

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Кафедра ортопедической стоматологии

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8 (962) 4-499-182. E-mail: maxgoman@mail.ru

Проведен сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) в смешанной слюне у больных с хроническим пародонтитом легкой ($n = 22$), средней ($n = 20$) и тяжелой ($n = 18$) степени тяжести на фоне гипотиреоза. В результате выполненных исследований установлено, что на фоне гипотиреоза происходит развитие дисбаланса в работе всех звеньев локальной системы неспецифической защиты организма, особенно при пародонтите тяжелой степени тяжести. При этом ведущим биохимическим сдвигом является снижение в смешанной слюне ключевых ферментов антирадикальной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы), что сопровождается усилением воспалительных процессов в пародонте. Показано, что адаптивное усиление и лечебный эффект АОЗ в ближайшие сроки применения мексидола проявляются за счет снижения процессов ПОЛ, особенно у больных пародонтитом легкой степени тяжести. Эффективность лечения пародонтита средней и тяжелой степени тяжести с использованием препарата «мексидол» была в сравнительном аспекте значительно ниже.

Ключевые слова: хронический пародонтит, гипотиреоз, смешанная слюна, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Yu. N. MAYBORODA, M. V. GOMAN, O. Yu. KHOREV

EFFECT OF MEXIDOL ON THE LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SALIVA IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS AT THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM

Orthopedic dentistry department state budget educational institution of higher professional education

«Stavropol state medical university» of the Ministry of health of the Russian Federation,

Russia, 355017, Stavropol, 310, Mira str.; tel. 8 (962) 4-499-182. E-mail: maxgoman@mail.ru

A comparative analysis was carried out concerning the state of the system «lipid peroxidation – antioxidant protection» (POL-AOP) in mixed saliva of patients with chronic periodontitis of mild ($n = 22$), moderate ($n = 20$) and severe ($n = 18$) form at the background of hypothyroidism. As a result of the research it was found that at the background of hypothyroidism there develops an imbalance in the work of all parts of the local system of nonspecific defense of the body, especially at severe periodontitis. And reduction of key enzymes of the antiradical protection (superoxide dismutase and catalase) in mixed saliva is the leading biochemical change that is accompanied by increased inflammation in the periodontium. It is shown that the adaptation increase and AOP therapeutic effect in the shortest term after the use of mexidol is manifested by reducing lipid peroxidation processes, especially in patients with mild periodontitis. Effectiveness of the treatment of moderate and severe periodontitis using mexidol was significantly lower, in comparative aspect.

Key words: chronic periodontitis, hypothyroidism, mixed saliva, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Болезни пародонта являются фактором, негативно влияющим на разные системы организма человека, индуцируя системную воспалительную реакцию. Прогрессирующее и практически непрерывно рецидивирующее заболевание пародонта остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [3, 29]. Представлены доказательства роли гипок-

сии, нейроэндокринных, иммунных, микробных и окклюзионных факторов в патогенезе пародонтита [7, 8, 15, 21, 26].

Данные литературы свидетельствуют о частом поражении пародонта при нарушении функции щитовидной железы, а степень выраженности патологического процесса зависит от тяжести и длительности гипотиреоза [5, 16].

Эндокринологические аспекты стоматологических заболеваний отражены в ряде фундаментальных научных исследований, где указывается тесная взаимосвязь систем органов рта с патологией эндокринной системы. Определенные закономерности в отношении степени активности нейтрофилов и лизосомальных ферментов крови изучены ранее [5, 9, 17, 25]. Гранулоциты, продуцируя активные метаболиты кислорода, играют роль в периферической утилизации тиреотропных гормонов у больных с воспалительными процессами [30].

Значительная роль в патогенезе многих заболеваний тканей органов полости рта принадлежит свободнорадикальному окислению (СРО) липидов с нарушением на мембранном уровне клеточных компонентов и недостаточностью антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 2, 4, 8, 18, 27]. Известные представления о роли оксидантного стресса в патогенезе хронического генерализованного пародонтита позволяют рассматривать содержание перекисного окисления липидов (ПОЛ) в качестве фактора эскалации воспаления в пародонте [7, 20, 21, 22]. Однако неясной остается динамика показателей системы ПОЛ-АОЗ в процессе прогрессирования пародонтита от легкой до тяжелой степени тяжести на фоне гипотиреоза.

Данные обстоятельства наглядно иллюстрируют необходимость совершенствования подходов к лабораторной верификации и эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита (ХГП) на фоне общесоматической патологии [10].

Известно, что янтарная кислота и ее производные оказывают прямое действие на клеточный метаболизм и влияют на транспорт свободного кислорода в тканях. Ее препараты обладают свойствами антиоксидантов в качестве фармакологических средств для защиты тканей от патологических состояний на фоне гипоксии [6]. Одним из препаратов широкого спектра антиоксидантного действия является мексидол – мощный ингибитор процессов ПОЛ и активатор супероксиддисмутазы (СОД). За счет изменения функционального состояния мембраны происходит активация сукцинатакислородного пути окисления, что в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить и нормализовать в митохондриях процессы окислительного фосфорилирования [14]. Приведенные краткие сведения позволили эффективно использовать мексидол для различных лечебных целей, в том числе и в пародонтологии [10, 13, 17, 19, 20, 26, 27, 28, 29, 31].

Среди многих факторов, обуславливающих возможности возникновения и определяющих течение ХГП, является состояние местных ме-

ханизмов защиты органов полости рта. Одним из барьеров для инфекционной агрессии слизистой оболочки органов рта и пародонта является слюна [9, 10]. Поэтому первым этапом нашего исследования было проанализировать эффективность действия мексидола на систему ПОЛ/АОЗ смешанной слюны при гипотиреозе у больных пародонтитом различной степени тяжести.

Материалы и методы

Исследование проводили у 60 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет с пародонтитом легкой (ПЛСТ) – 22 пациента, средней – 20 пациентов (ПССТ) и тяжелой (18 пациентов) степени тяжести (ПТСТ) на фоне гипотиреоза. Выборочный набор пациентов осуществляли в эндокринологическом отделении кафедры общей эндокринологии СтГМУ. В качестве контроля служили 20 добровольцев (группа студентов 3–5-го курсов) без общесоматической патологии и заболеваний пародонта.

Схема лечения осуществлялась следующим образом: всем пациентам каждый день в течение 10 суток в пародонтальные карманы (ПК) вводили поэтапно ватные турунды, пропитанные мексидолом. Обрабатываемые сегменты изолировали от воздействия слюны ватными валиками. Общий объем препарата был до 5 мл. Ватные турунды с препаратом меняли 3 раза. Время экспозиции ватных турунд с препаратом было от 20 до 30 минут. В качестве объекта для исследования ПОЛ и АОЗ использовали свежую слюну больных как основной отражатель интенсивности воспалительного процесса [22, 24]. Забор и исследование смешанной слюны проводили до обработки ПК мексидолом и сразу же после нее.

О состоянии ПОЛ и изменении АОЗ судили по уровню накопления вторичных продуктов – малонового диальдегида (МДА), который определяли по количеству накопившихся промежуточных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [23], с учетом коэффициента молярной экстинкции. Об АОЗ в мембранах судили по определению активности СОД [12] и каталазы [11]. Оценка активности мексидола на ПОЛ и АОЗ основана на изменении экстинкции в спектрофотометре.

Для объективизации клинической оценки состояния тканей пародонта в сравнительном аспекте определяли с помощью обратимого индекса РМА в модификации Parma, пародонтального индекса Рi по Расселу, определяющего степень тяжести деструктивных процессов в пародонте, и костного индекса Ketzle.

Результаты и обсуждение

Исследование смешанной слюны у пациентов показало, что в пародонтальных тканях

при развитии воспалительного процесса происходит значительная интенсификация свободнорадикального окисления липидов, о чем свидетельствовало накопление МДА на фоне снижения общей антиоксидантной активности и ферментов защиты – СОД и каталазы. Применение мексидола приводит к достоверному снижению ПОЛ и повышению антиоксидантной активности смешанной слюны, причем этот процесс наиболее выражен у пациентов с пародонтитом легкой и средней степени воспалительного процесса. Уже на 7–10-е сутки после лечения у пациентов ПЛСТ и ПССТ отмечалось повышение уровня АОЗ, что и отражено в таблице, в которой приводятся средние цифровые показатели на протяжении всего курса медикаментозной терапии.

Другая ситуация отмечается у пациентов с ПТСТ, у которых степень уровня АОЗ был наименьшим в сравнении с контролем и пациентами с ПЛСТ и ПССТ и был равен $3,69 \pm 1,68$ мкмоль/л. Кроме того, у этих же больных отмечался наивысший уровень концентрации ПОЛ, который незначительно снижался от исходного уровня до лечения с $3,88 \pm 0,04$ до $2,26 \pm 0,27$ нмоль/мл. Подобная ситуация наблюдалась и у пациентов с ПССТ, где

динамика показателей носила неоднозначный характер с сохранением анти-ПОЛ-эффекта, который был получен на 10-е сутки на фоне более длительной экспозиции мексидола (до 30 минут) в пародонтальных карманах. У пациентов с ПЛСТ значения различия мы получили уже на 7-е сутки с сохранением ПОЛ-эффекта вплоть до 10-х суток на фоне проводимой терапии.

Средние статистические данные цифровых индексных параметров до эксперимента мало отличались у пациентов групп сравнения. Результаты лечения ПЛСТ и ПССТ в ближайшие сроки свидетельствовали о том, что клинические проявления на фоне применения антиоксидантной терапии купировались в 1,7 раза. Исключение составляли пациенты с ПТСТ. Индексные показатели состояния тканей пародонта (Рi и РМА) у пациентов с ПЛСТ и ПССТ к концу эксперимента хотя и приближались к норме, но не достигали контрольных цифровых значений.

С целью выявления эффективности лечения у части больных мы провели контрольные сравнительные исследования смешанной слюны с проведением обработки и без дополнительной обработки ПК мексидолом. Сравнительный анализ исследования показал, что в последующие

Результаты биохимического исследования смешанной слюны у пациентов с пародонтитом различной степени тяжести на фоне гипотиреоза

| Группы пациентов | | Показатели | | | |
|--------------------|---------------|--|---|---|---|
| | | МДА, нмоль/мл | АОА, мкмоль/л | СОД, % | Активность каталазы, мкат/л |
| Контроль, n = 20 | | $0,94 \pm 0,12$ | $6,11 \pm 0,01$ | $46,7 \pm 1,7$ | $42,3 \pm 0,2$ |
| 1-я группа, n = 22 | До лечения | $1,02 \pm 0,02$ p < 0,01 | $8,86 \pm 1,93$ p < 0,02 | $42,12 \pm 0,15$ p < 0,01 | $43,3 \pm 0,84$ p > 0,05 |
| | После лечения | $0,73 \pm 0,04$ p < 0,05 p ₁ < 0,02 | $9,07 \pm 0,27$ p < 0,01 p ₁ > 0,1 | $45,84 \pm 0,18$ p < 0,02 p ₁ < 0,01 | $46,92 \pm 0,78$ p < 0,01 p ₁ < 0,02 |
| 2-я группа, n = 20 | До лечения | $1,99 \pm 0,02$ p < 0,01 | $2,33 \pm 0,04$ p < 0,01 | $35,04 \pm 1,08$ p < 0,01 | $36,6 \pm 0,12$ p < 0,01 |
| | После лечения | $1,3 \pm 0,08$ p < 0,01 p ₁ > 0,1 | $4,87 \pm 0,3$ p < 0,01 p ₁ < 0,01 | $37,32 \pm 0,21$ p < 0,01 p ₁ < 0,05 | $38,64 \pm 0,14$ p < 0,01 p ₁ < 0,02 |
| 3-я группа, n = 18 | До лечения | $3,88 \pm 0,04$ p < 0,01 | $3,69 \pm 1,68$ p < 0,01 | $23,76 \pm 0,96$ p < 0,01 | $22,56 \pm 0,24$ p < 0,01 |
| | После лечения | $2,26 \pm 0,02$ p < 0,01 p ₁ < 0,01 | $4,33 \pm 0,02$ p < 0,01 p ₁ > 0,1 | $40,08 \pm 0,98$ p < 0,01 p ₁ < 0,01 | $34,2 \pm 0,38$ p < 0,01 p ₁ < 0,01 |

Примечание: Р – отражает значение цифровых показателей по отношению к контролю;
Р₁ – отражает значение цифровых показателей по отношению к «до лечения».

7–10 суток у пациентов ПЛСТ сохранения антиоксидантного эффекта не отмечалось. Такая же ситуация отмечалась и у пациентов с ПССТ и ПТСТ, где динамика показателей ПОЛ/АОЗ носила неоднозначный характер. Значительные различия цифровых показателей даже при максимальной экспозиции препарата не сохранились.

Полученные результаты позволяют неоднозначно констатировать влияние мексидола на процесс устойчивости тканей в условиях развития кислородозависимых патологических процессов. В некоторой степени препарат стабилизирует механизмы поддержки баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами. Вместе с тем препарат, возможно, стимулирует процессы тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий и гидроксиглирования в микросомах с последующим обрывом цепной реакции в дыхательной системе [2]. Учитывая эффективность мексидола в отношении сукцинатоксигеназного пути окисления в условиях дефицита кислорода, мы считаем необходимым обсудить полученные результаты. Известно, что одной из причин развития повреждения пародонта являются продукты активных метаболитов кислорода, а степень повреждения пропорциональна их уровню. Важным источником активных метаболитов кислорода являются полиморфно-ядерные лейкоциты, НАД-оксидаза которых генерирует супероксидный анион-радикал, обеспечивая тем самым реализацию их микробного, цитотоксического и иммунорегуляторного потенциала. А негативное воздействие тиреоидных гормонов на клетки иммунной системы определяет влияние тироксина на продукцию супероксидного кислорода, активность которых снижена у больных гипотиреозом [30]. Кроме того, иммуномодулирующий эффект мексидола, возможно, связан с модуляцией кооперативной связи между макрофагами и лимфоцитами, а также между многими ферментными системами нейтрофилов, на фоне которых проявляется снижение генерации активных форм кислорода [5]. В связи с повышенной доставкой кислорода не исключается непосредственное влияние мексидола на анаэробные ассоциации микроорганизмов на фоне гипотиреоза с некоторым снижением в нашем случае содержания МДА и повышением активности СОД в очаге воспаления. По-видимому, эскалация воспалительной патологии пародонта, вызывает постепенное, медленное, прогрессирующее «острофазное» нарастание концентрации СОД и активности каталазы, приводящее к снижению интенсивности ПОЛ и уменьшению уровня его продуктов в смешанной слюне. Снижение активности метаболических и оксидативных процессов в очаге повреждения хотя и сопровождалось снижением

интенсивности воспалительных реакций в пародонте, но свидетельствовало о различиях в кислородозависимой биоцидности мембранных липидов у больных гипотиреозом. Между тем применение мексидола позволяет регулировать процесс свободнорадикального окисления и снижать его интенсивность. Позитивное влияние мексидола на маркеры оксидативного процесса сопровождалось улучшением клинической картины в комплексном лечении больных ПЛСТ на фоне гипотиреоза и подтверждается значениями индексных показателей, величина которых приближалась к нормальным значениям. Исключение составляли показатели индекса Ketze и пролонгированный вялотекущий воспалительный процесс в пародонте у пациентов с ПССТ и ПТСТ. Таким образом, можно заключить, что вопрос о патогенетическом влиянии мексидола с позиции биохимических процессов на воспалительные и воспалительно-деструктивные заболевания пародонта на фоне гипотиреоза не решен. Это касается отсутствия сведений о биохимических реакциях между слюной и кровью в сравнительном аспекте. Нам представляется, что дальнейшее изучение препарата с уточнением его фармакодинамики и концентрации в тканях пародонта в более отдаленные сроки наблюдения является необходимым с научной и практической точек зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутюгин И. А. Состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита в смешанной слюне у больных хроническим генерализованным пародонтитом / И. А. Бутюгин, И. А. Волчегорский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 44–47.
2. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны. – М., 2002. – Т. 19. № 5. – С. 356–377.
3. «Возрастная» эпидемиология заболеваний пародонта / А. К. Иорданишвили, А. В. Тихонов, А. Л. Арьев, С. В. Солдатов // Пародонтология. – 2010. – № 1. – С. 25–28.
4. Волчегорский И. А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести / И. А. Волчегорский, Н. В. Корнилова, И. А. Бутюгин // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 24–27.
5. Вохминцева Л. В. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / Л. В. Вохминцева, С. С. Рымарь, Н. Н. Маянская // Стоматология. – 2009. – № 2. – С. 4–7.
6. Галенко-Ярошевский П. А. Антипероксидазная активность сердечно-сосудистых средств / П. А. Галенко-Ярошевский, В. В. Гацура. – Краснодар, 2009. – 338 с.
7. Григорьян А. С. Морфофункциональные основы клинической симптоматики воспалительных заболеваний пародонта / А. С. Григорьян, О. А. Фролова // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 11–16.

8. *Грудянов А. И.* Влияние на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны у больных пародонтитом // *Стоматология*. – 2005. – № 1. – С. 16–19.
9. Изменение ферментативной активности смешанной слюны при пародонтите у летчиков сверхзвуковой авиации / М. М. Пожарицкая, Т. Г. Симакова, Р. Ю. Бирюков и др. // *Пародонтология*. – 2004. – № 4. – С. 35–39.
10. *Казарина Л. Н.* Влияние препарата «мексидол» на состояние перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы жидкости в полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом и артериальной гипертензией / Л. Н. Казарина, Л. В. Вдовина, Е. Н. Дубровская // *Стоматология*. – 2010. – № 2. – С. 18–21.
11. *Королюк М. А.* Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванов, И. Г. Майоров // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
12. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверуптина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. И. Ковалева // *Вопросы медицинской химии*. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
13. *Лемецкая Т. И.* Сравнение эффективности разных способов введения мексидола при лечении пародонтита под контролем нового объективного метода состояния пародонта / Т. И. Лемецкая, Ю. А. Петрович, Т. В. Сухова // *Рос. стоматол. журн.* – 2008. – № 1. – С. 26–30.
14. *Лукьянова Л. Д.* Молекулярные механизмы и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений // *Мат. науч. конф. «Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях»*. – СПб, 2004. – С. 36–39.
15. *Майборода Ю. Н.* Реакция пародонта опорных зубов после протезирования бюгельными протезами на фоне травматической окклюзии / Ю. Н. Майборода, Э. В. Урясьева // *Кубанский научн. мед. вестник*. – 2011. – № 3 (126). – С. 100–105.
16. *Москвина Т. С.* Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы // *Стоматология*. – 2001. – № 1. – С. 47–50.
17. *Оганян А. В.* Морфологические изменения в зубочелюстной системе при экспериментальном гипотериозе и защитное действие антиоксиданта «мексидол» // *Новое в теории и практике стоматологии: Сб. научн. работ СтГМА*. – Ставрополь, 2010. – С. 101–103.
18. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И. А. Омаров, С. Б. Болевич, Т. Н. Саватеева–Любимова, Е. В. Силина, К. В. Сивак // *Стоматология*. – 2011. – № 1. – С. 10–17.
19. *Петрович Ю. А.* Применение мексидола в лечении болезней пародонта / Ю. А. Петрович, Т. В. Сухова, Т. И. Лемецкая, Э. М. Кузьмина // *Стоматол. сегодня*. – 2005. – № 6. – С. 78.
20. *Просвинова Е. П.* Эффективность применения антиоксидантного препарата «мексидол» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / Е. П. Просвинова, Л. А. Дмитриева, В. В. Яснецов // *Dental. forum*. – 2005. – № 1. – С. 17–23.
21. Роль свободнорадикальных реакций в изменениях состояния тканей пародонта и протезного ложа / Г. А. Погосян, М. Ю. Тунян, Б. К. Лалаян, К. В. Лалаян, А. Е. Закарян // *Стоматология*. – 2008. – № 6. – С. 72–74.
22. *Симакова Т. Г.* Применение антиоксидантов в лечении заболеваний пародонта (обзор) / Т. Г. Симакова, М. М. Пожарицкая // *Институт стоматологии*. – 2007. – № 1. – С. 105–109.
23. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии*. – М., 1977. – С. 66–68.
24. *Хышиктуев Б. С.* Влияние димефосфона на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны и десневой жидкости у пожилых больных с пародонтитом / Б. С. Хышиктуев, В. Ф. Островская // *Рос. стоматол. журн.* – 2008. – № 4. – С. 17–21.
25. *Шнейдер О. Л.* Цитохимические показатели при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом / У Л. Шнейдер, С. Ю. Медведева, Т. П. Киселева // *Институт стоматологии*. – 2008. – № 3. – С. 78–79.
26. *Шумский А. В.* Антиоксидантная терапия мексидолом в комплексном лечении кандидоза полости рта / А. В. Шумский, В. А. Железняк // *Пародонтология*. – 2008. – № 2. – С. 26–29.
27. *Chaudhary S.* Psychosocial stressors in oral lichen planus // *Aust. dent. j.* – 2004. – № 3. – P. 192–195.
28. *Ivanovski K.* Psychological profile in oral lichen planus / K. Ivanovski, M. Nakova, G. Warburton et al. // *J. clin. periodontal*. – 2005. – № 10. – P. 1034–1040.
29. *Leroy R.* Methodological issues epidemiological studies of periodontitis – how can it be improved? / R. Leroy, K. A. Eaton, A. Savage // *BMC oral. health*. – 2010. – № 10. – P. 8.
30. *Marino F.* Thyroid hormone regulation of cell mineration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy // *Lafe sei*. – 2006. – Vol. 10. № 10. – P. 1071–1077.
31. *Nagler R. M.* Antioxidant probile of human saliva and its biological significance / R. M. Nagler, A. Z. Reznik // *Harefuah*. – 2001. – Vol. 140. № 1. – P. 12–15.

Поступила 28.05.2014