлиною головного мозку є гліобластома (ГБМ), також відома як астроцитома IV ступеня за класифікацією ВООЗ. На її частку припадає 60—75 % від усіх астроцитарних пухлин і 15 % від усіх злоякісних пухлин головного мозку [5].

Хірургічне лікування ГБМ залишається складним і суперечливим [1]. Тотальна резекція (ТР) є пріоритетною для оптимізації загальної виживаності, але спричинені хірургічним втручанням порушення та їхній вплив на функціональні показники

після резекції мало досліджені. При консультуванні пацієнтів щодо варіантів лікування важливо приділяти увагу післяопераційним показникам, особливо після агресивних хірургічних втручань [4].

Обсяг резекції (ОР) при ГБМ протягом багатьох років залишається предметом дискусії. Оскільки хворі з ГБМ живуть довше, ОР при рецидиві має таке саме важливе значення, як і при першому виявленні раку. Показано, що від ОР залежить шанс на виживання. У пацієнтів із ГБМ більший ОР асоціюється з більшим шансом на виживання. У кількох метааналізах виявлено, що ОР добре корелює як із загальною виживаністю, так і з виживанням без прогресування пухлини. Низка великих

Стаття надійшла до редакції 15 серпня 2024 р.
Статтю прийнято до друку 17 вересня 2024 р.

ретроспективних когортних досліджень показали, що хворі із вперше діагностованою ГБМ живуть довше і мають кращі показники ОР. Математичне моделювання, засноване на отриманих раніше даних, показує, що збільшення виживаності невелике, а відношення шансів (ВШ) варіює від 78 до 98 %. Незважаючи на те, що мультимодальний план лікування та використання інструментів покращення точності та безпеки хірургічного втручання можуть бути корисними, радикальніша резекція не завжди можлива або рекомендована [3, 6].

Успіх і безпечність ТР можуть залежати від таких чинників, як локалізація, розмір та об'єму пухлини, загальний стан здоров'я пацієнта, його вік.

Для цього дослідження ми зібрали дані про 120 пацієнтів із ГБМ, яким була виконана хірургічна резекція з подальшою плановою післяопераційною хіміопроменевою терапією темозоломідом [2, 7].

Мета роботи — проаналізувати можливі прогностичні та предиктивні маркери, пов'язані із обсягом резекції.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 120 учасників, з них 74 (62 %) чоловіки і 46 (38 %) жінок. Розподіл за віком був таким: 68 (57 %) пацієнтів були віком від 40 до 60 років, 24 (20 %) — понад 60 років. Мінімальний показник віку — 25 років, максимальний — 70 років, медіана — 51 рік ($49,83 \pm 10,32$ року).

Діагностовано ГБМ у 53 % жінок та 56 % чоловіків. Вплив статі на тривалість життя не вивчали.

Результати

Ро-аналіз Спірмена показав, що ТР обернено пропорційно слабо корелює з віком ($r_s(118) = -0,285$; $p \leq 0,01$), субтотальна резекція (СТР) — слабо між статтю пацієнтів та віком ($r_s(118) = +0,174$; $p \leq 0,057$). Результати цих досліджень дають підставу припустити, що вік відіграє провідну роль як прогностичний чинник загальної виживаності після хірургічного видалення ГБМ. Незалежно від ОР молодші пацієнти зазвичай демонстрували вищу загальну виживаність. Стать не має постійного впливу на загальну виживаність, хоча в кількох дослідженнях виявлено незначні відмінності між чоловіками та жінками.

Доопераційні ознаки та симптоми

До загальних симптомів, які мають місце в пацієнтів до операції, належать нудота, блювання, ослаблення м'язів, запаморочення, судоми та зниження когнітивних функцій. У нашому дослідженні симптоми, пов'язані з внутрішньочерепним тиском, були найпоширенішими (у 102 (85 %) пацієнтів), друге місце посідали функціональні неврологічні розлади (у 44 (37%)) та судоми (у 42 (35 %)).

Проведено тест χ^2 , щоб визначити, чи пов'язані доопераційні симптоми з ОР. Установлено, що ТР корелює з більшістю найпоширеніших симптомів.

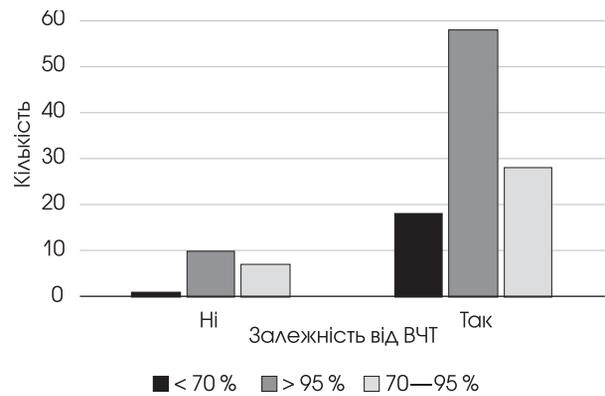


Рис. 1. Зв'язок внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) до операції з обсягом резекції

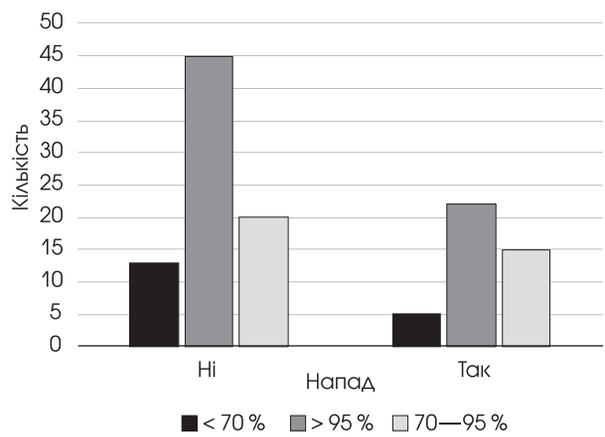


Рис. 2. Зв'язок нападу з обсягом резекції

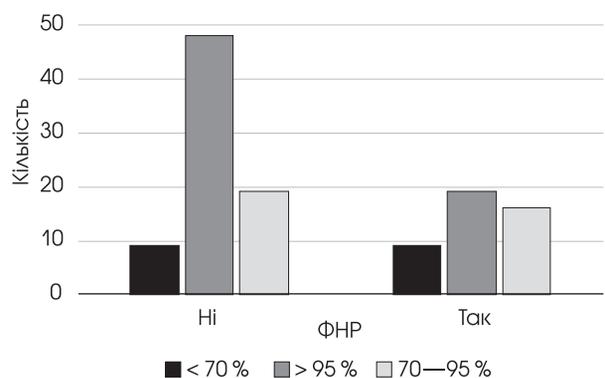


Рис. 3. Зв'язок функціональних неврологічних розладів (ФНР) до операції та обсягу резекції

Не виявлено (рис. 1—3) кореляції між внутрішньочерепним тиском і ОР ($p = 0,378$), між функціональними неврологічними розладами та ОР ($p = 0,1$) і між судомами та ОР ($p = 0,472$). Якщо між початком епілептичних нападів і видаленням пухлини хірургічним шляхом значний інтервал, то зв'язок між ними не є суттєвим і не є статистично значущим.

Шкала ефективності Карновського

У нашому дослідженні шкалу ефективності Карновського використано для оцінки якості життя

пацієнтів із ГБМ до та після операції. До операції ІК > 80 балів виявили в 89 (74 %) пацієнтів, < 80 балів — у 31 (26 %), після операції — відповідно у 98 (82 %) та 22 (18 %). Показники ІК > 80 балів частіше реєстрували в пацієнтів після ТР (66 випадків) або субтотальної резекції (СТР) (26). Пацієнти, які перенесли часткову резекцію (ЧР, n = 12), частіше мали ІК < 80 балів. Післяопераційний ІК значно і статистично корелював з ОР ($\chi^2(2) = 42,050$; p = 0,001). Наше дослідження показало, що ІК прогнозує загальну виживаність пацієнтів із хірургічною резекцією ГБМ. Незалежно від хірургічної резекції пацієнти з вищими показниками ІК почувалися краще. Для отримання найкращих результатів зазвичай важливе значення має план лікування, але інші характеристики (вік, об'єм та локалізація пухлини) також можуть впливати на загальну виживаність.

Локалізація пухлини

У цьому дослідженні в осіб із ТР найчастіше була вражена лобова ділянка (28 %), дещо рідше — скронева (18 %), тоді як потилична ділянка — рідко (3 %). У більшості пацієнтів, яким проводили ТР, пухлина була фронтальною (21 (31 %)), а третина хворих із СТР мали скроневі пухлини (11 (31,4 %)). Не виявлено кореляції між локалізацією пухлини та ОР ($\chi^2(16) = 20,463$; p = 0,200).

Локалізація пухлини є лише одним із чинників, які можуть впливати на загальну виживаність пацієнтів із ГБМ. Крім того, оптимальний ОР може змінюватися залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та пухлини. Для досягнення найкращих результатів часто необхідний індивідуальний підхід до лікування.

Післяопераційні ускладнення

Ятрогенний інсульт, післяопераційна кровотеча та судоми були найчастішими наслідками після резекції ГБМ. Тромбоз, тромбоемболія легеневої артерії, синдром порушення вентиляційної функції (СПВ), сепсис (1,1 %) і перебування на штучній вентиляції легень менше ніж 96 год (0,4 %) були післяопераційними ускладненнями в пацієнтів із гліомою, які перенесли видалення пухлини, за даними Laurent та ін. Хірургічний метод, локалізація пухлини та особливості пацієнта можуть суттєво впливати на післяопераційні проблеми. Негативними наслідками видалення ГБМ можуть бути інфекція, крововиливи, судоми і неврологічні порушення, але післяопераційні проблеми трапляються рідко, а максимально безпечна резекція поліпшує виживаність, що перевищує ризики операції.

Обсяг резекції

Аналіз об'єму ГБМ до і після операції виявив, що 56 % пацієнтів проведено ТР, 29 % — СТР, 15 % — ЧР. Пацієнтів із ГБМ має лікувати команда фахівців, щоб забезпечити їм найкращі шанси на одужання. З'являється все більше доказів того, що

ТР є незалежним прогностичним чинником кращого клінічного результату. На результат можуть впливати такі чинники, як вік, стать, локалізація та об'єм пухлини, доопераційний функціональний стан, визначений за шкалою функціонування стану Карновського, показання до ТР. Для пацієнтів з низькою оцінкою за шкалою Карновського, похилого віку або із важкодоступними пухлинами може бути корисною СТР або ЧР. У нашому дослідженні загальна виживаність статистично значущо корелювала з ОР. Близько чверті пацієнтів, яким проведено ТР, були живі.

У пацієнтів після СТР виживаність становила 6 %. Усі 18 пацієнтів після ЧР вже померли.

Типові категорії, які використовують в дослідженнях, — брутто-тотальна резекція, СТР і ЧР або біопсія. У різних дослідженнях ТР можуть визначати по-різному. Хоча лише невелика кількість досліджень пропонує об'ємний МРТ-аналіз, останнім часом він став золотим стандартом. Наш аналіз Ро-Спірмана виявив обернено пропорційний слабкий зв'язок між ТР і віком ($r_s(118) = -0,285$; p < 0,01). Це свідчать про те, що частота ТР зменшується з віком. Установлено статистично значущий помірний обернено пропорційний зв'язок післяопераційного об'єму пухлини і ТР із віком ($r_s(118) = -0,425$; p ≤ 0,001), невеликий, але прямо пропорційний зв'язок між доопераційним ІК і ТР та віком ($r_s(118) = +0,319$; p ≤ 0,001). Особи з ІК > 80 мають підвищений ризик ТР. Виявлено статистично значущий зв'язок ІК після операції і тотальною резекцією з віком ($r_s(118) = +0,489$; p ≤ 0,001). Пацієнтам з ІК > 80 після операції частіше виконували ТР. Зв'язок доопераційного об'єму пухлини і СТР із віком був помірним статистично значущим ($r_s(118) = -0,191$; p < 0,05). Ризик СТР нижчий у пацієнтів із більшим доопераційним об'ємом пухлини, ніж у пацієнтів із меншим об'ємом. Значного та достовірного зв'язку між будь-якими іншими чинниками та СТР не було.

Установлено, що в пацієнтів, які перенесли СР, ВШ смерті в 1,87 разу вище, ніж у пацієнтів, ям виконали ТР (B = 0,624; SE = 0,312; Вальд = 4,014; ВШ = 1,867; p ≤ 0,05). Відношення шансів у пацієнтів із ЧР становило 3,403 (B = 1,225; SE = 0,558; Wald = 4,822; p ≤ 0,05), що більше ніж утричі вище, ніж у пацієнтів із ТР.

Згідно з отриманими даними, ОР є основним прогностичним чинником для пацієнтів із ГБМ. Показники виживаності в пацієнтів із ТР вищі, ніж у тих, кому проведено СТР або біопсію. На загальну виживаність можуть впливати такі чинники, як вік, локалізація пухлини та доопераційні симптоми, тому метод лікування обирають індивідуально. Хіміопротерапія, проведена після операції, поліпшує місцевий контроль і загальну виживаність. Дослідження EORTC-NCIC (Європейська організація з вивчення та лікування раку) оцінювало одночасне та ад'ювантне застосування темозоломіду і

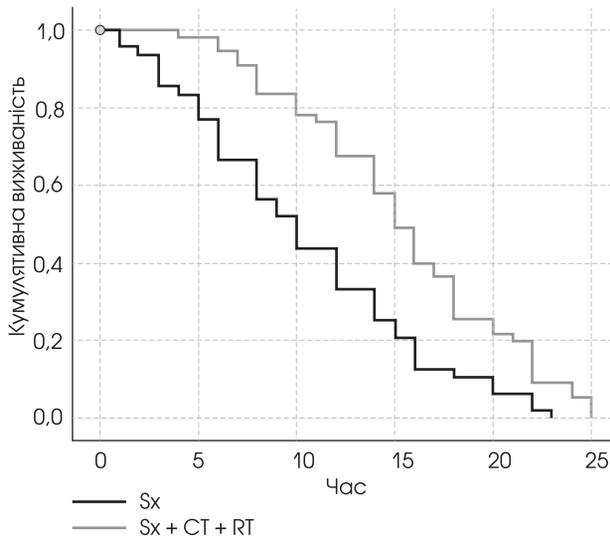


Рис. 4. Медіана виживаності при ад'ювантній терапії (хірургічне втручання (Sx) порівняно з хірургічним втручанням у поєднанні з хіміопроменевою терапією (Sx + CT + RT))

виявило дворічну та п'ятирічну виживаність 27,2 та 9,8 % відповідно. У різних країнах були отримані схожі результати, що дало підставу встановити їх як переважаючий стандарт терапії. Групи EORTC-NCIC також виявили, що ад'ювантне лікування поліпшило виживаність і знизило відносний ризик смерті на 37 %. Дослідники виявили, що за два роки променева терапія в поєднанні з використанням темозоломідом збільшила виживаність із 10,0 до 27,2 %. Ті, хто отримував супутню хіміопроменеву терапію, прожили на 15 міс довше, ніж ті, кому проведено лише променеву терапію [8].

Пацієнти, які пройшли процедуру Штуппа, мали кращі результати, ніж ті, хто її не пройшов. Немає єдиної думки щодо тривалості лікування темозоломідом. Незважаючи на те, що протокол Штуппа рекомендує лише шість циклів ад'ювантної терапії темозоломідом, деякі дослідники вирішили лікувати пацієнтів без прогресування пухлини 12 циклами хіміотерапії. У нашому дослідженні пацієнти, які отримали 6 циклів ад'ювантної терапії темозоломідом після хірургічної резекції та променевої терапії, мали кращу загальну виживаність (15 і 10 міс; $p = 0,003$), ніж 49 осіб, які перенесли лише хірургічне втручання. Починаючи з 4-го тижня після повного променевого лікування, рекомендували ад'ювантну хіміотерапію темозоломідом у дозі 150–200 мг/м² на добу по 5 днів кожних 28 днів протягом 6 циклів. У нашому дослідженні брали участь лише пацієнти, яким проводили післяопераційне опромінення. Ми застосували аналіз Каплана—Мейєра для оцінки трьох груп, виділених за ступенем резекції, які перенесли лише хірургічне втручання або хірургічне втручання в поєднанні з хіміопроменевою терапією та лікуванням темозоломідом. Використовуючи лог-ранговий тест,

виявили статистично значущу різницю за середньою виживаністю між пацієнтами, які перенесли лише хірургічну резекцію (10 міс), і тими, хто переніс хірургічну резекцію у поєднанні з променевою терапією та лікуванням темозоломідом протягом 6 циклів (15 міс) ($\chi^2 = 15,109$; $p = 0,0001$) (рис. 4). Після хірургічної резекції з хіміопроменевою терапією медіана загальної виживаності була більшою (15 і 10 міс; $p = 0,000$).

Пацієнти з ГБМ можуть отримати користь від застосування темозоломідом для збільшення тривалості життя. Загальну виживаність визначено основною кінцевою точкою, оскільки вона має клінічно важливу перевагу, яку можна точно виміряти. Однак використання загальної виживаності як основного показника кінцевого результату має певні обмеження. Визначення внеску одного методу лікування в загальну виживаність ускладнюється тим, що багато пацієнтів отримують багато методів лікування. Триваліше спостереження може бути кращим у дослідженнях, де загальна виживаність є первинною кінцевою точкою. Це може зробити дослідження довшим, дорожчим і потребувати більшої вибірки. Вік та доопераційна оцінка за шкалою Карновського також впливають на виживаність і можуть додати ще більшої неоднорідності результату. Слід пам'ятати, що на загальну виживаність можуть впливати відмінності за часом початку дослідження.

Ми використали аналіз Каплана—Мейєра для порівняння загальної виживаності в групах з різним ОР. Медіана виживаності пацієнтів, які перенесли ТР (16 міс), і тих, хто переніс ЧР (12 міс), суттєво відрізнялася в серії попарних порівнянь із використанням лог-рангового тесту. Медіана виживаності після ТР становила 6 міс, тоді як після ЧР — 4 міс. При цьому медіана виживаності була вища у тих, хто переніс СТР, порівняно з тими, хто переніс ЧР.

Рецидив

Частота рецидивів ГБМ варіює залежно від різних чинників, зокрема від ОР. За даними дослідження, опублікованого в «Журналі нейроонкології», середня безрецидивна виживаність без прогресування в пацієнтів із ГБМ, яким була виконана ТР, становила 10,4 міс, а середня загальна виживаність — 18,9 міс, частота рецидивів — 67,7 %. За даними іншого дослідження, опублікованого в «Журналі нейрохірургії», пацієнти з ГБМ, яким виконали максимально безпечну резекцію, мали медіану безрецидивної виживаності без прогресування 8,3 міс, медіану загальної виживаності — 15,2 міс, частота рецидивів становила 77,8 %. Медіана безрецидивної виживаності в пацієнтів із ГБМ, яким була виконана СТР, становила 6,7 місяця, що свідчить про значний вплив обсягу резекції на тривалість безрецидивного періоду. У нашому дослідженні серед пацієнтів із ГБМ, які перенесли хірургічну резекцію, частота рецидивів становила

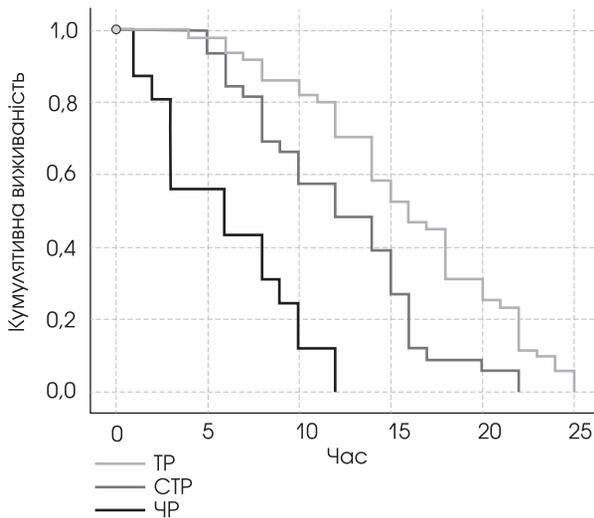


Рис. 5. Вживаність залежно від обсягу резекції

39 %. Тривалість спостереження після виписки зі стаціонару в середньому становила 36 міс. Вид резекції не корелює з ОР. У групах з різним ОР рецидивів не зареєстрували (рис. 5).

Обговорення

Отримані нами результати свідчать про те, що для пацієнтів із ГБМ ад'ювантна хіміопроменева терапія після хірургічної резекції може підвищити загальну виживаність. Ад'ювантну хіміопроменеву терапію зазвичай пропонують пацієнтам після ТР, оскільки вони мають більше шансів на виживання, ніж ті, кому проведено променеву терапію або біопсію.

На загальну виживаність можуть впливати такі чинники, як вік, об'єм пухлини та доопераційні симптоми, тому вибір методу лікування має бути індивідуальним (рис. 6). Отже, порівняно з пацієнтами, яким виконали лише хірургічну резекцію, ті, хто отримав післяопераційне опромінення з

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: написання вступу та результатів статті, а також збір даних для статистичного опрацювання — Н. Ф.; статистичне опрацювання даних — М. О.; написання матеріалів та методів, участь у формуванні обговорень та висновків — О. П.; формування обговорень та висновків — С. С.

Література

1. Angom RS, Nakka NMR, Bhattacharya S. Advances in glioblastoma therapy: an update on current approaches. *Brain Sci.* 2023;13(11):1536. doi: 10.3390/brainsci13111536.
2. Dea N, Fournier-Gosselin M-P, Mathieu D, et al. Does extent of resection impact survival in patients bearing glioblastoma? *Can J Neurol Sci.* 2012;39(5):632-7. doi: 10.1017/S0317167100015377.
3. Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *J Law Med Ethics.* 2014;42(2):171-82. doi: 10.1111/jlme.12133.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health

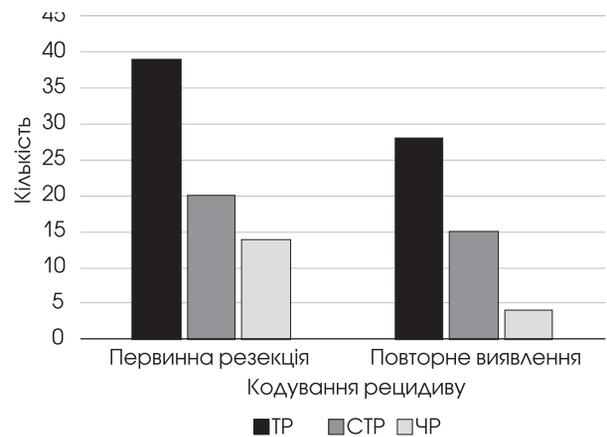


Рис. 6. Обсяг резекції пухлини та виживаність пацієнтів

ад'ювантною терапією темозоломідом або без неї, мали значно довшу середню тривалість виживання. Знання чинників, які впливають на результат хірургічного втручання, є критично важливим, коли ОР визначено як предиктор виживання в пацієнтів із ГБМ. З огляду на отримані результати, припускаємо, що пов'язані з пухлиною та технологічні проблеми можуть обмежувати оптимальний ОР. Виявлення залишків пухлини під час операції є складним завданням, тому триває пошук методів, які підвищують шанси на успішну резекцію ГБМ.

Висновки

Установлено, що результат хірургічного лікування ГБМ значною мірою залежить від низки чинників (локалізація пухлини, ступінь її резекції та індивідуальні характеристики пацієнта).

Дослідження вказує на важливість міждисциплінарного підходу із залученням нейрохірургів, онкологів і радіологів для оптимізації результатів лікування.

Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

6. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17(Suppl 4):iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189.
7. Piccirilli M, Salvati M, Bistazzoni S, et al. Glioblastoma multiforme and breast cancer: report on 11 cases and clinico-pathological remarks. *Tumori Journal.* 2005;91(3):256-60. doi: 10.1177/030089160509100309.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

S.H. SOVA¹, N.I. FISTER², M.M. OROS², O.R. PULYK²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Uzhhorod National University, Uzhhorod

Correlations between features of surgical treatment and outcomes in patients with glioblastomas

A comprehensive analysis of factors affecting the outcomes of surgical treatment for glioblastoma, one of the most aggressive types of brain tumors, has been conducted. The study focused on the significance of factors such as tumor location, extent of resection, and individual patient characteristics, including age, comorbidities, and overall health. It was determined that the volume of tumor resection is a key prognostic factor influencing patient survival; the greater the tumor removal, the better the chances for longterm survival. However, total resection is often complicated by the tumor's location in critical brain areas, which can limit the possibility of complete removal. Particular emphasis is placed on an interdisciplinary approach to treatment, involving close collaboration among neurosurgeons, oncologists, radiologists, and other specialists. This coordination aims to optimize the treatment process and improve its effectiveness. The study also examines the use of adjuvant therapy and its impact on treatment outcomes. Adjuvant therapy post-surgery contributes to reducing the risk of recurrence and improving overall patient survival. The main conclusions emphasize the importance of an individualized approach to each glioblastoma case, considering specific risk factors and the patient's overall condition. For younger patients with fewer comorbidities, more extensive surgery and intensive adjuvant therapy may be recommended, while older patients or those with complex medical conditions may benefit from a more conservative approach. These findings could aid in developing more effective treatment strategies and improving prognosis for patients with glioblastoma. They also emphasize the importance of continuous monitoring of patients posttreatment to timely identify potential recurrences and adapt therapeutic measures according to changes in the patient's health status.

Keywords: glioblastoma, extent of resection, quality of life, total resection, subtotal resection, chemoradiotherapy, survival.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Сова СГ, Фістер Ні, Орос ММ, Пулик ОР. Кореляції між особливостями оперативного лікування та його наслідком у пацієнтів із гліобlastомами головного мозку. Український неврологічний журнал. 2024;4:34-39. doi: 10.30978/UNJ2024-4-34.

Sova SH, Fister NI, Oros MM, Pulyk OR. (Correlations between features of surgical treatment and outcomes in patients with glioblastomas). Ukrainian Neurological Journal. 2024;4:34-39. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-34>. Ukrainian.