

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ПАПІЛОМАВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Дніпровський національний університет ім. Олесь Гончара (м. Дніпро)

zalutinaveronika@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана у рамках ініціативної теми «Біологічні основи функціонування мікробіоценозів навколишнього середовища та організму людини», № державної реєстрації 0119U100097.

Вступ. Папіломавірусні інфекції в даний час є одними з найпоширенішими інфекціями в світі, що передаються переважно статевим шляхом [1]. Вірус папіломи людини (ВПЛ)/Human papilloma virus (HPV) викликає широкий спектр ушкоджень епітелію шкіри і слизових ано-урогенітальної області, верхніх дихальних шляхів, рідше – порожнини рота, стравоходу, прямої кишки, кон'юнктиви ока у людини. Небезпека вірусів полягає в тому, що вони можуть ініціювати розвиток онкологічних процесів в організмі людини. На сьогодні відомо понад 100 типів вірусу, 14 з яких мають високий рівень розвитку онкозахворювань. Папіломавірусні інфекції є найважливішим чинником в розвитку передраку та раку шийки матки. Щорічно у світі реєструються 470 тис. нових випадків раку шийки матки, що становить 14,2 % від всіх злоякісних новоутворень у жінок, половина з яких має фатальні наслідки. Щорічно діагностується близько 2,5-3 млн. випадків захворювання [2]. Крім того, ВПЛ може передаватися від матері до плоду й призводити до самочинних викиднів [3]. У зв'язку з неухильним зростанням, поширеністю, високою контагіозністю і доведеною онкогенністю вірусів папіломи людини, набувають значної актуальності питання своєчасної діагностики, ефективного лікування та розробки засобів попередження папіломавірусних інфекцій людини.

Мета дослідження – визначення частоти виявлення маркерів папіломавірусів у представників різних верств населення та вивчення асоціацій мікроорганізмів при дисбіотичних порушеннях репродуктивної системи людей, інфікованих вірусами папіломи.

Об'єкт і методи дослідження. Етапи лабораторної діагностики папіломавірусних інфекцій ґрунтувались на виявленні у клінічному матеріалі вірусної ДНК за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Матеріалом для виділення серотипів папіломавірусних інфекцій були зішкріби з уrogenітального тракту. Дослідження проводилось на базі незалежних діагностичних лабораторій в м. Дніпро. Для моніторингу частоти виявлення вірусів папіломи людини різних серотипів досліджували матеріал від осіб віком від 18 до 60 років з підозрою на папіломавірусні інфекції (n = 706) та клінічні зразки виділень із уrogenітального тракту чоловіків та жінок, інфікованих ВПЛ (n = 461), на наявність збудників ЗПСШ. При виділенні ДНК використовували стандартні набори

реаكتиви – РеалБест ДНК-екстракція 3, ПРОБА-НК (ООО «НПО ДНК – Технологія», РФ), Лізуючий розчин (АО «Вектор-Бест», РФ).

При визначенні мікробіоценозу уrogenітального тракту використовували набір реагентів методом ПЛР в режимі реального часу (ФемоФлорСкрин) і детектуючий ампліфікатор ДТ-96 виробництва ТОВ «НВО ДНК – Технологія» (Росія). Для отримання адекватних результатів використовували зразки, що містили достатню кількість клітин, які потрапили в пробірку з аналізованою порцією і достатньою бактеріальною масою. Враховувались проби, в яких кількість ДНК клітин людини була більше 10^4 геном-еквівалентів (ГЕ) в зразку, а величина загальної бактеріальної маси складала від 10^6 до 10^9 ГЕ/зразок. При величині показника контролю взяття матеріалу (КВМ) меншою, ніж 10^4 , результат ПЛР аналізу біоти вважається недостовірним, що вимагає повторного взяття матеріалу. Облік та обробка результатів відбувалась автоматично за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Відповідно до мети роботи було досліджено частоту захворюваності населення на папіломавірусні інфекції за 2018 рік. Протягом цього року було обстежено 706 пацієнтів, із яких у 461 особи при дослідженні клінічного матеріалу із репродуктивного тракту за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції встановлено факт наявності папіломавірусної інфекції.

Збудники папіломавірусних інфекцій передаються переважно статевим шляхом, але можливий і контактно-побутовий механізм передачі [4]. Це обумовлює вікову категорію ризику, яка обмежується особами репродуктивного віку. На папіломавірусні інфекції хворіють і жінки, і чоловіки, але маніфестні прояви захворювання варіюють: у жінок клінічна картина має певні симптоми, а у чоловіків найчастіше протікає латентно. У зв'язку з цим було проведено порівняльний аналіз кількісних показників захворюваності на папіломавірусні інфекції у осіб різного віку та статі серед населення м. Дніпро і області (**рис. 1**). До першої вікової категорії віднесли 282 особи віком від 18 до 25 років. Серед обстежених 204 жінок виявилось 138 носіїв папіломавірусів різних серотипів. Із обстежених 78 чоловіків у 47 була показана позитивна реакція на наявність папіломавірусної інфекції. У другій віковій категорії із 354 осіб 26-45 років було досліджено 229 жінок і 125 чоловіків. В результаті проведеного аналізу 156 жінок і 83 чоловіків були інфіковані папіломавірусами. 70 пацієнтів віком від 46 до 60 років склали третю вікову категорію, серед яких у 26 із 49 жінок та 11 із 21 чоловіків були виявлені маркери різних серотипів вірусів папіломи

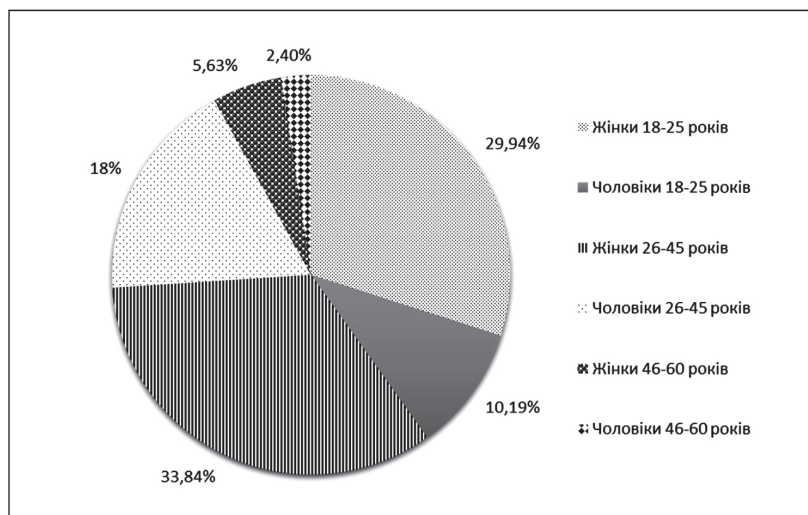


Рисунок 1 – Порівняльний аналіз показників інфікованості папіломавірусами пацієнтів різних вікових груп і статі.

людини. Таким чином, за 2018 рік для проведення вірусологічних досліджень по виявленню папіломавірусних інфекцій до діагностичних лабораторій звернулось 482 жінки і 224 чоловіків, із яких інфікованими виявились 69,41% жінок і 30,59% чоловіків.

Одержані дані можна пояснити більш високою частотою звернень пацієнток на відміну від осіб чоловічої статі, оскільки основна дітородна функція притаманна жіночому організму. Найвищі показники інфікованості зареєстровано для осіб репродуктивного віку першої та другої категорій: 63,78% жінок і 28,19% чоловіків. Відповідно, найменша частота інфікованості показана для представників старшого покоління і складає 5,63% жінок і 2,4% чоловіків. Крім того були вивчені анамнестичні дані осіб, у яких виявили вірус папіломи людини. Усі обстежені жінки та чоловіки були різної вікової категорії. З них на долю сексуально активних осіб репродуктивного віку (18-45 років) припадає близько 88%. Враховуючи важливе значення соціологічних досліджень для розробки профілактичних заходів, спрямованих на зниження розповсюдженості інфекцій, що передаються статевим шляхом, було проведено анонімне анкетування обстежених пацієнтів хворих на папіломавірусні інфекції. З урахуванням даних анкетування хворих щодо соціального статусу та статевої поведінки були визначені групи підвищеного ризику, що можуть слугувати резервуаром та джерелом папіломавірусних інфекцій. За сімейним станом 45% хворих були незаручені, 29% – заручені, 26% – розлучені. Тобто 71% хворих на момент обстеження не були заручені. Також усі обстежені були опитані щодо початку статевого життя та кількості статевих партнерів. Виявилось, що 42% розпочали статеве життя у віці 15-17 років, 53% – у віці 17-20 років, 5% – після 20 років. За кількістю статевих партнерів розподілилися так: 4% мали лише одного статевих партнера, 68% – від двох до п'яти партнерів і 28% – більше п'яти статевих партнерів. Результати опитування свідчать про можливість і високу вірогідність зараження збудниками інфекцій репродуктивного тракту і тому гостру необхідність розробки й застосування профілактичних заходів для попередження розповсюдження захворювань, що передаються статевим шляхом.

Критичним фактором в патогенезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та раку шийки матки є інфікування вірусами папіломи людини. Однак встановлено, що віруси папіломи людини є провідними, але не єдиними факторами цервікального канцерогенезу. Піхва і шийка матки є єдиною анатоμο-функціональною системою, тому патологія цих локалізацій рідко буває ізольованою. Важливими кофакторами канцерогенезу вважаються вагінальний дисбіоз і цервікальне запалення [5]. За даними ряду дослідників папіломавірусні інфекції часто зустрічаються з іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом, і як мікст-інфекції виявляються в 71% випадків. При цьому з генітальним

кандидозом папіломавірусні інфекції поєднуються в 33,3% випадків, з бактеріальним вагінозом – в 66,7% випадків, генітальним герпесом і цитомегаловірусом – в 37% випадків, хламідійної і мікоплазменної інфекцією – в 46,3% випадків [6,7]. Тому на наступному етапі досліджень було проведено моніторинг складу мікрофлори генітальної сфери у осіб з наявністю вірусних інфекцій, викликаних серотипами папіломавірусів з різним ступенем онкогенності. Як відомо, за особливостями антигенних детермінант, які визначаються структурою капсидних і мінорних білків, папіломавіруси розподіляють на більше як 150 серотипів [8]. Онкогенні властивості різних серотипів широко варіюють у здатності викликати трансформацію клітин макроорганізму певної локалізації (табл.).

Згідно з представленою класифікацією серотипи з онкогенним потенціалом розподілили на три групи в залежності від ступеню прояву здатності викликати злоякісну трансформацію клітин. До першої групи віднесли 16 та 18 серотипи, які найчастіше спричинюють ракові захворювання: пласкоклітинний рак у 54,38% та аденокарциному у 41,62% випадків викликає 16 серотип, пласкоклітинний рак у 11,27% та аденокарциному у 37,30% випадків викликає 18 серотип. До другої групи ввійшли 31, 33, 35, 45, 52,

Таблиця – Філогенетична та епідеміологічна класифікація ВПЛ [9]

Тип	Пласкоклітинний рак	Аденокарцинома
16	54,38%	41,62%
18	11,27%	37,30%
31	3,82%	1,08%
33	2,06%	0,54%
35	1,27%	1,08%
45	5,21%	5,95%
52	2,25%	0,54%
58	1,72%	0,54%
39	0,82%	0,54%
51	0,73%	0,54%
56	1,09%	-
59	1,05%	2,16%
66	0,19%	-
68	0,37%	-

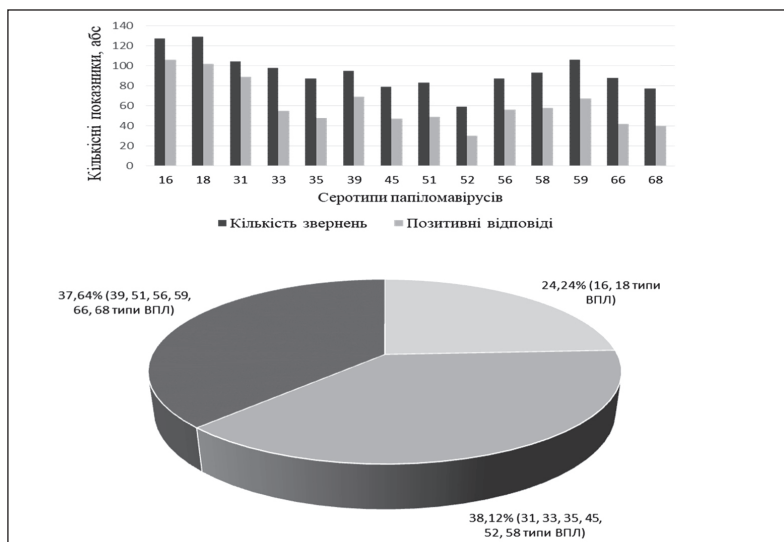


Рисунок 2 – Кількісні показники виявлення маркерів різних серотипів папіломавірусів у обстежених пацієнтів та частота виявлення маркерів серотипів з різним ступенем онкогенності від інфікованих пацієнтів.

58 серотипи, які мають менший ступінь онкогенності порівняно з першою групою: у 1,27-5,21% випадків вони спричинюють плоскоклітинний рак і у 0,54-5,95% випадків – аденокарциному. Серотипи третьої найменш онкогенної групи 39, 51, 56, 59, 66, 68 викликають плоскоклітинний рак лише у 0,19-1,09% випадків та аденокарциному – у 0,54-2,16% випадків [10]. Тому було доцільним проаналізувати частоту виявлення серотипів з різним ступенем прояву онкогенності у досліджених пацієнтів (рис. 2). За результатами диференціальної діагностики маркерів вірусів папіломи людини було встановлено, що максимальна кількість позитивних відповідей припадала на наявність 16 та 18 серотипів, які відзначаються найвищим проявом онкогенності, у 208 пацієнтів. Маркери серотипів 31, 33, 35, 45, 52, 58 з середнім рівнем онкогенних властивостей виявлялись у 327 обстежених. Фрагменти ДНК папіломавірусів з найменшою здатністю викликати рак – серотипів 39, 51, 56, 59, 66, 68 зареєстровано в 323 хворих. Одержані дані свідчать, що найменші показники частоти інфікування встановлено для серотипів 16, 18, які проявляють високий ступінь онкогенності – 24,24% випадків серед обстежених осіб. Найбільший відсоток 38,12% вірусносійства встановлено для пацієнтів, інфікованих серотипами папіломавірусів з середнім рівнем прояву онкогенних властивостей. Дещо менша частота інфікування показана для серотипів вірусів з найнижчим онкогенним потенціалом, і складало 37,64% випадків.

Була досліджена частота виявлення збудників захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), у пацієнтів інфікованих папіломавірусами з різним ступенем онкогенності. Для визначення асоціацій мікроорганізмів при дисбіотичних порушеннях обстежено 461 пацієнтів за допомогою ПЛР у реальному часі, що дозволяло оцінити за якісними показниками склад мікробіоценозу урогенітального тракту (рис. 3). За результатами проведених досліджень в усіх пацієнтів на фоні папіломавірусних інфекцій встановлено дисбіотичні порушення різного ступеню, що проявились у збільшенні кількісних показників умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників

інфекцій, що передаються статевим шляхом – *Candida albicans*, *Ureplasma*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів. При аналізі умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів, інфікованих папіломавірусами всіх трьох груп онкогенності, показано високий ступінь контамінації дріжджеподібними грибами *Candida albicans* – від 85,01% до 95,19% випадків. Найбільші показники наявності дріжджеподібних грибів у осіб, інфікованих папіломавірусами з найвищим проявом онкогенності, виявлено у 95,19% випадків. Найменший відсоток зустрічаємості грибів виду *Candida albicans* встановлено для групи пацієнтів, що є носіями серотипів папіломавірусів з середнім ступенем онкогенності – 85,01% випадків. Серед збудників ЗПСШ також з досить високою частотою виділялись внутрішньоклітинні паразити виду *Chlamydia trachomatis*. Найчастіше вони виявлялись у пацієнтів інфікованих серотипами папіломавірусів з найменшим онкогенним потенціалом – у 18,57% випадків. Дещо менші показники зустрічаємості хламідій встановлено для осіб, які є носіями серотипів з високим та середнім ступенем онкогенності: 15,38% і 15,9%, відповідно. Збудників венеричного захворювання трихомоніазу – *Trichomonas vaginalis* було

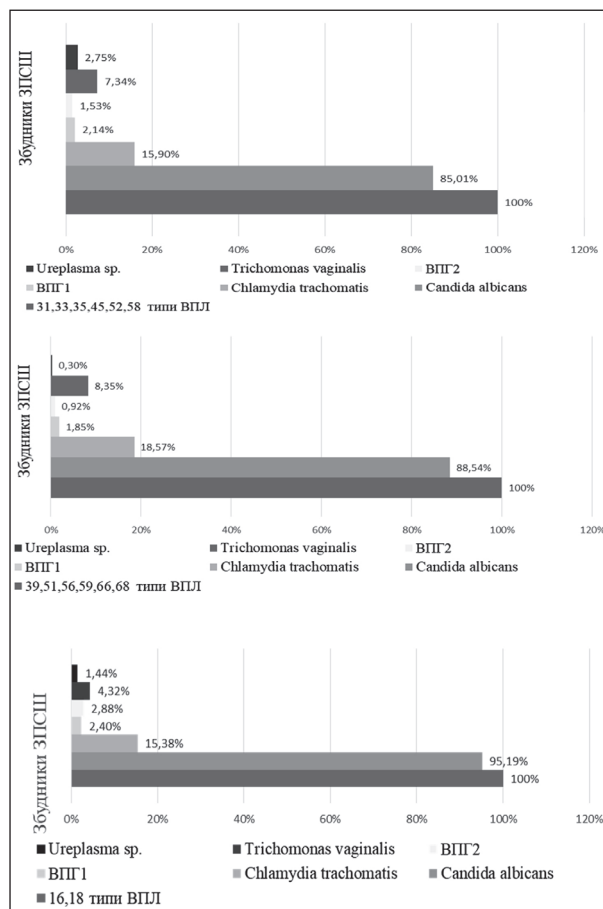


Рисунок 3 – Частота виявлення збудників ЗПСШ у пацієнтів інфікованих папіломавірусами з різним ступенем онкогенності.

виявлено в незначній кількості у осіб всіх трьох дослідних груп: від пацієнтів інфікованих папілома вірусами з високим проявом онкогенності трихоманади виділялись у 4,32% випадків, від пацієнтів – носіїв папіломавірусів з середнім ступенем онкогенності – 7,34%, від осіб інфікованих папілома вірусами з найменшим онкогенним потенціалом – 8,35% випадків.

У складі мікрофлори урогенітального тракту обстежених пацієнтів з найменшою частотою виявлялись віруси простого герпесу 1 і 2 типів та бактерії роду *Ureaplasma* – кількісні показники їх зустрічальності коливались в межах 0,3-2,88% випадків. Таким чином, при вивченні мікробного пейзажу репродуктивного тракту осіб, інфікованих папіломавірусами різних серотипів, показано дисбіотичні порушення, пов'язані з високою частотою колонізації дріжджеподібними грибами роду *Candida* та наявністю інших збудників ЗПСШ бактеріальної, вірусної й протозойної етіології. При порівнянні кількісних показників виявлення мікробних патогенів у досліджуваних пацієнтів не було встановлено суттєвих відхилень у складі мікрофлори урогенітальної системи в залежності від ступеня онкогенності папіломавірусів, що їх інфікували.

Висновки. За результатами обстеження 706 пацієнтів – мешканців м. Дніпро і Дніпропетровської області за 2018 рік методом ПЛР в режимі реального часу у 461 (65,3%) особи було встановлено факт наяв-

ності папіломавірусних інфекцій. Висока частота інфікованості показана для осіб репродуктивного віку від 18 до 45 років: 63,78% жінок і 28,19% чоловіків. Проведений моніторинг частоти інфікування певними серотипами папіломавірусів з різним ступенем онкогенності свідчить, що 38,12% осіб виявились носіями маркерів серотипів з середнім онкогенним потенціалом, 37,64% пацієнтів були інфіковані серотипами з низьким проявом онкогенності і у 24,24% осіб виявлено маркери високоонкогенних серотипів вірусів папіломи людини. При аналізі складу мікробіоценозу урогенітальної системи осіб, інфікованих папіломавірусами з різним ступенем онкогенності, показано дисбіотичні порушення, обумовлені високою частотою колонізації дріжджеподібними грибами *Candida albicans* та наявністю інших збудників ЗПСШ: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma sp.*, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність подальшого моніторингу розповсюдження папілома вірусної інфекції та визначення патогенетичних механізмів довготривалої персистенції вірусів папіломи людини в організмі, що сприятиме розробленню удосконалених комбінованих підходів до лікування й профілактики захворювання, а також зменшенню частоти виникнення злоякісних неоплазій генітальної локалізації, асоційованих з вірусом папіломи людини.

Література

1. Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005;49(2):171-4.
2. Narvskaya OV. Virus papillomy cheloveka. Epidemiologiya, laboratornaya diagnostika i profilaktika papillomavirusnoj infekcii. Infekciya i imunitet. 2011;1(1):15-22. [in Russian].
3. Francisci S, Castellsague X, Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women. Br. J. Cancer. 2002;86(5):705-11.
4. Kulakov VI. Profilaktika raka shejki matki. M.: Rukovodstvo dlya vrachej; 2008. s. 21-3. [in Russian].
5. Garland SM. Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation. Med. Res. 2009;130(3):311-21.
6. Goncharevskaya ZL. Sovremennye metody skrininga raka shejki matki i VPCH-test: kliniko-ekonomicheskaya effektivnost'. Doktor. Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya. 2014;1:12. [in Russian].
7. Prilepskaya VN, Rogovskaya SI. Vozmozhnosti izoprinozina v lechenii hronicheskikh cervicitov i vaginitov. RMZH. 2007;16(3):5-9. [in Russian].
8. Ershov VA, Narvskaya OV. Fonovye processy i neoplaziya epiteliya shejki matki. SPb.: OOO «Chelovek»; 2007. 80 s. [in Russian].
9. Dmitriev GA, Bitkina OA. Papillomavirusnaya infektsiya. Moskva: Meditsinskaya kniga; 2006. 77 s. [in Russian].
10. Szarewski A. Comparison of Seven Tests for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Abnormal Smears: the Predictors 2 Study. J Clin Microbiology. 2012;50(6):1867-73.

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ПАПІЛОМАВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Залутіна В. В., Гаврилюк В. Г., Соколова І. Є., Скляр Т. В.

Резюме. Проведено моніторинг захворюваності на папіломавірусні інфекції серед осіб різних вікових груп і статі по м. Дніпро та Дніпропетровської області за 2018 рік: у 65,3% обстежених встановлено факт наявності захворювання на папіломавірусні інфекції. Висока частота інфікованості показана для осіб репродуктивного віку від 18 до 45 років: 63,78% жінок і 28,19% чоловіків. Методом ПЛР в режимі реального часу встановлено частоту інфікування певними серотипами папіломавірусів з різним ступенем онкогенності: 38,12% осіб виявились носіями маркерів серотипів з середнім онкогенним потенціалом, 37,64% пацієнтів були інфіковані серотипами папіломавірусів з низьким проявом онкогенності і у 24,24% осіб виявлено маркери високоонкогенних серотипів вірусів папіломи людини. Дисбіотичні порушення складу мікрофлори репродуктивного тракту виявлено у осіб, інфікованих вірусами папіломи людини, що пов'язано з колонізацією збудниками ЗПСШ різної етіології.

Ключові слова: папіломавіруси, мікрофлора репродуктивного тракту, полімеразна ланцюгова реакція, моніторинг, онкогенний потенціал.

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Залутіна В. В., Гаврилюк В. Г., Соколова І. Є., Скляр Т. В.

Резюме. Проведен моніторинг захворюваності на папіломавірусні інфекції серед осіб різного віку і статі в г. Дніпро і Дніпропетровської області за 2018 рік: у 65,3% обстежених встановлено факт наявності захворювання на папіломавірусні інфекції. Висока частота інфікованості показана для осіб репродуктивного віку від 18 до 45 років: 63,78% жінок і 28,19% чоловіків. Методом ПЛР в режимі реального часу встановлено частоту інфікування певними серотипами папіломавірусів з різним ступенем онкогенності: 38,12% осіб виявились носіями маркерів серотипів з середнім онкогенним потенціалом, 37,64% пацієнтів були інфіковані серотипами папіломавірусів з низьким проявом онкогенності і у 24,24% осіб виявлено маркери високоонкогенних серотипів вірусів папіломи людини. Дисбіотичні порушення складу мікрофлори репродуктивного тракту виявлено у осіб, інфікованих вірусами папіломи людини, що пов'язано з колонізацією збудниками ЗПСШ різної етіології.

факт наличия папилломавирусных инфекций. Высокая частота инфицирования показана у лиц репродуктивного возраста от 18 до 45 лет: 63,78% женщин и 28,19% мужчин. Методом ПЦР в режиме реального времени установлено частоту инфицирования определенными серотипами папилломавирусов с разными степенями онкогенности: 38,12% лиц оказались носителями маркеров серотипов с средним онкогенным потенциалом, 37,64% пациентов были инфицированы серотипами папиломавирусов с низким проявлением онкогенности и у 24,24% лиц выявлено маркеры высокоонкогенных серотипов вирусов папилломы человека. Дисбиотические нарушения состава микрофлоры репродуктивного тракта выявлено у лиц, инфицированных вирусами папилломы человека, что связано с колонизацией возбудителями ЗППП разной этиологии.

Ключевые слова: папилломавирусы, микрофлора репродуктивного тракта, полимеразная цепная реакция, мониторинг, онкогенный потенциал.

FEATURES OF THE COMPOSITION OF MICROFLORA OF THE UROGENITAL SYSTEM IN PATIENTS WITH PAPILLOMAVIRAL INFECTIONS

Zalutina V. V., Gavrilyuk V. G., Sokolova I. E., Sklyar T. V.

Abstract. There was conducted the monitoring of papillomavirus infection morbidity among the different age groups and by sex in Dnipro and Dnipropetrovsk region for 2018: the fact of presence of papillomavirus infection disease was established in 65.3 percent of the examined persons. A high rate of infection is inherent in the persons of reproductive age from 18 to 45 years old: 63.78 percent of women and 28.19 percent of men. The rate of infection with certain papillomavirus serotypes and with various degrees of oncogenicity was determined by real-time polymerase chain reaction: 38.12 percent of persons turned out to be the carriers of serotype markers with the average oncogenic potential, 37.64 percent of persons were infected with papillomavirus serotypes with a low manifestation of oncogenicity, and the markers of highly oncogenic human papillomavirus serotypes were detected in 24.24 percent of persons. Dysbiotic impairments of the reproductive tract microflora composition were detected in persons infected with human papillomaviruses, which is associated with the colonization by the pathogenic agents of sexually transmitted diseases having different etiology. The results of studies having been carried out are indicative of the need for monitoring of the spread of papillomavirus infection and the determination of pathogenetic mechanisms of long-term persistence of human papillomaviruses in the body, which will promote the development of combined enhanced approaches to the treatment and prevention of diseases as well as the reduction in the incidence of malignant neoplasms of genital localization associated with the human papillomavirus.

Key words: papillomavirus, microflora of the reproductive tract, polymerase chain reaction, monitoring, oncogenic potential.

Рецензент – проф. Катрушов О. В.

Стаття надійшла 01.10.2019 року