

**АСПИРИН: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДОБРЕ ВІДОМИЙ ПРЕПАРАТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)***Н.М. Палиброда, М.Ю. Бутнару, О.І. Лаврова*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**  
аспірин, серцево-судинні захворювання, колоректальний рак.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 149-153.

**DOI:**  
10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.48

**E-mail:**  
nadya.palibroda@gmail.com

**Мета роботи** — у доступній науковій літературі проаналізувати та узагальнити інформацію щодо нових аспектів застосування аспірину в клінічній практиці.

**Висновки.** Роль аспірину в профілактиці серцево-судинних захворювань широко відома спеціалістам усього світу, підтверджена численними дослідженнями та лікарською практикою. Проте дані останніх клінічних досліджень демонструють здатність аспірину впливати й на інші патологічні процеси, а саме на запобігання виникненню неопроцесів шлунково-кишкового тракту та метастазуванню вже існуючих пухлин. У даній статті розглянуто встановлені механізми й гіпотези протипухлинної дії препарату та статистичні дані вже проведених у світі досліджень. Висвітлена інформація може допомогти багатьом лікарям-практикам більш точно оцінити всі «за» і «проти» при включенні препарату до схем лікування пацієнтів.

**Ключевые слова:** аспирин, сердечно-сосудистые заболевания, колоректальный рак.

Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 2 (86). С. 149-153.

**Key words:** aspirin, cardiovascular diseases, colorectal cancer.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 2 (86). P. 149-153.

**АСПИРИН: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХОРОШО ИЗВЕСТНЫЙ ПРЕПАРАТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***Н.М. Палиброда, М.Ю. Бутнару, Е.И. Лаврова*

**Цель работы** — в доступной научной литературе проанализировать и обобщить информацию о новых аспектах применения аспирина в клинической практике.

**Выводы.** Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний широко известна специалистам всего мира, подтверждена многочисленными исследованиями и врачебной практикой. Однако данные последних клинических исследований демонстрируют способность аспирина влиять и на другие патологические процессы, а именно предупреждать возникновение некоторых неопроцессов желудочно-кишечного тракта и положительно влиять на процессы метастазирования уже существующих опухолей. В данной статье рассмотрены как уже установленные механизмы, так и гипотезы противоопухолевого действия препарата и статистические данные проведенных в мире исследований. Представленная информация может помочь многим практикующим врачам более точно оценить все «за» и «против» при включении аспирина в схемы лечения пациентов.

**ASPIRIN: A MODERN VIEW OF A WELL-KNOWN MEDICINE (REVIEW)***N.M. Palibroda, M.Y. Butnaru, O.I. Lavrova*

**Objective** — to analyze and generalize modern scientific information about new aspects of aspirin prescription in clinical practice.

**Conclusions.** The role of aspirin in the prevention of cardiovascular diseases is widely known around the world and confirmed by numerous studies and

*medical practice. However, the data from recent clinical trials demonstrate the ability of aspirin to influence other pathological processes, i.g. to prevent the onset of gastrointestinal cancer and to prevent the metastasis. This article will review the modes of action of aspirin and describe its benefits in various conventional and new therapeutic indications. The information provided can help many practitioners to more accurately assess risks and benefits of including the aspirin in patient regimens.*

**Вступ.** З давніх-давен при гарячці використовували кору верби, з якої в 1827 році був виділений глікозид саліцин, що став джерелом отримання саліцилової кислоти. У 1860 році здійснено синтез цієї кислоти та її натрієвої солі - саліцилату натрію. Встановлена здатність препарату знижувати підвищену температуру тіла і послаблювати симптоми запалення у хворих на ревматичну лихоманку. У 1899 році в медичну практику вводиться ацетилсаліцилова кислота, добре відома під назвою "аспірин"; з того часу понад століття препарат є одним з найбільш вживаних лікарських засобів у світі, а його виробництво обчислюється десятками тисяч тонн у рік [1]. Аспірин – анальгетик, який широко використовується з протизапальною метою в дозуванні  $\geq 300$  мг, а також достатньо ефективний у нижчих дозах ( $\leq 100$  мг/добу) для запобігання кардіоваскулярним захворюванням [2, 3]. Однак, за даними останніх досліджень, препарат продемонстрував здатність впливати на неопластичні процеси шлунково-кишкового тракту, що дозволило аспірину увійти до складу протипухлинної терапії за рекомендацією the United States Preventive Services Task Force (USPSTF) [4]. У нашій статті розглянуті напрямки дії аспірину, його переваги в традиційних та нових терапевтичних схемах.

#### **Механізм дії ацетилсаліцилової кислоти**

Фармакологічна дія аспірину реалізується за рахунок процесів ацетилювання, що призводить до зміни активності ряду ферментів. Ці зміни є тривалими і незворотніми, тобто не зникають упродовж всього часу існування ферменту, що в більшості випадків значно перевищує період напіврозпаду самого аспірину – приблизно 30 хвилин. Ця унікальна ацетилююча здатність препарату виділяє аспірин серед інших нестероїдних протизапальних препаратів [5]. Головною мішенню аспірину в низьких дозах (від 75 до 325 мг на добу) є циклооксигенази першого типу (ЦОГ-1). Ацетилювання ЦОГ-1 запобігає виробництву простагландинів і тромбоксану А<sub>2</sub> з арахідонової кислоти. Ацетилювання ЦОГ-2 також зменшує вироблення простагландинів, але в основному сприяє активації ліпоксигенази, яка виробляє "аспірин-асоційований ліпоксин" – продукт взаємодії з ліпоксигеназами лейкоцитів [6]. 15-епі-ліпоксин А<sub>4</sub> є захисним ліпідом, який допомагає підтримувати нормальне функціонування серцево-судинної системи, зменшує гострі запальні реакції та стимулює відновлення тканин. Дія аспірину більш виражена в інгібуванні ЦОГ-1, порівняно з інгібуванням ЦОГ-2.

Основний механізм антитромбоцитарної дії аспірину базується на його здатності ацетилювати (інгібувати) ЦОГ-1 та пригнічувати утворення тромбоксану. Однак клінічні ефекти аспірину також включають паракринний вплив на продукти секреції тромбоцитів, таких як сфінгозин-1-фосфат (S1-P), медіатори запалення або мітогени, а також на ацетилювання структур, відповідальних за запалення, тромбоутворення та пухлинний ріст [7, 8, 9].

#### **Профілактика серцево-судинних захворювань**

Низькі дози аспірину ( $\leq 100$  мг один раз на добу) добре зарекомендували себе у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань і продемонстрували зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда, інсульту або смерті від судинних причин – приблизно на 22% [10].

Низькі дози аспірину широко рекомендовані як першокласна терапія для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань після інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому та інвазивних процедур, таких як уведення стентів, протезування клапанів серця [10, 11, 12]. При профілактичному призначенні аспірину пацієнтам варто пам'ятати про підвищений ризик розвитку екстракраніальних та шлунково-кишкових кровотеч при прийомі препарату. Механізми кровотеч із верхніх відділів травного тракту суттєво пов'язані з антитромбоцитарним ефектом ацетилсаліцилової кислоти, її втручанням у процеси коагуляції, ініційованої тромбоцитами, а також є наслідком як безпосереднього подразнюючого впливу аспірину на слизову оболонку шлунка, так і гальмування місцевого біосинтезу захисних простагландинів [13]. Незважаючи на це, кількість пацієнтів, яким вдається уникнути серйозних ускладнень з боку серцево-судинної системи за рахунок вторинної профілактики аспірином, значно перевищує тих, у кого виникають кровотечі (співвідношення ризику до користі становить близько 1:10) [14]. Рекомендовані дози зазвичай знаходяться в діапазоні 75-100 мг на день. Аспірин також є невід'ємною частиною подвійної антитромбоцитарної терапії з прасугрелем, тикагрелором або клопидогрелем [11, 15].

Позитивний ефект дії аспірину як елемента первинної профілактики серцево-судинних захворювань менш виражений, ніж вторинної, хоча ризик кровотеч залишається на тому ж рівні. Це зумовлює необхідність ретельної оцінки клініцистами всіх «за» і «проти» перед початком профілактичного прийому даного препарату [15, 16].

Деякі керівництва рекомендують прийом аспірину в низьких дозах у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком (КВР) [17, 18, 19]; наприклад, Європейська кардіологічна асоціація рекомендує щоденний прийом аспірину за наявності 10-річного КВР >20%, у той час за наявності КВР <10%, слід враховувати інші чинники. Профілактичні стратегії зменшення ризику кровотеч у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту включають в себе застосування гастропротекторних засобів, таких, як інгібітори протонної помпи, і дискусійно, ліквідацію *Helicobacter pylori*.

#### **Первинна профілактика неопроцесів**

Існує все більше доказів ефективності застосування низьких доз аспірину у профілактиці пухлинних захворювань, зокрема колоректального раку та інших солідних пухлин шлунково-кишкового тракту [16, 20]. У вересні 2015 року USPSTF вніс аспірин у попередні рекомендації щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань та колоректального раку в осіб віком від 50 до 59 років, які не мають підвищеного ризику виникнення кровотеч, з очікуваною тривалістю життя щонайменше 10 років, бажають вживати щодня аспірин у низьких дозах впродовж, як мінімум, 10 років [4].

Найбільш виражена превентивна протипухлинна дія аспірину доведена стосовно колоректального раку: рандомізоване контрольоване дослідження пацієнтів із синдромом Лінча, спадковим неполіпозним колоректальним раком, виявило, що 600 мг аспірину один раз на день знижувало частоту виникнення даного захворювання. Тенденція щодо отримання позитивних результатів щодо профілактики колоректального раку була виявлена вже через 3-4 роки від початку терапії, а достовірний терапевтичний ефект доведений через 56 місяців лікування [21].

Численні дослідження показують, що регулярний довготривалий прийом аспірину навіть у низьких дозах ( $\leq 100$  мг на добу) значно знижує ризик розвитку колоректального раку, а також може запобігти виникненню дистальних метастазів і сприяє збільшенню рівня виживання у певній категорії пацієнтів. Зокрема, вчені Гарвардської школи громадської охорони здоров'я (Harvard School of Public Health) провели багаторічне дослідження із залученням 82 тис. жінок і 48 тис. чоловіків, у яких аналізували стан серцево-судинної системи, наявність факторів ризику розвитку онкологічних захворювань [22]. Упродовж 32 років спостереження у 20 тис. жінок (24,4%) і 8 тис. чоловіків (16,7%) було діагностовано рак. При цьому виявилось, що у пацієнтів, які для профілактики інфаркту та інсульту регулярно вживали аспірин за рекомендацією кардіолога, ризик розвитку онкопатології виявився значно нижчим порівняно з тими, хто препарат не приймав або робив це нерегулярно, наприклад, при застуді. У пацієнтів, які приймали аспірин, колоректальний рак розвивався на 20% рідше, причому це співвідношення не залежало від статі та

таких чинників, як надлишкова маса тіла, несприятлива спадковість, наявність шкідливих звичок (куріння).

Аспірин продемонстрував відстрочену дію (щонайменше від 3 до 5 років) зниження ризику раку прямої кишки [16, 23]. Важливо, що аспірин у низьких дозах (75 мг на добу) був настільки ж ефективним, як і більш високі дози для зниження ризику раку. Ще одним цікавим результатом є зниження загальної смертності, ймовірно саме через зменшення смертності від раку.

Потенційна здатність аспірину впливати на проксимальний рак товстої кишки може бути зумовлена його неповним інгібуванням ЦОГ-2 у дистальних пухлинах [23]. Інгібіція ЦОГ-1 запобігає утворенню в тромбоцитах сфінгозин-1-фосфату (S1-P), який є посередником ліпідів із прозапальною та онкогенною дією, а також індукує ЦОГ-2 у нуклеофільних клітинах. У крові S1-P зберігається у тромбоцитах, але за стимуляції тромбоксаном вивільняється і може бути залучений до пухлинного росту. Лікування аспірином у низьких дозах запобігає вивільненню S1-P [24]. Проте малоімоврно, що всі протипухлинні ефекти аспірину щодо колоректального раку пов'язані винятково з дією на тромбоцити. ЦОГ-2 – фермент, який стимулює синтез простагландинів, у тому числі простагландину E2, який бере участь у пухлиногенезі, інгібує апоптоз і має прозапальні та імуносупресивні ефекти. Простагландин E2 стимулює пухлинний ангиогенез та проліферацію, а також віддалене метастазування, можливо, через судинно-ендотеліальний фактор росту, 80% якого знаходиться в тромбоцитах [25].

Аспірин також регулює діяльність НПЗП-активованого гена-1 («NSAID-activated gene-1» – NAG-1), який може інгібувати утворення пухлини, здатний пригнічувати проліферацію та індукувати апоптоз, пов'язаний з інгібуванням транскрипції  $\beta$ -катенін-залежного гена, хоча й лише в надзвичайно високих концентраціях. Таким чином, антиапоптичні та протипухлинні дії аспірину реалізуються за рахунок ацетилювання ЦОГ-1, ЦОГ-2 та, можливо, додаткових факторів, що гальмують канцерогенез та метастазування пухлин [5, 20]. Нещодавні дослідження показали, що канцеропревентивна дія аспірину, зокрема профілактика колоректального раку, зростає із подовженням тривалості прийому препарату, в той час як вплив на серцево-судинну патологію та екстракраніальні кровотечі з часом зменшується [20].

Аспірин знижує ризик виникнення й деяких інших видів раку (стравоходу, шлунка, жовчовивідних шляхів, передміхурової залози, легенів, молочної залози) та ризик утворення віддалених метастазів, хоча вплив на розвиток пухлинних процесів за межами травного каналу є значно нижчим та виявляється не у всіх дослідженнях [26]. Тому ефективність впливу низьких доз аспірину на розвиток пухлинних процесів залишається дискусійною.

#### **Аспірин та лікування раку травного каналу**

Стали відомими дані епідеміологічних досліджень,



## Наукові огляди

які виявили позитивний вплив прийому аспірину за наявності раку травного каналу, особливо колоректального раку, з метою запобігання метастазуванню та збільшенню виживаності пацієнтів [27, 28]. На даний час проводиться та планується ряд нових клінічних досліджень, спрямованих на встановлення терапевтичної ефективності аспірину при лікуванні раку [29, 30].

**Висновки.** Роль аспірину в профілактиці серцево-судинних захворювань широко відома спеціалістам усього світу, підтверджена численними дослідженнями та лікарською практикою. Проте дані останніх клінічних досліджень демонструють здатність аспірину впливати й на інші патологічні процеси, а саме на запобігання виникненню неопроцесів шлунково-кишкового тракту та метастазування вже існуючих пухлин. У даній статті було розглянуто встановлені механізми й гіпотези протипухлинної дії препарату та статистичні дані вже проведених у світі досліджень. Висвітлена інформація може допомогти багатьом лікарям-практикам більш точно оцінити всі «за» і «проти» при включенні препарату до схем лікування пацієнтів.

**Список літератури. References**

1. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*. 2000; 321(7276): 1591-94.
2. Gaglia MA, Jr, Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:505-13.
3. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:113-33.
4. United States Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement. Aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer. [www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer). Accessed September 15, 2015.
5. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:74-85.
6. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:9475-79.
7. Hohlfeld T, Schrör K. Antiinflammatory effects of aspirin in ACS: relevant to its cardiocoronary actions? *Thromb Haemost*. 2015;114(3):469-77.
8. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:74-85.
9. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, Serhan CN. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15178-83.
10. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
11. Van der Wall S J, Umans V A, Schotten J, Keijzers M, Wolterbeek R, Jansen EK, et al. Antithrombotic strategy after bioprosthetic aortic valve replacement in patients in sinus rhythm: evaluation of guideline implementation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Apr;49(4):1157-63.
12. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
13. Lanas A. Mechanisms in bleeding. International Aspirin Foundation 2015 Scientific Conference: Aspirin in the 21st century - common mechanisms of disease and their modulation by aspirin; August 28, 2015; London, UK.
14. Cea SL, Bueno H, Lanas A, Garcia Rodriguez LA. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost*. 2013;110:1298-04.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Knowledge Summaries. Antiplatelet treatment. <http://cks.nice.org.uk/antiplatelet-treatment>. Accessed August 10, 2015.
16. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*. 2015;26:47-57.
17. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:319-327.
18. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2354-94.
19. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:819-26.
20. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-12.
21. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-87.
22. Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1;2(6):762-9.
23. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741-50.
24. Liang J, Nagahashi M, Kim EY, Harikumar KB, Yamada A, Huang WC, et al. Sphingosine-1-phosphate links persistent STAT3 activation, chronic intestinal inflammation, and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*. 2013;23:107-20.
25. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011;9:237-49.
26. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:77-85.
27. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, Steele RJ. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer*. 2013;49:1049-57.
28. Langley RE. Clinical evidence for the use of aspirin in the

- treatment of cancer. *Ecancermedalscience*. 2013;7:297.
29. ASCOLT: Aspirin for Dukes C and High Risk Dukes B Colorectal Cancers. Australasian Gastro-intestinal Trials Group. <http://agitg.org.au/clinical-trials/trials-open-to-recruitment/ascolt>. Accessed August 12, 2015.
30. Add-Aspirin Trial. Can taking daily aspirin after treatment for cancer stop or delay the cancer from coming back? MRC Clinical Trials Unit. <http://www.addaspirintrial.org>. Accessed August 12, 2015.

**Відомості про авторів:**

Паліброда Надія Михайлівна — канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Бутнару Марія Юріївна — студентка 6-го курсу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Лаврова Олена Іванівна — студентка студентка 6-го курсу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

Палиброда Надежда Михайловна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Бутнару Мария Юрьевна — студентка 6-го курса Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Лаврова Елена Ивановна — студентка 6-го курса Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors:**

Palibroda Nadezhda Mikhailovna — PhD, Associate professor of Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of the State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Butnaru Maria Yuryevna — 6th year student of the State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Lavrova Olena Ivanivna — 6th year student of the State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 21.03.2018*

*Рецензент — проф. Заморський І.І.*

*Н.М. Паліброда, М.Ю. Бутнару, О.І. Лаврова, 2018*