

УДК 616-00:577.21

*Л.П. Сидорчук, С.А. Левицька, О.В. Кушнір, І.Ю. Габорець, А.А. Соколенко,
Ю.В. Урсуляк, О.М. Іфтода, С.І. Івашук, Л.В. Мельничук, Ю.М. Яринич*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОЛОГІЇ – СУЧАСНИЙ НАУКОВИЙ НАПРЯМОК БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ: ФОРМУВАННЯ НОВОЇ ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ШКОЛИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. З 2006 р. Буковинським державним медичним університетом (БДМУ) започатковано новий науковий напрямок молекулярно-генетичних досліджень патології людини: артеріальної гіпертензії, гострого коронарного синдрому, дисбіозу кишечника, хронічних синуситів, уродженої та набутої глухоти і туговухості в дітей, відкрито-кутової глаукоми, хронічних періодонтитів, бронхітів, гострого та загострення хронічного панкреатиту, ожиріння, метаболічного синдрому, неалкогольної жирової хвороби печінки, цирозів печінки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із/без цукро-

вого діабету 2-го типу, невиношування вагітності, підліткових менорагій на тлі патології щитоподібної залози тощо. За менше ніж десятиліття за даним напрямком захищено дві докторські та шість кандидатських дисертацій. Першопрохідцем і засновником нової перспективної наукової школи молекулярно-генетичних досліджень у БДМУ стала доктор медичних наук, професор Лариса Петрівна Сидорчук.

Ключові слова: генетичні дослідження, науковий напрямок, наукова школа.

"Важко що-небудь передбачити, а особливо майбутнє" (Niels Bohr). Ще якихось 30-50 років тому генетику людини, як науковий напрямок дослідження спадкових захворювань на популяційному рівні, вважали "псевдонаукою", а ціла галузь медичної науки знаходилась під забороною і "пильним наглядом" спецслужб. Чи міг хто-небудь передбачити, що даний науковий напрямок стане пріоритетним у розвитку експериментальної і клінічної медицини? Мабуть, що ні, але надія жевріла, час не стояв на місці, а медична наука прогресувала. І ось, вже кілька десятиліть поспіль "медична генетика" є окремим курсом навчальної програми вищих медичних навчальних закладів світу.

Однак незважаючи на великі успіхи сучасних методів ранньої діагностики, у т.ч. генетичних, лікування захворювань внутрішніх органів, впровадження нових лікарських засобів високоспецифічної дії, залишається безліч питань щодо базових фундаментальних аспектів виникнення проблеми, її молекулярно-генетичного підґрунтя, що безумовно становить великий науковий інтерес, є актуальним, потребує вирішення і переосмислення на новому рівні, а також формує широке коло завдань для наукового пошуку і діяльності.

Тому не дивно, що саме на багатопрофільній кафедрі сімейної медицини (завідувач д.мед.н., професор Білецький С.В.) Буковинського державного медичного університету (БДМУ) у 2006 р. започаткований новий науковий напрямок молекулярно-генетичних досліджень патології внутрішніх органів людини: спершу за артеріальної гіпертензії (АГ), відтак – гострого коронарного синдрому (ГКС) – інфаркту міокарда (ІМ), дисбіозу кишечника, різних видів хронічних синуситів, отитів, відкрито-кутової глаукоми, хронічних періодонтитів, уродженої та набутої глухоти і туговухості в дітей та підлітків, бронхітів, гострого та загострення хронічного панкреатиту, аб-

домінального ожиріння (АО), метаболічного синдрому (МС), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), невірусних цирозів печінки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) без та на тлі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), невиношування вагітності, підліткових менорагій на тлі патології щитоподібної залози, і це ще не повний перелік нозологій. Піонером нового наукового напрямку та засновником перспективної наукової школи молекулярно-генетичних досліджень у БДМУ стала доктор медичних наук, професор Лариса Петрівна Сидорчук, яка є ученицею (рис. 1) члена-кореспондента АМН України професора Амосової Катерини Миколаївни (науковий консультант докторської дисертації), заслуженого лікаря України, професора Ташука Віктора Корнійовича (науковий керівник кандидатської дисертації) та професора Триняка Миколи Григоровича (науковий керівник магістерської кваліфікаційної роботи). Необхідно зауважити, що в БДМУ напрямок молекулярно-генетичних досліджень започатковано професором Л.П. Сидорчук уперше за роки існування ВНЗу [10].

В Україні на сьогодні подібні наукові медичні школи створили та очолюють професори Целуйко В.Й. (Харків), академік НАН України Мойбенко О.О., д.мед.н. Досенко В.Є. (Київ), Пархоменко О.М., Горовенко Н.Г. (Київ), Дзяк Г.В. (Дніпропетровськ), Кайдашев І.П. (Полтава), Атаман О.В., Гарбузова В.Ю. (Суми) тощо [4, 5, 7-9, 11, 19]. На теренах Західної України Буковинська школа молекулярно-генетичних досліджень є не тільки першою, але і єдиною (рис. 2).

Академік І.П. Павлов, визнаючи важливе значення генетики для клінічної медицини загалом і фізіології зокрема, стверджував: "Наші лікарі повинні як азбуку знати закони спадковості... Втілення в життя наукової істини про закони спадковості допоможе позбавити людство від



Рис. 1. Професор Сидорчук Л.П. (друга зліва) зі членом-кореспондентом НАМН України, професором К.М. Амосовою на Європейському конгресі кардіологів у м. Стокгольм (Швеція)



Рис. 2. Професор Л.П. Сидорчук представляє Українське товариство кардіологів на Європейському конгресі кардіологів у м. Мюнхен (ФРН)

багатьох скорбот і горя". Дотримуючись даного вислову великого вченого і розвиваючи перспективний напрямок роботи, наукова тематика новоствореної Л.П. Сидорчук школи та її учнів і послідовників увійшла до ряду комплексних науково-дослідних робіт (НДР) не тільки кафедри сімейної медицини БДМУ, але і ряду інших кафедр БДМУ: догляду за хворими та вищої медсестринської освіти (завідувач, професор Плеш І.А.), дитячої хірургії та отоларингології (завідувач, професор Боднар Б.М.), гігієни та екології (завідувач, професор Власик Л.І.), внутрішньої медицини (завідувач, професор Федів О.І.), медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки (завідувач, професор Пішак В.П.), акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології (завідувач, професор Андрієць О.А.), акушерства та гінекології факультету післядиплом-

ної освіти (завідувач, професор Юзько О.М.), хірургії (завідувач, професор Полянський І.Ю.), пропедевтики внутрішніх хвороб (завідувач, д.мед.н. Ілащук Т. О.), терапевтичної стоматології (завідувач, к.мед.н. Струк В.І.), офтальмології (завідувач, д.мед.н. Пенішкевич Я.І.) тощо.

Обраний науковий напрямок підтвердив, що особливості перебігу АГ у 35-69 % випадків зумовлені генетично, у 31-50 % – залежать від стилю життя індивідуума, у 10-15 % – від чинників зовнішнього середовища, які реалізуються через генотип [1-9, 11, 12-28]. Мутації у генах, котрі кодують основні системи контролю артеріального тиску (АТ), активно вивчаються в усьому світі, однак їх роль у патогенезі багатьох захворювань внутрішніх органів є не до кінця з'ясованою [5, 11, 12, 19-21], а результати таких досліджень суперечливі і вагомо відрізняються в окремих попу-

ляціях [2-4, 7-9, 12-28], що і зумовило актуальність обраного напрямку.

Вперше в Україні науковою школою професора Л.П. Сидорчук молекулярно-генетичних досліджень БДМУ вивчено вплив поліморфізму генів на фенотипові прояви низки патологічних станів (АГ, ГКС, АО, МС, ГЕРХ, НАЖХП, цирозу печінки не вірусного походження, синуситів, глаукоми, періодонтитів, глухоти в дітей, невиношування вагітності, пубертатних менорагій тощо), пенетрантність у пробандів та сибсів, молекулярно-клітинні механізми ураження досліджуваних систем і органів та появи ускладнень, зміни метаболізму вуглеводів і ліпідів, вплив на прогноз тощо [2, 6, 12-18, 20, 23, 24, 26-28]. Запропоновано неординарні і нові підходи до ранньої діагностики як серцево-судинних (ССЗ), так і вищезгаданих захворювань, формування груп ризику, які базуються на визначенні індивідуального генетичного поліморфізму [2, 6, 12, 20, 23].

У проведених дослідженнях розглянуті питання низької прихильності та чутливості хворих на АГ до антигіпертензивної терапії [12, 15, 16], які, за даними літератури, не перевищують 25-50% [1, 3] і, певною мірою, визначаються індивідуальною фармакогенетикою та фармакогеномікою препаратів [12], а також запропонували схеми фармакогенетично детермінованої терапії. Розроблено методики використання індивідуального генотипу в додатку до традиційних ризик-факторів у прогнозуванні АГ, АО, ГКС, МС, НАЖХП, цирозів печінки, ГЕРХ, глаукоми, періодонтитів, дисбіозу кишечника, їх перебігу та можливих наслідків.

Уперше проведено комплексний аналіз впливу поліморфізму генів: асоційованих із активністю ренін-ангіотензин-альдостероної та NO-систем – ангіотензин-перетворювального ферменту ACE (I/D), ангіотензину II рецептору 1-го типу AGTR1 (A1166C), ендотеліальної оксиду азоту синтази eNOS (T894G), ядерного рецептора $\gamma 2$ активатора проліфератора пероксисом PPAR- $\gamma 2$ (Pro12Ala), асоційованого з інсулінорезистентністю, гена $\beta 1$ -адренорецептора ADR $\beta 1$ (Arg389Gly) на патогенез та клінічні прояви есенційної АГ, дисбіозу кишечника, АО, НАЖХП; генів синтезу катіонного трипсिनогену PRSS1 (R122H) і секреторного панкреатичного інгібітору трипсину (серин-протеазного інгібітору Казаля типу I) SPINK1 (N34S) у структурі гострого панкреатиту; генів-цитокінів IL-1 β (C-511T) та IL4 (C-590T) у структурі гострих синуситів дитячого населення; генів інгібітору активатора плазміногена I PAI-1 (4G5G) та ACE (I/D) у вагітних із та без ожиріння; гени ферментів детоксикації II фази суперсімейства глутатіон S-трансфераз (GST) класів GSTT1 і GSTM1 нульові поліморфізми у структурі ГЕРХ у т.ч. на фоні ЦД2; ген коннексину-26 GJB2 (c.35delG), асоційованого із локальним аудіогеомеостазом та ранньою дитячою глухотою і IL-1 β (C-511T) у дітей із різними ступенями порушення слуху і варіантами глухоти; генів рецеп-

тора вітаміну D (1056T/C) та цитокіну інтерлейкіну 1b (C3953T) у структурі хворих на гострі на хронічні періодонтити; генів аполіпопротеїну E APOE (T-219G) та міоцеліну MYOC (-1000C/G), асоційованих із первинною відкрито-кутовою глаукомою; поліморфного маркера A1/A2 гена інтегрину бета-3 (ITGB3) – тромбоцитарного глікопротеїну IIIa (GP IIIa) із пубертатними менорагіями в дівчаток-підлітків; гена eNOS (T894G) у структурі невірусних цирозів печінки і т.д., виділено основні клінічно-фенотипові та лабораторно-діагностичні особливості, властиві певному генотипу і гаплотипу. Розподіл генотипів багатьох аналізованих генів виконано в Україні вперше, проаналізовано найбільш часті поєднання генотипів у структурі вищезгаданих нозологій, їх зв'язок із тяжкістю перебігу захворювань. Оцінено чутливість, специфічність і прогностичну цінність позитивного результату залежно від генотипу обраних генів. За генотипами і гаплотипами встановлено групи ризику змін ключових ланок патогенезу [2, 6, 12-18, 23, 24, 26-28].

Уперше розроблено схему чутливості генотипів генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), PPAR- $\gamma 2$ (Pro12Ala), ADR $\beta 1$ (Arg389Gly) до груп антигіпертензивних препаратів першої лінії в лікуванні хворих на АГ. На підставі отриманих даних проведено фармакогенетично детерміновану корекцію лікування, що дозволяє диференційовано підійти до терапії з урахуванням індивідуальної чутливості генотипу та підвищити якість лікування [12]. Оцінено ефективність розробленої терапії за досягненням "цілевих" показників і порівняльного аналізу результатів лікування хворих на АГ, розроблено рекомендації по їх впровадженню у практичну охорону здоров'я.

Уперше встановлено активність каспазного шляху клініку клітин у хворих на есенційну АГ. Визначено плазмові рівні про- та протизапальних цитокінів, стан системного клітинного та гуморального імунітету, неспецифічного протиінфекційного захисту, первинного гемостазу, фібринолізу та протеолізу залежно від поліморфізму аналізованих генів при вищезгаданих патологіях внутрішніх органів, оцінено зміни під впливом лікування [2, 6, 12-18, 23, 24, 26-28].

Не мають світових аналогів отримані дані по дослідженню рівня антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів, як індуктора синтезу прозапальних цитокінів, залежно від тяжкості кишкового дисбіозу, АГ та поліморфізму аналізованих генів [12, 14]. Проведено аналіз зв'язку показників периферійної гемодинаміки з параметрами апоптоз-цитокінового профілю, дисфункції ендотелію, змін вуглеводно-ліпідного обміну, антитіл до ядер бактеріальних ендотоксинів залежно від статі та генотипу обраних генів [12, 14]. Запропоновано корекцію дисбіозу кишечника, покращання метаболізму ліпідів, коагуляційного і фібринолітичного гомеостазу, змін апоптоз-цитокінового профілю шляхом додаткового при-

начення інгібітору КоА-редуктази аторвастатину і полікомпонентного пробіотика (*L.acidophilus*, *B.infantis*, *S.faecium*) [12].

Уперше встановлено особливості фатального SCORE і нефатального Framingham прогнозів появи серцево-судинних ускладнень (ССУ) та подій (ССП) залежно від поліморфізму аналізованих генів. З метою прогнозування тяжкості перебігу вищезгаданих патологій, змін гемодинаміки, порушення метаболізму вуглеводів і ліпідів, змін мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів та кишечника, цитокінового профілю запропоновано виділити групи ризику за алейним станом аналізованих генів, що дозволяє запобігти розвитку ускладнень.

Розроблено способи ранньої діагностики та профілактики АГ, АО, гострих панкреатитів, ГЕРХ, дисфункції ендотелію, метаболічних змін, хронічних синуїтів, глухоти і приглухуватості в дітей, хронічних періодонтитів, відкрито-кутової глаукоми, невиношування вагітності, пубертатних менорагіз з урахуванням генотипу, що мають високу інформативність і вірогідність [2, 6, 12-18, 23, 24, 26-28].



Рис. 3. Монографія

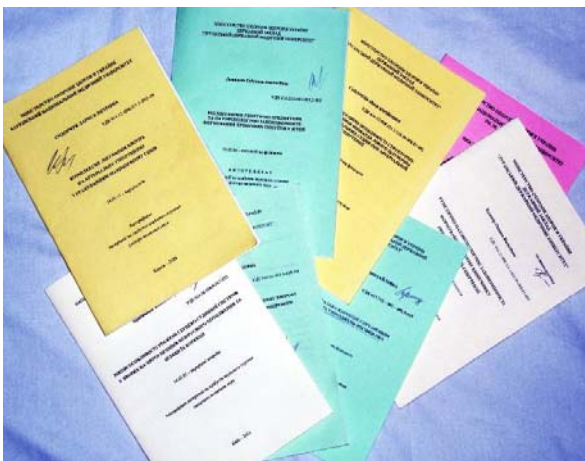


Рис. 5. Автореферати захищених дисертацій за тематикою наукової школи

За результатами проведених досліджень, у даному напрямку отримано понад 20 патентів України, низку раціоналізаторських пропозицій, 12 грантів від European Society of Hypertension (ESH, 2004-2011 pp.), один грант від American Society of Hypertension (ASH, 2002 p.), чотири гранти від European Academy of Allergology & Clinical Immunology and World Allergy Organization (EAACI and WAO, 2003, 2005-2007 pp), два гранти від International Society of Hypertension (ISH, 2006), шість грантів від Falk Foundation (Німеччина, 2010-2014), почесну нагороду (Best Clinical Research Award) за кращу клінічну наукову роботу від Consortium for Southeastern Hypertension Control (COSEHC, США, 2003) та Асоціації Кардіологів України (2009), одна з робіт увійшла в четвірку кращих на Європейському Конгресі Кардіології 2009 р. і посіла II місце (Barcelona, Spain, 2009); захищено дві докторські та шість кандидатських дисертацій, заплановано більше десятка; опубліковано понад 100 статей у фахових вітчизняних та закордонних виданнях, видано монографію, готуються до друку ще дві (рис. 3-7).



Рис. 4. Патенти України за тематикою наукової школи



Рис. 6. Раціоналізаторські пропозиції



Рис. 7-8. Окремі дипломи, сертифікати та інші свідчення оприлюднення результатів досліджень за тематикою наукової школи на наукових форумах / конференціях / конгресах за кордоном

"Bonus initium est dimidum facti (хороший початок – половина справи)" стверджує відоме латинське прислів'я. Вважаємо, що наступним етапом наукового пошуку і розробок школи, відповідно до потреб практичного лікаря та економічних реалій життя в Україні, може стати селективне призначення препаратів з урахуванням індивідуальної фармакогенетичної чутливості пацієнта, а також профілактична спрямованість медичної діяльності за визначенням груп ризику пацієнтів з урахуванням наявного генотипу та гаплотипу. Маємо надію, що саме такий новітній підхід стане найбільш виправданим не тільки на сучасному етапі розвитку медичної науки, але і на далеку перспективу.

Література

- Амосова Е.Н. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Часть I / Е.Н. Амосова, Л.А. Ткаченко, Н.В. Нетяженко // Серце і судини. – 2008. – № 2. – С. 12-23.
- Андрієць О.А. Поліморфізм гена GP IIIa у дівчат-підлітків, хворих на ювенільні маткові кровотечі на тлі тиреопатій / О.А. Андрієць, Ю.В. Цисар, Л.П. Сидорчук // Здоров'я жінчини. – 2013. – № 4 (80). – С.135-138.
- Бабак О.Я. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Укр. терапевт. ж. – 2006. – № 2. – С. 92-99.
- Гарбузова В.Ю. Матриксний Gla-протеїн (MGP) та його роль у кальцифікації судинної стінки / В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман // Фізіол. ж. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 96-112.
- Гоженко А.І. Генетична детермінованість розвитку хронічного запального процесу в навколососових синусах / А.І. Гоженко, С.А. Левицька, Л.П. Сидорчук // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 77-80.
- Роль поліморфізма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Н.Г. Горovenko, Т.В. Колесник [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 6. – С. 31-39.
- Досенко В.С. Апельний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази промотора T(-786)C гена як фактор ризику гострого коронарного синдрому / В.С. Досенко, Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко // Фізіологія. – 2005. – № 51 (1). – С. 72-76.
- Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази / Л.Г. Воронков, Н.Г. Горovenko, І.Д. Мазур [та ін.] // Укркардіо. – 2013. – Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/790>
- Коломоєць М.Ю. Чернівецька школа терапевтів / М.Ю. Коломоєць, В.К. Ташук // Внутр. мед. – 2007. – № 4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2859>
- Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2009. – Додаток 1. – С. 15-23.
- Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевaції сегмента ST / О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк, В.З. Нетяженко [та ін. з робочої групи з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України] // WebCardioOrg. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-1.pdf>
- Сидорчук Л.П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії / Л.П. Сидорчук. – Чернівці: БДМУ, 2010. – 532 с.
- Сидорчук Л.П. Зміни функції ендотелію під впливом комбінованого лікування у хворих на артеріальну гіпертензію / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова, О.В. Кушнір // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 3-6.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ - СОВРЕМЕННОЕ НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БУКОВИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ФОРМИРОВАНИЕ НОВОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ШКОЛЫ

Л.П. Сидорчук, О.В. Кушнир, С.А. Левицкая, А.А. Соколенко, И.Ю. Габорец, Ю.В. Урсуляк, О.М. Ифтода, С.И. Иващук, Л.В. Мельничук, Ю.М. Яринич

Резюме. С 2006 года Буковинским государственным медицинским университетом (БГМУ) открыто новое научное направление молекулярно-генетических исследований патологии человека: артериальной гипертензии, острого коронарного синдрома, дисбиоза кишечника, хронических синуситов, врожденной и приобретенной глухоты и тугоухости у детей, открыто-угловой глаукомы, хронических периодонтитов, бронхитов, острого и обостренного хронического панкреатита, ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, циррозов печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с/без сахарным диабетом 2-го типа, невынашивание беременности, подростковых меноррагий на фоне патологии щитовидной железы и т.д. Менее чем за десятилетие по данному направлению защищены две докторские и шесть кандидатских диссертаций. Первопроходцем и основателем новой перспективной научной школы молекулярно-генетических исследований в БГМУ стала доктор медицинских наук, профессор Лариса Петровна Сидорчук.

Ключевые слова: генетические исследования, научное направление, научная школа.

MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF PATHOLOGY - MODERN SCIENTIFIC AREA OF BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY: THE NEW RESEARCH SCHOOL FORMATION

L.P. Sydorчук, O.V. Kushnir, S.A. Levytska, A.A. Sokolenko, I.Yu. Haborets, J.V. Ursuliak, O.M. Iftoda, S.I. Ivashchuk, L.V. Melnychuk, Y.M. Yarynych

Abstract. A new research area of molecular genetic studies of human pathology has been discovered by Bukovinian State Medical University (BSMU) since 2006, namely, arterial hypertension, acute coronary syndrome, intestinal dysbacteriosis, chronic sinusitis, congenital and acquired deafness and sensory deafness in children, open-angle glaucoma, chronic periodontitis, bronchitis, acute and exacerbation of chronic pancreatitis, obesity, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, cirrhosis, gastroesophageal reflux disease without/with type 2 diabetes mellitus, miscarriage, teen menorrhagia with thyroid gland's problem etc. In less than a decade in this area two doctoral and six PhD's theses have been defended. MD, Professor Larisa Sydorчук became a pioneer and a founder of the new perspective scientific school of molecular genetic studies at BSMU.

Key words: genetic research, scientific field, scientific school.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 246-251

Надійшла до редакції 24.02.2014 року