

УДК 616.37-002-008.87-191]-036-092.9

С.І. Іващук

Кафедра сімейної медицини (в.о.зав. – проф. Л.П. Сидорчук)

Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

ТРАНСЛОКАЦІЯ ПАТОГЕННИХ ТА УМОВНО ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ У ТКАНИНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НАБРЯКОВОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Резюме. В експерименті на білих щурах вивчено динаміку транслокації мікроорганізмів у внутрішні органи за гострого набрякового панкреатиту. Виявлена контамінація внутрішніх органів факультативними анаеробними та аеробними бактеріями через 12 год експерименту та облигатними анаеробами (бактероїдами) – через 48 год. Транслокація мікроорганізмів починається з 12 год перебігу панкреатиту, інтенсивність її посилюється до 48 год, а пізніше (через 72 год.) темп її розвитку різко знижується, так і не досягнувши критичного популяційного рівня (5 Ig КУО/г).

Ключові слова: експериментальний гострий набряковий панкреатит, транслокація, мікроорганізми.

Гострий панкреатит (ГП) є однією з найскладніших проблем ургентної хірургії. Попри досягнуті успіхи в діагностиці та лікування ГП, відносно низька загальна летальність в межах 5%, у хворих з тяжкими формами ГП може сягати 80%. І одним із важливих факторів розвитку тяжкого перебігу, септичних ускладнень та смертності за ГП є транслокація бактерій з кишок [1-4].

Проте, якщо транслокація бактерій з кишок за деструктивного ГП перебуває в центрі уваги і вивчається багатьма дослідниками [5-10], то за набрякового ГП вона залишається дещо поза увагою, до того ж, не достатньо вивчена динаміка транслокації бактерій у різні терміни після моделювання експериментального набрякового гострого панкреатиту (ЕНГП). Окрім того, масивна транслокація бактерій у кровотік і, пов'язана з нею, надмірна активація моноцитів/макрофагів може супроводжуватися бурхливою запальною реакцією, що призводить до розвитку інфекційно-запальної патології різної тяжкості.

Мета дослідження: з'ясувати в експерименті динаміку транслокації бактерій у підшлункову залозу, кров та деякі внутрішні органи у процесі формування та перебігу ЕНГП.

Матеріал і методи. Експеримент проведено на 55 статевозрілих нелінійних щурах-самцях середнього віку, масою 200-220 г. Процес транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів при ЕНГП у підшлункову залозу, мезен-

теріальні лімфатичні вузли, портальну кров, у тканини печінки, селезінки, легень, серця, нирок, а також у вміст очеревинної порожнини, плеври, перикарда та у венозну периферійну кров було досліджено в терміни 12, 24, 48 і 72 години, починаючи з часу моделювання ЕНГП.

Моделювання ЕНГП здійснювали за власним методом [11] під загальною анестезією. Останній, за зміни температурного режиму та експозиції, дає можливість моделювання різних форм ГП (набряковий, некротичний). Всі етапи експерименту виконували в умовах віварію з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.).

Евтаназію тварин здійснювали у стані глибокого наркозу шляхом введення надлишкової кількості наркотичного препарату. Дослідним матеріалом слугували тканини підшлункової залози (ПЗ), печінки, селезінки, легень, серця, нирок, мезентеріальні лімфатичні вузли, портальна і венозна периферійна кров, а також вміст перикарда, очеревинної та плевральної порожнин, забір яких виконували з дотриманням правил асептики і наступним проведенням бактеріологічного дослідження.

Статистичну обробку отриманих цифрових даних виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout

2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Вірогідність даних для незалежних вибірок розраховували за *t*-критерієм Student (при розподілі масивів близьких до нормальних), чи *U*-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 . Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені попередні експериментальні дослідження на 15 білих щурах (по 5 тварин у групі через 3, 6 і 9 год моделювання), направлені на вивчення патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів у тканині ПЗ, печінки, селезінки нирок, серця, легень, мезентеріальних лімфатичних вузлах, портальній крові, периферійній венозній крові, у вмісті плеври, перикарда, очеревинної порожнини, виявили, що у цей період (до 9 год з

часу формування ЕНГП) транслокація будь-якого патогенного чи умовно-патогенного мікроба у внутрішні органи не відбувається. Всі ці органи протягом 9 годин залишаються стерильними і не контамінованими жодним мікроорганізмом. Контамінація починається тільки через 12 год і продовжується в подальшому. Результати вивчення ступеня бактеріальної контамінації ПЗ та інших внутрішніх органів білих щурів з ЕНГП, залежно від терміну моделювання, наведені у таблиці 1.

Показано, що через 12 год моделювання ЕНГП у білих щурів виявляється контамінація тканини ПЗ кишковою паличкою чи епідермальним стафілококом; у трьох тварин виділена та ідентифікована кишкова паличка із мезентеріальних вузлів, а епідермальний стафілокок – у двох тварин.

Таблиця 1

Ступінь бактеріальної контамінації підшлункової залози та інших внутрішніх органів білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом, залежно від терміну моделювання

Мікроорганізми	12 годин		24 години		48 годин		72 години	
	Виділено штамів	Індекс сталості	Виділено штамів	Індекс сталості	Виділено штамів	Індекс сталості	Виділено штамів	Індекс сталості
<u>1. Підшлункова залоза</u>								
E.coli	2	20,00	3	30,00	3	30,00	2	20,00
S.epidirmidis	2	20,00	2	20,00	3	30,00	1	10,00
K.oxytoca	0	-	0	-	2	20,00	1	10,00
B.fragilis	0	-	0	-	0	-	3	30,00
<u>2. Мезентеріальні лімфатичні вузли</u>								
E.coli	3	30,00	4	40,00	3	30,00	2	20,00
S.epidirmidis	2	20,00	2	20,00	2	20,00	0	-
K.oxytoca	0	-	2	20,00	2	20,00	1	10,00
B.fragilis	0	-	0	-	2	20,00	2	20,00
<u>3. Портальна кров</u>								
E.coli	2	20,00	3	30,00	3	30,00	1	10,00
S.epidirmidis	0	-	2	20,00	0	-	0	-
<u>4. Печінка</u>								
E.coli	2	20,00	3	30,00	2	20,00	0	-
S.epidirmidis	0	-	2	20,00	0	-	0	-
<u>5. Селезінка</u>								
E.coli	1	10,00	2	20,00	1	10,00	0	-
S.epidirmidis	0	-	1	10,00	0	-	0	-
<u>6. Вміст очеревинної порожнини</u>								
E.coli	1	10,00	1	10,00	1	10,00	0	-
S.epidirmidis	0	-	1	10,00	0	-	0	-

Примітка: не контаміновані легені, нирки, плевра, периферійна кров

У портальній крові виявлено 2 штами кишкової палички та тотожну транслокацію у печінку. По одному штаму кишкової палички виділено із тканини селезінки та вмісту очеревинної порожнини. Отже, через 12 год перебігу ЕНГП контамінації піддається тільки 30,0% експериментальних тварин. У трьох тварин відбулася транслокація кишкової палички у мезентеріальні регіональні лімфатичні вузли; у двох тварин виявлена контамінація кишкової палички у ПЗ, мезентеріальні лімфатичні вузли, портальну кров та тканину печінки, в інших внутрішніх органах виявити жодних бактерії не вдалося. В одній (третьої) тварини виявили кишкову паличку у мезентеріальних лімфатичних вузлах, селезінці та у вмісті очеревинної порожнини. Епідермальний стафілокок був ізольований у двох тварин із ПЗ та мезентеріальних лімфатичних вузлів. В інших органах і тканинах (у портальній крові, тканинах селезінки, печінки, нирок, легень, серця, периферійній венозній крові, вмісті плевральної і перикардіальної порожнин) стафілокок не виявлено. Тканини легень, нирок, серця, а також вміст плевральної і перикардіальної порожнин та периферійна венозна кров у цей період залишалися стерильними. Встановлений індекс інфекційності внутрішніх органів за розвитку ЕНГП через 12 год моделювання, який становив всього 30,0%.

Через 12 год перебігу ЕНГП частота контамінації (транслокації) кишкової палички становить 0,73, а епідермального стафілокока – 0,27. Транслокаційна активність кишкової палички перевищує таку в епідермального стафілокока у 2,7 раза. Вищий ступінь транслокаційної активності у кишкової палички можна пояснити високою адгезивністю та інвазивністю ешерихій шлунково-кишкового тракту порівняно з такими ознаками у стафілококів.

За подовження терміну спостереження перебігу ЕНГП (через 24 год моделювання) у білих щурів спостерігається посилення процесу транслокації умовно патогенних бактерій, що призводить до зростання контамінації внутрішніх органів експериментальних тварин.

Мезентеріальні регіональні лімфатичні вузли 6 тварин виявилися контамінованими: умовно патогенними кишковими паличками (4 тварини) і у 2 експериментальних тварин контамінація була зумовлена клебсієлами та епідермальним стафілококом. ПЗ, портальна кров і печінка була контамінована кишковою паличкою у 3 тварин, а у 2 інших – епідермальним стафілококом. Селезінка контамінувалася у 3 випадках – кишковою паличкою та епідермальним стафілококом. У вмісті

очеревинної порожнини виявлені кишкова паличка в одній тварини та епідермальний стафілокок в іншій. Через 24 год виділено та ідентифіковано 16 штамів кишкової палички (частота зустрічання 0,57), епідермального стафілокока – 10 штамів (частота виявлення 0,36) і 2 штами клебсієл (частота виявлення 0,07). Транслокація кишкової палички через 24 год розвитку ЕНГП має місце частіше на 58,33%, ніж епідермального стафілокока і у 8,14 раза, ніж клебсієли. Транслокація відбувається тільки факультативних анаеробних та аеробних бактерій – ешерихій, стафілококів і клебсієл. Транслокація облигатних анаеробних бактерій в цей період відсутня, за загального її посилення порівняно з перебігом тривалістю 12 год.

Із зростанням тривалості перебігу ЕНГП транслокація умовно патогенних мікроорганізмів посилюється. Контамінація внутрішніх органів через 48 год відмічається у 8 експериментальних тварин. Найчастіше контамінуються мезентеріальні лімфатичні вузли (у 8 тварин виділено 9 штамів 4 різних таксономічних груп). У вказаних експериментальних тварин із ПЗ виділено 8 штамів мікроорганізмів, що відносяться до трьох різних таксономічних груп. Кишкові палички виділені із портальної крові, тканини печінки, селезінки та вмісту очеревинної порожнини.

Характерним для цього періоду є поява транслокація анаеробних облигатних бактероїдів (мезентеріальні лімфатичні вузли), що не спостерігалося у попередні періоди. За тривалості перебігу ЕНГП у 72 год транслокація анаеробних облигатних бактероїдів продовжується, поширюючись на ПЗ і мезентеріальні лімфатичні вузли, проте, вона не відбувається у печінку, селезінку, а також у тканини нирок, легень, периферійну венозну кров, що не загрожує, у цьому випадку, виникненню септичного стану і септичного шоку.

Для визначення рівня запального процесу зумовленого транслокацією мікроорганізмів при ЕНГП та контамінацією внутрішніх органів, необхідно встановити рівень контамінації кожного органа – виявити популяційний рівень мікроорганізму, що персистує у внутрішньому органі. Відомо, якщо у респіраторних шляхах, легенях, шлунково-кишковому тракті або у селезінці знаходяться мікроорганізми у популяційному рівні менше 5.0 Іг КУО/г, то такий мікроорганізм не зможе без додаткової контамінації викликати захворювання.

Головним посередником між дисбіотично зміненою мікробіотою та макроорганізмом (його внутрішніми органами), який негайно запускає першу ланку протиінфекційного захисту та імунні

Кількісна контамінація підшлункової залози та інших внутрішніх органів білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом, залежно від терміну моделювання

Мікроорганізми	12 годин		24 години		48 годин		72 години	
	Популяційний рівень в Ig КУО/г М±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Популяційний рівень в Ig КУО/г М±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Популяційний рівень в Ig КУО/г М±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Популяційний рівень в Ig КУО/г М±m	Коефіцієнт кількісного домінування
<u>1. Підшлункова залоза</u>								
E.coli	2,34±0,02	21,57	2,63±0,03	36,19	3,76±0,04	41,93	3,84±0,04	26,76
K.oxytoca	-	-	-	-	3,45±0,03	25,65	3,69±0,04	12,86
S.epidirmidis	2,54±0,03	23,41	2,59±0,02	23,76	3,69±0,04	41,15	3,45±0,03	12,02
B.fragilis	-	-	-	-	-	-	2,53±0,03	26,45
<u>2. Мезентеріальні лімфатичні вузли</u>								
E.coli	2,58±0,03	35,67	2,62±0,04	48,07	3,72±0,04	41,49	2,67±0,03	18,61
K.oxytoca	-	-	2,58±0,03	23,67	2,58±0,03	19,18	2,38	8,29
S.epidirmidis	2,64±0,03	24,33	2,58±0,03	23,67	2,61±0,03	19,41	-	-
B.fragilis	-	-	-	-	2,54±0,03	18,88	2,42±0,03	16,86
<u>3. Портальна кров</u>								
E.coli	2,64±0,03	24,33	2,54±0,03	34,95	2,45±0,03	27,32	2,00	6,97
S.epidirmidis	0	-	1,89±0,01	17,34	-	-	-	-
<u>4. Печінка</u>								
E.coli	1,27±0,01	11,71	2,45±0,03	33,72	1,52±0,01	11,30	-	-
S.epidirmidis	-	-	1,97±0,02	18,07	-	-	-	-
<u>5. Селезінка</u>								
E.coli	1,78	8,20	1,84±0,02	16,88	1,69±0,02	12,57	-	-
S.epidirmidis	-	-	1,60	7,34	-	-	-	-
<u>6. Вміст очеревинної порожнини</u>								
E.coli	1,60	7,37	1,69±0,02	7,75	1,60	6,15	-	-
S.epidirmidis	-	-	1,30	5,96	-	-	-	-

Примітка: тканини нирок, серця, легень, вміст плевральної і перикардальної порожнини і периферійна кров не були контаміновані

реакції, є фагоцитуючі клітини: нейтрофіли і моноцити/макрофаги. Останні активно захоплюють транслоковані мікроорганізми, що проникають у підслизовий простір травного тракту, дихальних шляхів та інших внутрішніх органів і лізують мікробні клітини з наступною презентацією тканинними макрофагами (на поверхні) мікробних антигенів Т-лімфоцитам. З руйнуванням мікроорганізмів фагоцитуючими клітинами формується пул низькомолекулярних сполук мікробного походження, рівень якого підтримується у крові, і, пов'язаний з ним, стан імунної системи. Активованим моноцитам/макрофагам відводиться центральна роль у протиінфекційному захисті, імунній реактивності, а також у генезі поліорганної недостатності при сепсисі. Тому, для прогнозу результату перебігу запальної реакції необхідні дані щодо кількісної контамінації внутрішніх органів. Результати вивчення популяційного рівня бактерій у внутрішніх органах – ПЗ, мезентеріальних регіонарних лімфатичних вузлах, у портальній крові, тканинах печінки, селезінки, серця, нирок, легень, у вмісті плевральної та очеревинної порожнини білих щурів з ЕНГП, залежно від періоду перебігу, наведені у таблиці 2.

Показано, що середньостатистичний популяційний рівень і коефіцієнт кількісного домінування бактерій, які контамінують внутрішні органи і біологічні рідини становить $2,48 \pm 0,17$ Ig КУО/г, що значно (у 2 рази) нижче критичного (5 Ig КУО/г) популяційного рівня. Через 12 год середній популяційний рівень бактерій у внутрішніх органах, які контаміновані транслокованими мікроорганізмами, становив $2,17 \pm 0,09$ Ig КУО/г, через 24 год. ($2,15 \pm 0,18$ Ig КУО/г) він майже не змінився, що свідчить про високий ступінь протиінфекційного захисту у внутрішніх органах раніше здорових (до моделювання) тварин. За подальшого спостереження (через 48 год) відбулося зростання популяційного рівня на 23,39% ($P > 0,05$), а через 72 год популяційний рівень зріс від попереднього лише на 6,69%, що свідчить про (у 3,5 рази) зниження темпу зростання популяційного рівня транслокації мікробіоти у внутрішні органи.

Слід відмітити, що транслокація мікроорганізмів починається через 12 год, з моменту моделювання ЕНГП у білих щурів, і посилюється до 48

год, а з 72 год рівень транслокації знижується. Мікроорганізми, що контамінують внутрішні органи і біосистеми, не досягають критичного популяційного рівня (5 Ig КУО/г) і не викликають клінічної маніфестації інфекційно-запального процесу у ПЗ, мезентеріальних регіонарних лімфатичних вузлах, тканинах печінки, селезінки, портальній крові та у вмісті очеревинної порожнини. У всіх випадках не вдалося виявити контамінації тканини нирок. З нашої точки зору, це можна пояснити високою резистентністю видільного органу зарахунок потужного захисту тканинних макрофагів – мезангіальних клітин нирок, що активно захоплюють мікроорганізми, які потрапляють у нирки.

Жодного випадку контамінації тканин легень не було встановлено. Це можна, на наш погляд, пояснити також наявністю тканинних макрофагів – альвеолярних макрофагів (72,0% усіх клітин альвеол), які виконують фагоцитарну, локомотивну, секреторну та інші функції і здійснюють ефективний протиінфекційний захист.

Така ситуація (пояснення) узгоджується з відсутністю контамінації плевральної порожнини (плевральні макрофаги), перикардіальної порожнини (макрофаги і В1-лімфоцити) та ін.

Висновки. 1. Тканини нирок, легень, серця, вміст плевральної та перикардіальної порожнини та периферійна венозна кров не контамінуються у процесі моделювання експериментального набрякового гострого панкреатиту (ЕНГП). Факультативні анаеробні та аеробні бактерії контамінують внутрішні органи з 12 год, а облигатні анаероби (бактероїди) контамінують через 48 год. 2. Інтенсивність транслокації мікроорганізмів у внутрішні органи залежить від періоду (терміну) розвитку ЕНГП: транслокація починається з 12 год, посилюється до 48 год, із різким зниженням інтенсивності через 72 год. Мікроорганізми, що контамінують внутрішні органи і біосистеми, не досягають критичного популяційного рівня (5 Ig КУО/г) і не викликають клінічної маніфестації інфекційно-запального процесу у досліджуваних структурах.

Перспективи подальших досліджень. Визначення відмінностей транслокації мікроорганізмів за експериментального гострого набрякового панкреатиту, залежно етіологічного чинника.

Список використаної літератури

1. Ганжій В.В. *Современные возможности прогнозирования и диагностики некротической формы панкреатита (обзор)* / В.В. Ганжій, И.П. Колесник, Н.А. Ярешко // *Укр. ж. хірург.* – 2011. – № 5. – С. 220-227.
2. Ничитайло М.Е. *Клинические и экономические аспекты консервативной терапии больных деструктивным панкреатитом* / М.Е. Ничитайло, А.К. Влахов // *Укр. хіміотерапевт. ж.* – 2012. – № 3 (26). – С. 170-176.
3. *Этапное хирургическое лечение больных некротическом панкреатитом в фазе*

гнойных осложнений / В.В. Бойко, А.М. Тищенко, Ю.В. Иванова [и др.] // Укр. ж. хірург. – 2011. – № 2(11). – С. 98-102. 4. van Minnen L.P. Acute Pancreatitis: Surgery, Pathophysiology, Probiotic Prophylaxis / Leo Paul van Minnen. – Enschede (The Netherlands): Gildeprint Drukkerijen BV, 2006. – 274 p. – (Thesis, Utrecht University, with a summary in Dutch). 5. Особенности бактериальной транслокации при остром деструктивном панкреатите та внутрішньочеревній гіпертензії в експерименті / І.К. Морар, О.І. Іващук, І.С. Давиденко, Є.С. Піжовський // Клін. анатом. та оператив. хірург. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 14-22. 6. Третьяков Е.В. Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, Е.Е. Нифинтова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 78-80. 7. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon / Stefan Fritz, Thilo Hackert, Werner Hartwig [et al.] // The American Journal of Surgery. – July 2010. – Vol. 200, Issue 1. – P. 111-117. 8. Beneficial effects of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase and BN 52021 on bacterial translocation in cerulein-induced pancreatitis / A. Bedirli, S. Gokahmetoglu, O. Sakrak [et al.] // European Surgical Research. – 2004. – V. 36. – P.136-141. 9. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis / Sezai Aydin, A.Turan Isik, Bulent Unal [et al.] // The Indian Journal of Medical Research. – May 2012. – V. 135. – P. 656-661. 10. Intestinal bacterial translocation and tight junction structure in acute porcine pancreatitis / Sanna Meriläinen1, Jyrki Mäkelä1, Vesa Koivukangas1 [et al.] // Hepato-Gastroenterology. – 2012. – V. 59. – P. 599-606 11. Пат. 80071 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання гострого панкреатиту / Іващук С.І.: заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u201213805; заявл. 03.12.2012; опубл. 13.05.2013, Бюл. № 9.

ТРАНСЛОКАЦІЯ ПАТОГЕННИХ І УСЛОВНО ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ В ТКАНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ В ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ І ТЕЧЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОТЁЧНОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Резюме. В експерименті на білих крысах вивчено динаміку транслокації мікроорганізмів во внутрішні органи при остром отечном панкреатиті. Виявлена контамінація внутрішніх органів факультативними анаеробними і аеробними бактеріями через 12 годин експерименту і облигатними анаеробами (бактероїдами) – через 48 годин. Транслокація мікроорганізмів починається після 12 годин течення панкреатиту, інтенсивність її посилюється к 48 годин, а пізніше (через 72 години) темп її розвитку різко знижується, так і не досягнувши критичного популяційного рівня (5 lg КУО/г).

Ключевые слова: експериментальний гострий отёчний панкреатит, транслокація, мікроорганізми.

TRANSLOCATION OF PATHOGENIC AND CONDITIONALLY PATHOGENIC MICROORGANISMS IN THE TISSUES OF INTERNAL ORGANS IN THE PROCESS OF FORMATION AND PROGRESS OF THE EDEMATOUS EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Abstract. The dynamics of microorganisms' translocation in the internal organs in acute edematous pancreatitis was studied in the experiment on white rats. The contamination of internal organs by facultative anaerobic and aerobic bacteria after 12 hours of the experiment and obligate anaerobes (bacteroids) – after 48 hours was found. The translocation of microorganisms begins after 12 hours of pancreatitis, its intensity is enhanced to 48 hours, and later (after 72 hours), the pace of development is sharply reduced, thus it has not reached the critical population level (5 lg TEM / g).

Key words: edematous experimental acute pancreatitis, translocation, microorganisms.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 08.10.2014 р.

Рецензент – проф. Сидорчук Р.І. (Чернівці)