

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, О.І. Дронов<sup>2</sup>, 1, Р.С. Теслюк<sup>1</sup>

## Зміни стану імунітету в пацієнток із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періодах

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):36-40; doi 10.15574/PP.2018.74.36

**Мета** — вивчити особливості змін імунного статусу пацієнток із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періоді для оцінки травматичності оперативних втручань.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь 97 пацієнток, яким надавали хірургічну допомогу у відділенні оперативної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Їх розподілено на дві групи: першу — 70 пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією; другу — 27 жінок із симультанною патологією. До дослідження також залучено 26 пацієнток (3-тя група) з ізольованою хірургічною патологією, яким надавали хірургічну допомогу в хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 10 м. Києва. Дослідження проведено протягом 10 місяців 2017 р.

Показники імунного гомеостазу в перед- та післяопераційному періоді вивчено у 27 жінок із симультанними операціями, у 31 жінки, прооперованої з приводу гінекологічної патології, та у 26 жінок — із приводу хірургічної патології.

Концентрацію інтерлейкіну-6 визначено за допомогою імунного аналізатора Access 2 Beckman Coulter, а концентрацію С-реактивного протеїну — за допомогою імунного аналізатора Beckman Coulter AU 480.

**Результати.** Встановлено, що незалежно від збільшення об'єму операції при симультанній патології відносно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології ступінь травматизації тканин чи операційна травма порівняно однакові, що підтверджує поступове зниження концентрації інтерлейкіну-6 до майже референтних значень.

**Висновки.** Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є інтерлейкін-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми. Своєю чергою, С-реактивний протеїн опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження при моніторингу в післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** імунний стан, до та післяопераційний періоди, симультанна, гінекологічна та хірургічна патологія, операційна травма.

### Immunity changes in patients with gynaecological, surgical and simultaneous pathology in pre- and postoperative periods

V.L. Dronova<sup>1</sup>, O.I. Dronov<sup>2</sup>, 1, R.S. Teslyuk<sup>1</sup><sup>1</sup>SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective:** to study the features of changes of the immune status of patients with gynaecological, surgical and simultaneous pathology in the pre- and postoperative periods for injury evaluation of surgical interventions.

**Material and methods.** The study involved 97 patients who provided surgical service in the Department of Operative Gynaecology of SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine». They were divided into two groups: group I comprised 70 patients with isolated gynaecological pathology, in group II included 27 women with simultaneous pathology. In the study 26 patients (group III) were also enrolled with isolated surgical pathology, who were provided a surgical care in the Surgical Department of Municipal Clinical Hospital No. 10 in Kyiv. The study was conducted within 10 months of 2017. The parameters of immune homeostasis in the pre- and postoperative periods were studied in 27 women with simultaneous operations, in 31 women operated for gynecological pathology, and in 26 women - for surgical pathology.

Interleukin-6 was determined using Access 2 Beckman Counter's immune analyser, and C-reactive protein was measured with the Beckman Counter AU 480 immune analyser.

**Results.** It was established that irrespective of the increasing extent of operation for simultaneous pathology as compared with isolated surgical interventions for gynaecological and surgical pathology, the degree of tissue injury or operational trauma is relatively the same, confirming the gradual reduction the concentration of interleukin-6 to almost reference values.

**Conclusions.** The most informative indicator of the severity of surgical aggression is interleukin-6. It proportionally reflects the degree and dynamics of operational trauma. In turn, C-reactive protein indirectly reacts to injury and can be used as an additional indicator in monitoring in the postoperative period.

**Key words:** immunity status, pre- and postoperative periods, simultaneous, gynaecological and surgical pathology, operational trauma.

### Изменения состояния иммунитета у пациенток с гинекологической, хирургической и симультанной патологией в пред- и послеоперационном периодах

В.Л. Дронова, А.И. Дронов, Р.С. Теслюк

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель** — изучить особенности изменений иммунного статуса пациенток с гинекологической, хирургической и симультанной патологией в пред- и послеоперационном периодах.

**Пациенты и методы.** В исследовании взяли участие 97 пациенток, которым оказывали хирургическую помощь в отделении оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Их распределили на две группы: первую — 70 пациенток с изолированной гинекологической патологией; вторую — 27 женщин с симультанной патологией. В исследование также включены 26 пациенток (3-я группа) с изолированной хирургической патологией, которым оказывали хирургическую помощь в хирургическом отделении городской клинической больницы № 10 г. Киева. Исследование проведено в течение 10 месяцев 2017 г.

Показатели иммунного гомеостазу в пред- и послеоперационном периоде изучены у 27 женщин с симультантными операциями, у 31 женщины, прооперированной по поводу гинекологической патологии, и у 26 женщин — по поводу хирургической патологии.

Концентрация интерлейкина-6 определена с помощью иммунного анализатора Access 2 Beckman Coulter, а концентрацию С-реактивного протеина — с помощью иммунного анализатора Beckman Coulter AU 480.

**Результаты.** Установлено, что независимо от увеличения объема операции при симультанной патологии по отношению к изолированным оперативным вмешательствам при гинекологической и хирургической патологии степень травматизации тканей или операционная травма сопоставимо одинаковы, что подтверждает постепенное снижение концентрации интерлейкина-6 до почти референтных значений.

**Выводы.** Наиболее информативным показателем степени тяжести хирургической агрессии является интерлейкин-6. Он пропорционально отображает степень и динамику хирургической травмы. В свою очередь, С-реактивный протеин опосредствовано реагирует на травму и может быть использован в качестве дополнительного исследования при мониторинге в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** состояние иммунитета, до- и послеоперационный периоды, симультанная, гинекологическая и хирургическая патология, операционная травма.

## Вступ

Встановлено, що практично під час усіх хірургічних операцій страждають основні компоненти імунної системи. Це супроводжується розвитком імунодефіциту, головним проявом якого є інфекційні післяопераційні ускладнення [1, 7, 8].

Важливий показник, що характеризує вираженість запальної реакції після перенесеного оперативного втручання, є цитокіновий спектр плазми крові. На сьогодні існує близько 50 різних їх біологічних функцій, мішенями яких слугують клітини практично всіх органів і тканин. Такий широкий спектр біологічної активності обумовлений медіатором розвитку місцевої запальної реакції та острофазової відповіді на рівні організму [3, 4].

У цілому, хірургічне втручання чинить складний і багатогранний вплив на імунну систему — як активаційний, так і супресорний. Операція може діяти по-різному на функціонуючі імунорегуляторні клітини: активація функції ТН<sub>2</sub>-клітин веде до розвитку хірургічних інфекцій; активація функції ТН<sub>1</sub>-клітин спричиняє септичний шок. Тому комплекс змін в імунній системі під впливом операції можна коротко охарактеризувати як дерегуляція імунітету. Будь-яка хірургічна операція є складним і багатокомпонентним травматичним впливом на організм людини, особливо коли планується оперативне втручання на двох чи більше органах, в яких діагностовано патологічний процес. Тому, природно, виникає питання, чи впливає збільшення об'єму операції при симультанній патології відносно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології на ступінь травматизації тканин, чи операційна травма порівняно однакова.

Хірургічна травма стимулює синтез цитокінів у ранньому післяопераційному періоді, зумовлюючи розвиток синдрому системної запальної відповіді, а іноді — синдрому поліорганної недостатності. Ці зміни можна контролювати шляхом вимірювання активності або концентрації імунокомпетентних клітин

(медіаторів запалення) в сироватці. Особливу увагу приділяють цитокінам, які є маркерами тяжкості хірургічної травми. Ушкоджувальний фактор, у даному випадку операція, впливає на моноцити і макрофаги, які викликають адгезію та агрегацію нейтрофілів, дегрануляцію, виділення вільних радикалів і протеаз, синтез цитокінів: прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF $\alpha$ ) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів, активацію та агрегацію тромбоцитів, що в результаті ушкоджує епітелій [2, 5, 9, 12].

За деякими даними [4], ІЛ-2 не відображає ступеня операційної травми та не може бути використаний для оцінки такої характеристики.

Стосовно дослідження ІЛ-1 у ході оперативного втручання доведено, що в плазмі крові вміст зазначеного цитокіну збільшується, причому при лапаротомних втручаннях це відбувається з моменту оперативного доступу, а при лапароскопічних — тільки через 6–12 год після перенесеної операції. Характер доступу більш суттєво впливає на плазмову концентрацію ІЛ-1 у 1-шу післяопераційну добу, ніж обсяг та об'єм оперативного втручання [3].

З'ясовано післяопераційну стресову реакцію при ізольованих оперативних втручаннях деяких запальних маркерів, зокрема, прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8). Концентрації ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові стабільні без значного підвищення в післяопераційному періоді. Рівень ІЛ-6 зростає через 12 год після операції, а максимум досягається через 24 год. Концентрація ІЛ-8 у сироватці крові після ізольованих хірургічних втручань підвищується до 520 $\pm$ 200 нг/л через 36–48 год [10, 11].

Зазначено, що С-реактивний протеїн (СРП) — острофазовий показник запалення. Продукцію СРП стимулюють ІЛ-6 і запальні цитокіни. Концентрація СРП досягає максимуму на 2-гу добу після ізольованих хірургічних втручань. СРП опосередковано реагує на операційну травму [4, 6].

З аналізу літератури встановлено особливості змін концентрації прозапальних цитокінів під час ізольованих оперативних втручань. З огляду на поодинокі наукові роботи, які

Таблиця 1

Зміна концентрації ІЛ-6 у сироватці крові жінок (пг/мл)

Група	n	Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові жінок		
		до операції	після операції	
			1-ша доба	3-тя доба
1-ша (гінекологічна патологія)	31	2,9±0,2	(14,79±0,7)*	(6,4±0,2) */**
2-га (симультанна патологія)	27	2,4±0,1	(37,2±1,3)*/**	(8,9±0,3) */**
3-тя (хірургічна патологія)	26	2,7±0,1	(14,31±0,6)*/#	(5,2±0,2) */**/***

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників передопераційного періоду ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після гінекологічної операції ( $p < 0,05$ ); # – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після симультанної операції ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – різниця достовірна порівняно з показником у 1-шу добу після операції ( $p < 0,05$ ).

характеризують післяопераційну стресову реакцію деяких запальних маркерів при симультанній патології, актуальними вважаємо подальші дослідження цієї проблеми.

**Мета** дослідження – вивчити особливості змін імунного статусу пацієнток із гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією в перед- та післяопераційному періоді для оцінки травматичності оперативних втручань.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 97 пацієнток, яким надавали хірургічну допомогу у відділенні оперативної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Їх розподілено на дві групи: 1-шу групу становили 70 пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією; 2-гу – 27 жінок із симультанною патологією. До дослідження також залучено 26 пацієнток (3-тя група) з ізольованою хірургічною патологією, яким надавали хірургічну допомогу в хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 10 м. Києва. Дослідження проведено протягом 10 місяців 2017 р. на базі зазначених відділень. Критерії відбору пацієнток для залучення до дослідження: добровільна згода пацієнток на участь у психологічному дослідженні. Загальний обсяг обстеження визначено формою захворювання та завданням дослідження.

Показники імунного гомеостазу в перед- та післяопераційному періоді вивчено у 27 жінок із симультанними операціями, у 31 жінки, прооперованої з приводу гінекологічної патології, та у 26 жінок – із приводу хірургічної патології.

Концентрацію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) визначено за допомогою імунного аналізатора Access 2 Beckman Coulter, а концентрацію СРП – за допомогою імунного аналізатора Beckman Coulter AU 480. Обстеження жінок проведено безпосередньо перед операцією, на 1-шу і 3-тю добу після операції. Усього проведено 252 імунологічні дослідження (ІЛ-6), 420 (СРП).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження цитокінового спектра сироватки крові жінок у перед- та післяопераційному періоді виявлено суттєві зміни середніх показників концентрації ІЛ-6 (табл. 1).

Слід зазначити, що в дослідження не увійшли жінки, які отримували замісну гормональну терапію, імуноотропні препарати, а також пацієнтки з онкопатологією, гіпотиреозом, цитоподібної залози, аутоімунними, ревматичними та інфекційними захворюваннями, патологією шлунково-кишкового тракту в анамнезі.

Виявлено, що концентрація ІЛ-6 у сироватці крові хворих всіх груп до оперативного втручання була істотно зниженою ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником у практично здорових осіб (норма – 25–38 пг/мл), особливо в пацієнток із симультанною патологією, що можна пояснити їх віковими особливостями.

У пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією концентрація ІЛ-6 у сироватці крові на 1-шу добу після оперативного втручання підвищилася майже у 5 разів ( $14,79 \pm 0,7$  пг/мл) порівняно з показником до операції і вже на наступну добу – поступово знизилася.

У 2-й групі (жінки із симультанною патологією) рівень ІЛ-6 у сироватці крові на 1-шу добу після оперативного втручання значно зріс (у 14,8 раза) порівняно з показником до операції і становив  $37,2 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), однак на наступну добу концентрація вищезазначеного цитокіну знизилася до рівня, у 4 рази вищого за вихідний ( $p < 0,05$ ).

Динаміка змін вмісту ІЛ-6 у крові жінок із хірургічною патологією на 1-шу добу після операції була такою самою, як і при гінекологічній патології, і не характеризувалася норма-

Таблиця 2

## Зміна концентрації С-реактивного протеїну в сироватці крові жінок (пг/мл)

Група жінок	n	Концентрація СРП у сироватці крові жінок				
		до операції	після операції			
			1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-та доба
1-ша (гінекологічні операції)	31	2,7±0,1	(12,1±0,6)*	(22,3±0,9)*	(17,5±0,5)*	(7,8±0,2)*/**
2-га (симультанні операції)	27	2,4±0,1	(19,5±0,7)*/**	(29,4±0,8)*/**	(21,1±0,7)*/**	(8,1±0,3)*/**
3-тя (хірургічні операції)	26	2,5±0,1	(7,7±0,3)*/**/#	(18,2±0,6)*/**/#	(13,3±0,5)*/**/#	(6,4±0,3)*/**/#

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників передопераційного періоду ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після гінекологічної операції ( $p < 0,05$ ); # – різниця достовірна порівняно з показником у відповідний термін після симультанної операції ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – різниця достовірна порівняно з показником у 1-шу добу після операції ( $p < 0,05$ ).

лізацією істотно зниженого до операції показника.

На 3-тю добу концентрація ІЛ-6 продовжувала знижуватися у всіх групах, показники цього цитокіну можна було порівняти до доопераційних.

Таким чином, з високою вірогідністю можна стверджувати, що незалежно від збільшеного об'єму операції при симультанній патології відносно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології ступінь травматизації тканин чи операційна травма порівняно однакові, що підтверджує поступове зниження концентрації цитокіну до майже референтних норм. Проведення симультанних операцій сприяє позитивній індукції імунної відповіді за умов істотного гальмування імунореактивності. При цьому відбувається швидша реабілітація пацієнтів у післяопераційному періоді.

За даними таблиці 2, концентрація СРП у крові хворих усіх груп до оперативного втручання відповідала нормативним значенням.

Оперативне втручання при гінекологічній патології на 1-шу добу призвело до підвищення вмісту СРП майже у 4,4 раза, на 2-гу добу – у 8,3 раза, на 3-тю добу – в 6,5 раза, а на 4-ту добу – майже у 3 рази порівняно з нормативними показниками.

При симультанній патології вміст СРП на 1-шу добу після оперативного втручання зріс порівняно з показником до операції і становив  $19,5 \pm 0,7$  пг/мл (підвищення – у 8,1 раза) ( $p < 0,05$ ), на 2-гу добу він перевищив вихідні показники у 12,3 раза, на 3-тю добу знизився до рівня, у 8,8 раза вищого за вихідний, а на 4-ту добу – до рівня, у 3,4 раза вищого за нормативний ( $p < 0,05$ ).

Динаміка змін концентрації СРП у крові при хірургічних втручаннях в усі терміни спостереження після операції була нижчою

за рівнем зростання СРП відносно інших двох груп дослідження, однак тенденція змін зберігалася: зростання на 2-гу добу після операції, а далі – зниження майже до вихідних показників.

Підвищення концентрації СРП у післяопераційному періоді слідувало відтерміновано на одну добу за підвищенням концентрації ІЛ-6 у всіх групах дослідження. Це можна пояснити тим, що відтермінована відповідь СРП є наслідком активації та стимуляції його синтезу ІЛ-6, що підтверджено даними наукової літератури.

Таким чином, найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є ІЛ-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

Своєю чергою, СРП опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження при моніторингу в післяопераційному періоді. Швидке і достовірне зниження концентрації ІЛ-6, починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду, найбільш об'єктивно відображає перебіг репаративних процесів, корелюючи з термінами реабілітації хворих у всіх групах.

## Висновки

У жінок із симультанною патологією рівень ІЛ-6 у сироватці крові на 1-шу добу після оперативного втручання значно зріс (у 14,8 раза) порівняно з показником до операції і становив  $37,2 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), однак на наступну добу концентрація вищезазначеного цитокіну знизилася до рівня, у 4 рази вищого за вихідний ( $p < 0,05$ ). На 3-тю добу концентрація ІЛ-6 продовжувала знижуватися у всіх групах, показники цього цитокіну можна було порівняти до доопераційних.

Визначено, що незалежно від збільшення об'єму операції при симультанній патології від-

носно ізольованих оперативних втручань при гінекологічній та хірургічній патології ступінь травматизації тканин чи операційна травма порівняно однакові, що підтверджує поступове зниження концентрації цитокіну до майже референтних значень.

Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є IL-6. Він

пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

Своєю чергою, СРП опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження при моніторингу в післяопераційному періоді.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. (2007). Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 4.
2. Завгородний АА. (2017). Цитокиновый ответ после радикальных операций по поводу опухолей кишечника. ScienceRise: Medical Science. 5 (13): 10—14.
3. Иванов ВВ. (2011). Интерлейкиновый статус при оперативном лечении пациентов с ожирением с использованием различных видов доступа. Российский научный журнал. 23: 290—297.
4. Луцевич ОЭ, Гордеев СА, Запорожцев ДА, Прохоров ЮА, Винницкий ЛИ. (2005). Оценка травматичности симультанных лапароскопических вмешательств. Эндоскопическая хирургия. 2: 25—29.
5. Минаев СВ. (2004). Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости. Цитокины и воспаление. 3; 2: 41—46.
6. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. (2011). Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 4: 64—72.
7. Смирнова ЛМ, Гомоляков ИВ. (2010). Цитометрия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови как критерий оценки операционного стресса. Клінічна хірургія. 2 (803): 21—25.
8. Хаитов РМ, Пинегии БВ. (1998). Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах. Анналы хирургической гепатологии. 3; 2: 100—110.
9. Шиганова АМ, Выжигина МА, Бунятян КА, Инвиева ЕВ, Винницкий ЛИ, Балаян ОВ, Головкин АС. (2013). Роль иммунного мониторинга при обширных резекциях печени с позиций особенностей операционной травмы и уровня анестезиологической защиты. Анестезиология и реаниматология. 2: 30—34.
10. Balen E, Herrera J, Miranda C et al. (2005). The role of laparoscopy in emergency abdominal surgery. An. S ist. S anit. N avar. 28: 81—92.
11. Chachkhiani I, Gurlich R, Maruna P et al. (2005). The Postoperative Stress Response and Its Reflection in Cytokine Network and Leptin levels. P hysiol. Res. 54: 279—285.
12. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al. (2011). Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications. Journal of Intensive Care Medicine. 26 (2): 273—287.

## Сведения об авторах:

**Дронова Виктория Леонидовна** — д.мед.н., проф., руководитель отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

**Дронов Алексей Иванович** — д.мед.н., проф., зав. каф. общей хирургии №1 НМУ имени А.А.Богомольца; гл.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

**Теслюк Роман Святославович** — к.мед.н., ст.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

Статья поступила в редакцию 15.01.2018 г.