

РІВЕНЬ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

РІВЕНЬ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ – У статті досліджено рівень ендогенної інтоксикації за допомогою розрахункових методів та встановлено рівень кишкового дисбіозу за допомогою бактеріологічного обстеження калу у хворих на рак молочної залози під час проведення хіміотерапії. У пацієнтів із раком молочної залози виявлено наявність інтоксикаційного синдрому та встановлено залежність ступеня його вираження від стадії пухлинного процесу. В переважній більшості хворих на рак молочної залози (97,1 %) після хіміотерапії виникають глибокі дисбіотичні порушення мікрофлори товстої кишки.

УРОВЕНЬ ИНТОКСИКАЦИИ И ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ – В статье исследован уровень эндогенной интоксикации с помощью расчетных методов и установлен уровень кишечного дисбиоза с помощью бактериологического обследования кала у больных раком молочной железы при проведении химиотерапии. У пациентов с раком молочной железы выявлено наличие интоксикационного синдрома и установлена зависимость степени его выраженности от стадии опухолевого процесса. У подавляющего большинства больных раком молочной железы (97,1 %) после химиотерапии возникают глубокие дисбиотические нарушения микрофлоры толстой кишки.

THE LEVEL OF INTOXICATION AND DYSBIOSIS OF THE INTESTINE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY – In the article the level of endogenous intoxication using calculation methods and set levels of intestinal dysbiosis using bacteriological examination of feces in patients with breast cancer during chemotherapy. In patients with breast cancer revealed the presence of intoxication syndrome and the dependence degree of severity of the stage of cancer. The vast majority of patients with breast cancer (97.1 %) after chemotherapy occur deep breach dysbiotic flora of the colon.

Ключові слова: рак молочної залози, хіміотерапія, інтоксикаційний синдром, дисбіоз кишечника.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, интоксикационный синдром, дисбиоз кишечника.

Key words: breast cancer, chemotherapy, intoxication syndrome, intestinal dysbiosis.

ВСТУП Проблема лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) на сьогодні залишається однією з найбільш актуальних. В Україні РМЗ займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності (19,9 %) й смертності (20,7 %) серед жіночого населення. Щороку реєструють підвищення цих показників серед жінок у віці 30–74 років. Із числа первинних хворих на РМЗ, охоплених спеціальним лікуванням (83,4 %), лише хірургічне втручання одержують 12,2 %, а комбіновану або комплексну терапію – 69,1 % пацієнток [5]. За останні роки досягнуто певного поліпшення віддалених результатів терапії при ранніх стадіях РМЗ за рахунок застосування більш жорстких схем лікування з використанням нових цитостатичних і гормональних препаратів й методів (таксани, таргетне лікування, інтраопераційна або внутрішньотканнна променева терапія (ПТ) та ін.) [2].

В останні роки підходи до лікування РМЗ суттєво змінилися. Ці зміни торкнулися переважно ранньої діагнос-

тики РМЗ та більш широкого використання хіміотерапії. За даними багатьох дослідників, використання хіміотерапії в схемі лікування хворих на РМЗ достовірно знижує показники рецидиву захворювання на 23,8 %, а смертності на – 15 % [5]. Як відомо, хіміотерапія при поширених стадіях РМЗ є одним з основних методів лікування, який дозволяє не тільки продовжити життя пацієнтів, але і покращити його якість. Крім того, виявилось, що використання даного методу в лікуванні ранніх, операбельних стадій РМЗ, також позитивно впливало на результати лікування. Аналіз протоколів рандомізованих клінічних досліджень показав, що ад'ювантна хіміотерапія у молодих хворих на РМЗ та у хворих постменопаузального віку знижує щорічну смертність на 25 % [6].

Необхідно відмітити, що перебіг пухлинного процесу супроводжується формуванням синдрому ендогенної інтоксикації та вторинної імунної недостатності. Ендотоксикоз є складним, багатокомпонентним процесом, який зумовлений активністю різних метаболітів, коли багато біологічно активних речовин в умовах пригнічення фізіологічних процесів детоксикацій можуть набувати властивостей ендотоксинів. Проведення в цій ситуації комплексного протипухлинного лікування сприяє подальшому наростанню синдрому ендогенної інтоксикації, пригніченню імункомпетентності організму, що у багатьох випадках ускладнює перебіг основного захворювання, а в деяких випадках, при розвитку системних та органних розладів, обмежує можливості проведення повного курсу протипухлинного лікування онкологічних хворих [2, 7].

Синдром ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих зумовлений як пухлинним процесом, так і комплексом терапевтичних впливів (використання хіміотерапії), спрямованих на руйнування вогнищ злоякісного росту. Відомо, що швидкість формування ендотоксикозу та ступінь залежать від інтенсивності деструктивних процесів та особливостей клінічного перебігу захворювання.

Токсикоз, характерний для онкологічних захворювань, має багату клінічну симптоматику. Вираження певних клінічних симптомів у кожному конкретному випадку може варіювати залежно від форми та стадії процесу, характеру та результатів лікування, наявності супутніх захворювань, ускладнень та багатьох інших обставин. Синдром ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих проявляється розладами в нервовій, ендокринній та імунних системах, широким діапазоном біохімічних змін в організмі та розладом природних механізмів детоксикації. Існуючі на сучасному етапі загальноприйняті методи діагностики токсикозу включають в себе як клінічні, так і лабораторні підходи щодо оцінки наявності та ступеня тяжкості токсемії.

На жаль, більшість методів є високозатратними і потребують наявності спеціального обладнання. Однак використання розрахункових методів можливе практично в будь-яких умовах.

Важливо зазначити, що після застосування хіміотерапії виникають виражені патологічні зсуви у всьому організмі та в мікроекологічній системі травного тракту зокрема. Відбувається пригнічення нормальної мікрофлори слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та масивний розвиток умовно-патогенних бактерій.

Під впливом широкого та довготривалого застосування хіміопрепаратів, які являються фактором біологічної змінності мікроорганізмів, а також під впливом дії продуктів метаболізму макроорганізму різко посилюються процеси змінності різних біологічних середовищ вегетуючих бактерійних популяцій: змінюється їх кількісний склад, порушуються еволюційно складені взаємовідношення між нормальною мікрофлорою та макроорганізмом, порушуються внутрішньомікробні біоценози, виникають дисбактеріози, пошкоджуються різноманітні фізіологічні функції самої мікробної клітини [1].

Отже, в сучасній літературі розрізняють два види дисбіозу – тонкокишковий та товстокишковий, їх також можна розглядати як один загальний синдром – дисбіоз кишечника.

Мікрофлора кишечника поділяється на: *облігатну* – неспорутовувальні анаероби (біфідо- і лактобактерії, бактероїди), що постійно входять у склад нормальної мікрофлори. Питома вага біфідобактерій та бактероїдів складає до 98 % мікрофлори кишечника; *факультативну* – анаеробні бактерії (кишкова паличка, стрептокок та ін.), які часто зустрічаються у здорових людей, але є умовно-патогенними. Питома вага складає близько 1–4 %; *транзиторну* (залишкову, випадкову, алохтонну) – мікроби, які зустрічаються в кишечнику спорадично (стафілококи, протей, клостридії, дріжджоподібні гриби, клебсієли та ін.), питома вага яких складає 0,01–0,001 % [3].

Деякі автори пропонують розрізнити в мікробіоценозі товстої кишки: *цукрополітичні бактерії* (біфідо- та лактобактерії, ентерококи), безумовно корисні для людини; *протеолітичні бактерії* (бактероїди, протей, клостридії, деякі штами кишкової палички), які в деяких випадках можуть стати шкідливими для здоров'я людини [4]. Кишкова мікрофлора, на думку ряду дослідників, є своєрідним "органом", що виконує такі важливі функції, як:

- детоксикаційна (інактивація ентерокинази, лужної фосфатази);
- колонізаційна резистентність організму (активація імунної системи, міжмкробний антагонізм);
- ферментативна (гідроліз продуктів метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів);
- синтетична (синтез вітамінів, гормонів та інших біологічно активних речовин);
- травна (підвищення фізіологічної активності травного тракту);
- антианемічна, антирахітична (покращення всмоктування заліза, кальцію, вітаміну D);
- імуномодулювальна (регуляція функцій гуморального і клітинного імунітету, стимуляція синтезу імуноглобулінів, α - інтерферону, IL-2);
- антихолестеринемічна (декон'югація солей жовчних кислот, асиміляція та преципітація холестерину);
- антимутагенна та антиканцерогенна [5].

Зниження детоксикаційної функції мікрофлори ШКТ веде до того, що кров із токсинами із кишечника надходить через воротну вену в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи, призводячи до метаболічних та структурних пошкоджень гепатоцитів. Мікрофлора ШКТ, як "екстракорпоральний орган" детоксикації, подібно до печінки, охороняє організм від токсичних впливів продуктів метаболізму.

На сьогодні у вітчизняній та зарубіжній літературі ми не знайшли дослідження з приводу значення дисбіозу кишечника у хворих на РМЗ в умовах застосування хіміотерапевтичних препаратів. Необхідно зазначити, що проблема зниження пухлинної інтоксикації та корекції кишкового дисбіозу з метою проведення повноцінних курсів хіміотерапії та поліпшення якості життя пацієнтів з онкопатологією є однією з актуальних проблем клінічної онкології сьогодення.

Метою дослідження було вивчити рівень ендогенної інтоксикації за допомогою розрахункових методів та встановити рівень кишкового дисбіозу за допомогою бактеріологічного обстеження калу у хворих на рак молочної залози під час проведення хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми проводили спостереження у 70 пацієнток із верифікованим діагнозом РМЗ, які перебували на лікуванні у Закарпатському обласному онкологічному диспансері за період з листопада 2014 до квітня 2015 року. У всіх пацієнток в комплексному лікуванні використовували хіміотерапію за схемою АС (ендоксан+доксорубіцин). За стадіями патологічного процесу пацієнток поділили таким чином: Іа стадія (Т2N0M0) — 33 пацієнтки; ІІb стадія (Т2N1M0) — 17; ІІІа стадія (Т3N1M0, Т3N2M0, Т4N1M0) — 13; ІІІb стадія (Т4N1Mx) — 7 пацієнток. Тобто пацієнток з ІІ стадією було – 50, а з ІІІ стадією РМЗ – 20. У більшості випадків пухлина була у верхньому зовнішньому квадранті молочної залози. Усім обстежуваним визначали загальний аналіз крові з підрахунком формули та кількості тромбоцитів перед курсом хіміотерапії, на 7-й та 14-й день курсу. Рівень ендогенної інтоксикації визначали за допомогою індексів інтоксикації: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), гематологічного індексу інтоксикації (ГІІ), ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) та співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту (СКНСЗ).

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} - 10^{-9}) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних живильних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Взяття калу проводили в стерильний посуд, що герметично закривається (посуд надавала мікробіологічна лабораторія). Збір калу виконували дотримуючись стерильності. Пробу для дослідження брали із останньої порції фекалій. Кількість зібраного матеріалу становила 1–3 г (об'єм фекалій приблизно був подібний бобу). Аналіз на дисбіоз набирали у хворих на РМЗ на 7–10 добу після проведення хіміотерапії.

Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвою, К. С. Ладодо (1991 р.):

- 1 ступінь характеризується зниженням на 1–2 рівні кількості біфідо- та лактобактерій;
- 2 ступінь характеризується зниженням на 3–4 рівні кількості біфідо- та лактобактерій та підвищенням кількості умовно-патогенної флори – стафілококів, протей; умовно-патогенна флора може мати гемолітичні властивості;
- 3 ступінь характеризується значним зниженням кількості анаеробів (біфідо- та лактобактерій) та поступовим підвищенням кількості аеробів; умовно-патогенна флора набуває агресивних властивостей;
- 4 ступінь характеризується значними змінами співвідношень облігатних та факультативних мікроорганізмів, різким зниженням функцій кишкової флори, активацією умовно-патогенної флори.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні вікового розподілу було виявлено: пацієнток віком менше 20 років було – 1(1,4 %); 21–39 років – 23 (32,8 %), 40–59 років – 44 (63 %) та старших за 60 років – 2 (2,8 %), (табл. 1–3).

Дані нашого дослідження вказують, що у хворих з ІІ стадією раку молочної залози перед проведенням хіміотерапії наявна інтоксикація легкого ступеня. На 7 добу відмічається збільшення розрахункових показників. Зокрема, виявлено статистично достовірне значне зростання ЛІІ ($1,3 \pm 0,5$ та $2,1 \pm 0,4$, $p < 0,01$), ГІІ ($0,9 \pm 0,3$ та $1,7 \pm 0,3$, $p < 0,01$) та ЯІІ ($0,2 \pm 0,09$ та $0,4 \pm 0,07$, $p < 0,01$), що вказує на наявність інтоксикації середнього ступеня тяжкості. На 14 добу

Таблиця 1. Показники інтоксикації у хворих із II стадією раку молочної залози в динаміці

Показник	Перед ХТ (n=50),	На 7 добу (n=50),	На 14 добу (n=50),
	M±m	M±m	M±m
ЛП	1,3±0,5	2,1±0,4*	1,7±0,4
ГП	0,9±0,3	1,7±0,3*	1,4±0,3
ЯП	0,2±0,09	0,4±0,07*	0,28±0,07
ІЗЛ	2,6±0,3	3,2±0,3	2,9±0,25
СКНСЗ	13±1,4	11,8±1,7	12,7±1,3

Примітки: 1) n – кількість хворих;

2) * – відмінності між зазначеним параметром та таким при поступленні є достовірні.

Таблиця 2. Показники інтоксикації у хворих з III стадією раку молочної залози в динаміці

Показник	Перед ХТ (n=20),	На 7 добу (n=20),	На 14 добу (n=20),
	M±m	M±m	M±m
ЛП	1,9±0,4	3,5±0,7*	2,7±0,4
ГП	1,45±0,4	2,4±0,5*	1,8±0,4
ЯП	0,38±0,08	0,65±0,05*	0,48±0,05
ІЗЛ	3,1±0,4	3,5±0,4	3,3±0,3
СКНСЗ	13,7±1	10,5±1,4	12,7±1,2

Таблиця 3. Зміни мікрофлори товстої кишки у хворих на РМЗ після хіміотерапії

Показник	Норма	N=70
Біфідобактерії < 10 ⁷	10 ⁷ і вище	68 (97,1 %)
Лактобактерії < 10 ⁶	10 ⁶ і вище	53 (75,7 %)
Знижена загальна кількість E.coli	300–400 млн/г	47 (67,1 %)
Слабоферментативна E.coli	до 10%	39 (55,7 %)
Гемолітична кишкова паличка	немає	25 (35,7 %)
Умовно-патогенні ентеробактерії	немає	23 (32,9 %)
Гриби роду Candida	до 10 ³	16 (22,9 %)
Кількість патогенного стафілокока	до 10 ³	9 (12,8 %)
Кількість Proteus	до 10 ⁴	14 (20 %)

після хіміотерапії відмічається тенденція до зменшення рівня інтоксикації. Зміни індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) та співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту (СКНСЗ) є менш показовими у цих хворих.

Виявлено, що у хворих з III стадією раку молочної залози перед проведенням хіміотерапії всі розрахункові показники вказують на наявність середнього ступеня інтоксикації. На 7 добу відмічається збільшення цих показників. Зокрема, виявлено статистично достовірне значне зростання ЛП (1,9±0,4 та 3,5±0,7 відповідно, p<0,01), ГП (1,45±0,4 та 2,4±0,5 p<0,01) та ЯП (0,38±0,08 та 0,65±0,05, p<0,01), що вказує на зростання інтоксикації до тяжкого ступеня. На 14 добу після хіміотерапії відмічається тенденція до зменшення рівня інтоксикації. Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) та співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту (СКНСЗ) змінювалися не суттєво у цих хворих. Наявність інтоксикації перед проведенням хіміотерапії та її суттєве збільшення на 7 добу вказує на доцільність використання різних дезінтоксикаційних методик у даної групи пацієнтів.

Приведені нами бактеріологічні дослідження калу 70 хворих на РМЗ після хіміотерапії виявили значні зміни в складі мікрофлори кишечника у 97,1 % обстежених пацієнтів. Виявлено стійкі патологічні зсуви мікроекології товстої кишки у хворих на рак молочної залози після проведеної хіміотерапії, що характеризувалося зміною загальної кількості типових кишкових паличок, появою гемолітичних кишкових паличок, дефіцитом основних представників мікробного пейзажу – біфідобактерій та

лактобактерій, збільшенням кількості гнилісних та грибових бактерій.

Результати клінічних спостережень та бактеріологічних досліджень показали, що дисбіоз товстої кишки виявили у 97,1 % хворих на РМЗ після хіміотерапії. Патологічні зсуви у складі облигатної мікрофлори, що характеризувалося дефіцитом або повним зникненням біфідобактерій та лактобактерій, ми спостерігали у 68 (97,1 %) та 53 (75,7 %) хворих. Зміни в складі представників коліфлори з дисбалансом, в кількісному та якісному відношенні була у 47 (67,1 %) хворих, при цьому з проявами агресії – гемоліз еритроцитів констатовано у 25 (35,7 %) пацієнтів. Умовно-патогенну кишкову флору виявили у 23 (32,9 %) хворих.

Поява в мікробному складі більше допустимої норми роду Proteus спостерігалось у 14 (20 %) хворих та грибів роду Candida у 16 (22,9 %) хворих, поява золотистого стафілокока – у 9 (12,8 %) хворих. У більшості хворих – 44 (62,8 %) на рак молочної залози після хіміотерапії констатовано асоціативний дисбіоз кишечника, зумовлений мікробною асоціацією з 2–3 представників умовно-патогенної флори.

Таким чином, у більшості пацієнок із раком молочної залози на 7–10 добу після проведеної хіміотерапії виявлено стійкі патологічні зсуви мікроекології товстої кишки, що характеризувалося зміною загальної кількості типових кишкових паличок, появою гемолітичних кишкових паличок, дефіцитом основних представників мікробного пейзажу – біфідобактерій та лактобактерій, збільшенням

кількості гнилісних та грибкових бактерій. Формування дисбіозу товстої кишки у хворих на рак молочної залози після застосування хіміопрепаратів можна пояснити зривом адаптаційних, захисних, компенсаторних механізмів, коли в умовах застосування хіміопрепаратів макроорганізм не встигає виробляти ефективні захисні механізми від токсичних субстратів, у результаті чого виникають дисбіотичні порушення кишечника різного ступеня тяжкості.

Порушення видового стану нормальної мікрофлори за участю грибів *Candida* є характерним при дисбіозі кишечника у хворих на рак молочної залози після курсу хіміотерапії, що підтверджується високим відсотком їх присутності в наших спостереженнях (22,9 %). Цей факт пояснюється тим, що в результаті полівалентної хіміотерапії виникає пригнічення життєдіяльності багатьох видів мікробів. У таких пацієнтів часто відмічається пригнічення всіх показників імунітету. Як відомо, існує тісний зв'язок між станом імунітету та кандидозом. Кандидоз може бути як наслідком, так і причиною імунної недостатності, що сприяє генералізації кандидозної інфекції. Таким чином, наведені вище дані дають підставу стверджувати, що застосування імунокоректорів, так як і антифунгіальних засобів, є обов'язковим в корекції дисбіотичних порушень у даної категорії пацієнтів. У структурі кишкового дисбіозу в наших хворих певне місце займають дисбіотичні порушення, зумовлені бактеріями роду *Proteus*. Дисбактеріоз товстої кишки, зумовлений бактеріями роду *Proteus*, виявлений у 20 % хворих.

ВИСНОВКИ 1. У пацієнтів із раком молочної залози виявлено наявність інтоксикаційного синдрому та встановлено залежність ступеня його вираження від стадії пухлинного процесу.

2. У пацієнок із РМЗ II стадії виявлено інтоксикацію легкого ступеня з її достовірним збільшенням до середнього ступеня тяжкості на 7 добу після проведення хіміотерапії (ЛІІ (1,3±0,5 та 2,1±0,4, $p<0,01$), ГІІ (0,9±0,3 та 1,7±0,3, $p<0,01$) та ЯІІ (0,2±0,09 та 0,4±0,07, $p<0,01$).

3. У пацієнок із РМЗ III стадії виявлено інтоксикацію середнього ступеня тяжкості з її достовірним збільшенням до важкого ступеня на 7 добу після проведення хіміотера-

пії ЛІІ (1,9±0,4 та 3,5±0,7, $p<0,01$), ГІІ (1,45±0,4 та 2,4±0,5, $p<0,01$) та ЯІІ (0,38±0,08 та 0,65±0,05, $p<0,01$).

4. У хворих на РМЗ після хіміотерапії виникають глибокі дисбіотичні порушення мікрофлори товстої кишки в абсолютної більшості хворих (97,1 %).

5. Провідне значення у формуванні дисбіозу товстої кишки має дефіцит біфідофлори, на фоні якого виникають умови для заселення умовно-патогенних мікроорганізмів та реалізації їх патогенних якостей.

6. Дефіцит біфідобактерій виступає в ролі патогенетичної ланки, а умовно-патогенна флора в якості етіологічного фактора, так як від рівня біфідофлори залежить стан колонізаційної резистентності, який і забезпечує запобігання заселення організму чужорідними мікроорганізмами та розглядається як фактор неспецифічного захисту.

7. Констатований тісний зв'язок рівня інтоксикації з вираженням бактерійних зсувів у складі нормальної кишкової флори.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барановский А. Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина. – СПб., 2000. – 309 с.
2. Иванова Ф. Г. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы / Ф. Г. Иванова, Т. Н. Николаева, В. А. Горбунова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 54–57.
3. Крамарев С. А. Защитные функции микрофлоры кишечника / С. А. Крамарев, О. В. Выговская, Д. С. Янковский // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 251. – С. 62–67.
4. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника / В. Н. Красноголовец. – М.: Москва, 1990. – 206 с.
5. Побудова математичної моделі для оптимізації програми скринінгу раку грудної залози / А. В. Русин, В. І. Русин, О. М. Одошевська, О. Т. Девіняк // Український Журнал Хірургії. – 2014. – № 2 (25). – С. 53–57.
6. Рак в Україні, 2008–2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – К., 2010. – С. 50–51.
7. Henderson J. Breast cancer / J. Henderson, I. Craig // Cancer. – 2004. – Vol.74, No. 1. – P. 401–409.

Отримано 06.05.16