

ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ В ПРОЦЕСІ ТЕРАПІЇ

Вищий державний навчальний звіт України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми «Депресії при основних формах психічної та сомато-неврологічної патології», № державної реєстрації 0106U004079.

Вступ. Сучасні наукові досягнення в галузі біологічних досліджень дають все більше вірогідних доказів на користь важливої патогенетичної ролі порушень вуглеводного обміну, які виявляються при різноманітних психічних розладах, в тому числі спричинених вживанням алкоголю [5,10]. Численні дослідження дозволяють виокремити чинники, що відіграють ключову роль у розвитку алкогольного абстинентного синдрому та алкогольних психозів, серед яких важливе місце посідають ендогенна інтоксикація та клітинний енергодефіцит, метаболічною передумовою яких є порушення аеробного метаболізму глюкози [2, 12].

Прихронічній інтоксикації етанолом розвивається поширене пригнічення різних структур центральної нервової системи, що спричиняє дезорганізацію та порушення високоінтегрованих процесів, в тому числі пов'язаних з підтриманням гомеостазу, призводить до прогресування захворювання та несприятливих наслідків [4,9]. Порушення окислювальних процесів та вуглеводного обміну в тканині мозку виявляються вже на початкових стадіях алкогольної інтоксикації [3]. Процеси гліколізу та глюконеогенезу інтегруються у циклі Корі, який є гормонально залежним процесом, має в організмі важливе регуляторне значення та тривалий час підтримує компенсацію метаболізму на прихованих етапах формування інсулінової недостатності [8]. Враховуючи особливе значення обміну глюкози для діяльності мозку, викликані етанолом порушення його гомеостазу відіграють важливу патогенетичну роль в механізмах алкогольного ураження нервової системи [11].

В сучасній наркології надалі ведеться інтенсивний пошук патогенетичних механізмів формування алкогольної залежності, особлива увага приділяється вивченню співвідношення феноменологічних проявів хвороби з особливостями метаболічних процесів та їх фармакотерапії [1]. Тому удосконалення методів діагностики, лікування та реабілітації алкогольної залежності – одне із головних завдань охорони здоров'я [6].

Метою дослідження було вивчення динаміки клініко-психопатологічних проявів та показників

вуглеводного обміну у хворих з алкогольною залежністю в процесі проведення комплексної системи терапії із застосуванням препаратів метаболічної дії та психотерапії.

Об'єкт і методи дослідження. В основу роботи було покладено комплексне клініко-психопатологічне, психодіагностичне, біохімічне дослідження 200 пацієнтів з алкогольною залежністю, всі чоловіки, віком від 23 до 59 років (середній вік $35,9 \pm 2,5$ років). Нозологічна діагностика – психічні та поведінкові розлади, спричинені вживанням алкоголю (F10) – базувалася на критеріях МКХ-10 і проводилася на підставі клініко-психопатологічних, лабораторних та інструментальних методів.

Вивчення функціонального стану піруватдегідрогеназної (ПДГ) системи проводилося за допомогою стандартного піруватемічного, піруватурічного тестів та піруватдегідрогеназного тесту 120-ї хвилини. Діагностика станів гормональної регуляції вуглеводного обміну здійснювалася за критеріями Я. І. Томашевського, О. Я. Томашевської [7]. Дослідження даної поліферментної системи проводилось до початку та через 4 тижні терапії.

Для оцінки терапевтичних ефектів використовували клініко-психопатологічний метод, стандартизовану шкалу депресії Гамільтона (HAM-D) (1960), для оцінки тривожного радикалу – шкалу Ч. Д. Спілбергера-Ю. Л. Ханіна (1976). Обчислення емпіричних значень статистик і їхніх p -рівнів проводились за допомогою пакета прикладних програм Statistica 8. 0. Використовувались як параметричні (порівняння середніх, однофакторний дисперсійний аналіз), так і непараметричні (χ^2 критерій Пірсона, ANOVA Фрідмана) методи статистичних досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення. На першому етапі проведення комплексної системи терапії – етапі активної терапії – мішенню терапевтичного впливу було тамування гострих алкогольних психозів та абстинентного синдрому, що включало проведення дезінтоксикації, корекцію сомато-вегетативних та афективних порушень. Другий етап починався після усунення постінтоксикаційних та абстинентних розладів. Саме на цьому етапі важливо реалізувати такі принципи терапії, як індивідуальність, патогенетичність, континуальність та комплексність. В нашому дослідженні комплексність включала застосування лікарських

засобів, що традиційно використовуються, проведення метаболічної корекції та психотерапії.

Метаболічна корекція полягала в реактивації ключових ферментних комплексів, що дозволяє розблокувати основні шляхи вуглеводного та амінокислотного обміну та нормалізувати енергетичний статус нервових клітин. Тіоктову кислоту (еспаліпон-300) вводили внутрішньовенно крапельно по 12 мл ін'єкційного розчину на добу, що відповідає 300 мг альфа-ліпоєвої кислоти, із 250 мл фізіологічного розчину, протягом тижня, в подальшому препарат призначався в таблетках по 400-600 мг на добу. Актовегін хворі отримували в середньодобовій дозі 200–400 мг (5–10 мл) внутрішньовенно на фізіологічному розчині, щоденно або декілька разів на тиждень. Після завершення інфузійної терапії препарат призначався у формі драже в дозі 400–600 мг на добу.

З метою вивчення чутливості показників вуглеводного обміну до проведеної терапії пацієнти, за їх згодою, були рандомізовані в 3 підгрупи: основну групу 1 (ОГ1, 75 осіб, яким крім стандартної терапії, проводилася метаболічна корекція із застосуванням актовегіну та тіоктової кислоти), основну групу 2 (ОГ2, 75 осіб, яким крім стандартної терапії, проводилася метаболічна терапія та психотерапія), та групу порівняння (ГП 50 осіб, які отримували тільки базисну фармакотерапію).

Дослідження показників вуглеводного метаболізму показало, що у 2 осіб (2,66%) ОГ1 та 2 (4,0%) ГП вони відповідали стану ПДГ-нормотолерантності, урівноваженої із циклом Корі (ПДГ–10–16 мккат/л, піруват – 91–136 мкмоль/л, рівень глюкози –3,4–5,5 ммоль/л, 2-годинна α -кетонурія < 18, нічна α -кетонурія < 21); у 1 пацієнта (1,33%) ОГ1 та 1 (1,33%) ОГ2 – ПДГ-нормотолерантності, асоційованої із інсулінорезистентністю, у 1 (2,0%) особи ГП – ПДГ-гіпертолерантності, урівноваженої із циклом Корі. При аналізі показників вуглеводного обміну у 8 (10,7%) пацієнтів ОГ1, 11 (14,7%) – ОГ2 та 8 (16,0%) – ГП було виявлено зниження ПДГ активності капілярної крові на 32,9% при нормальних показниках рівня пірувату, глюкози, піруватуриї, що вказувало на стан компенсованої ПДГ-гіпотолерантності.

Застосування даних піруватемічного, піруватдегідрогеназного та піруватуричного тестів дозволило діагностувати у 8 (10,7%) пацієнтів ОГ1, 6 (8,0%) – ОГ2 та у 3 (6,0%) – ГП стан ПДГ-нормотолерантності, асоційованої із В1-вітамінною недостатністю. При нормальних значеннях ПДГ, пірувату та глюкози крові у них відмічалось підвищення вдвічі нічної та 2-годинної піруватуриї. У 15 (20,0%) осіб ОГ1, 12 (16,0%) – ОГ2, 8 (16,0%) – ГП було виявлено зниження ПДГ активності на 25,9%. При нормальних показниках рівня пірувату та глюкози крові відмічалось підвищення нічної та 2-годинної піруватуриї на 83,5%, що свідчило про стан ПДГ-гіпотолерантності із В1-вітамінною недостатністю.

У 11 (14,7%) осіб ОГ1, 13 (17,3%) – ОГ2 та 6 (12,0%) – ГП ПДГ активність була знижена на 32,6%, а рівень пірувату в крові підвищений на 24,8%, що відповідало стану компенсованого піровиноградного

діабету. У 10 (13,3%) пацієнтів ОГ1, 13 (17,3%) – ОГ2, 7 (7,8%) – ГП було виявлено зниження ПДГ активності на 46,7%, підвищення рівня пірувату на 45,5%, що свідчило про стан піровиноградного діабету, а значне підвищення рівня α -кетокислот у сечі (на 90%) – про виражену недостатність вітаміну В1. При обстеженні 11 (14,7%) пацієнтів ОГ1, 11 (14,7%) – ОГ2 та 6 (14,0%) – ГП показники вуглеводного обміну відповідали стану загальної гіпотолерантності. При цьому відмічалось зниження ПДГ активності на 49,7%, підвищення рівня пірувату на 51,5%, глюкози в крові – на 77,6%.

При обстеженні 3 (4,0%) пацієнтів ОГ1, 4 (4,3%) – ОГ2 та 4 (8,0%) – ГП було виявлено підвищення рівня ПДГ на 46%, що супроводжувалося нормо- або гіпопіруватемією та нормоглікемією, рівень α -кетокислот в сечі знаходився у межах норми. Такий стан відповідав ПДГ-гіпертолерантності, асоційованій із гіперінсулінізмом. У 6 (8,0%) осіб ОГ1, 4 (5,3%) – ОГ2 та 5 (10,0%) – ГП відмічено зниження активності ПДГ на 40%, рівня пірувату – на 14%, зменшення рівня глюкози крові на 24% при нормальних показниках α -кетокислот, що вказувало на стан контрінсулярної недостатності.

В результаті проведеного дослідження отримані дані, що свідчать про позитивний вплив препаратів метаболічної дії на ПДГ систему при недостатності її функціонування. Нормалізація показників вуглеводного обміну виявлена у хворих зі станом компенсованої ПДГ-гіпотолерантності та при компенсованому піровиноградному діабеті ($p < 0,05$). У групі хворих з діагностованим станом недостатності вітаміну В1 в рамках ПДГ-нормотолерантності та гіпотолерантності після 4 тижнів лікування відбувалася позитивна динаміка показників вуглеводного обміну з тенденцією до їх нормалізації ($p < 0,05$). Менш чутливими до дії препаратів були показники при піровиноградному діабеті із В1-вітамінною недостатністю та загальної гіпотолерантності, що свідчить про необхідність тривалого підтримуючого лікування даними препаратами. У хворих з діагностованим станом контрінсулярної недостатності після завершення терапії відбувалася незначна позитивна динаміка даних показників, які через 4 тижні терапії не досягали нормальних значень.

Динаміка показників вуглеводного обміну за статистикою Friedman ANOVA була достовірною як в ОГ1, так і в ОГ2 ($p < 0,001$). При цьому динаміка рівня пірувату в крові та нічної піруватуриї в ГП не була статистично достовірною ($\chi^2 0,17$, $p > 0,05$ та $\chi^2 3,74$, $p > 0,05$ відповідно) порівняно з ОГ1 ($\chi^2 8,77$, $p < 0,01$ та $\chi^2 29,79$, $p < 0,001$) та ОГ2 ($\chi^2 4,58$, $p < 0,05$ та $\chi^2 31,11$, $p < 0,001$). Динаміка рівня ПДГ крові була статистично достовірною в ГП ($\chi^2 44,32$, $p < 0,05$), але більш вираженою з тенденцією до нормалізації показників спостерігалася в ОГ1 та ОГ2 ($\chi^2 79,87$ та $\chi^2 84,9$ відповідно, $p < 0,001$).

На 10-12 день терапії було відмічено зменшення астеничної симптоматики та редукцію соматичних симптомів. Максимальний терапевтичний ефект – покращення настрою та нормалізація сомато-вегетативної сфери у пацієнтів ОГ1 та ОГ2 відмічався на

Таблиця
Динаміка рівня депресії та тривоги за даними клінічних шкал

Групи дослідження		HDRS	PPT за шкалою Спілберге-ра-Ханіна	POT за шкалою Спілберге-ра-Ханіна
Група порівняння, n=50	до лікування	22,7±0,49	53,4±0,8	50,9±1,7
	через 2 тижні	14,9±0,63	45,7±1,2	49,9±1,6
	через 4 тижні	12,26±0,4*	38,2±1,9*	46,2±1,9
Основна група 1, n=75	до лікування	23,9±0,45	52,7±0,9	51,4±2,3
	через 2 тижні	16,2±0,54	43,7±1,2	48,7±1,8
	через 4 тижні	9,95±0,48*	38,5±1,2*	45,8±1,3
Основна група 2, n=75	до лікування	23,4±0,52	54,1±1,1	51,8±2,4
	через 2 тижні	15,6±0,47*	43,3±1,6	47,3±1,9
	через 4 тижні	**9,11±0,43*	**32,5±1,9*	43,1±1,4*

Примітка: * – різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з оцінкою до початку терапії; ** – різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою порівняння.

18-21 день терапії, при цьому у більшості випадків (53,33%) відбувалася стабілізація афективної сфери та значне зниження патологічного потягу до алкоголю. Найбільша ефективність актовегіну та тіоктової кислоти серед досліджуваних груп спостерігалась при тривожних та астеничних станах депресивного спектру. Відмічено, що після 4 тижнів лікування в ОГ1 терапевтичний ефект був відсутній у 1 пацієнта (1,3%) з іпохондричним варіантом депресивної симптоматики, в ОГ2 – у 2 хворих (2,7%) з дисфоричними проявами, а в ГП – у 8 (16,0%). Наведені дані свідчать про те, що застосовані препарати метаболічної дії були найбільш ефективними при астеничних та афективних порушеннях депресивного спектру, що відповідає їх фармакологічному профілю дії.

В таблиці наведені дані оцінки рівня депресії з використанням клінічної шкали Гамільтона (HDRS)

та рівня реактивної (PPT) та особистісної тривожності (POT) за шкалою Спілберге-ра-Ханіна, отримані в досліджуваних групах до і після терапії. Депресія за шкалою Гамільтона перед початком медикаментозної терапії була помірно вираженою. Через 4 тижня терапії рівень депресії достовірно знижувався в усіх групах і досягав рівня легкого ступеню, при цьому в групі ОГ2 відмічалася вірогідна різниця порівняно з ГП. Рівень реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілберге-ра-Ханіна до лікування був високим, через 4 тижні терапії PPT статистично достовірно знизився в усіх групах до рівня помірно вираженої. POT в ГП та ОГ1 знизився до рівня верхньої межі помірно вираженої, але залишався високим і статистично значимої різниці не було виявлено. POT в групі ОГ2 через 4 тижні терапії знизився до рівня помірно вираженої ($p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про доцільність

проведення комплексної терапії із застосуванням препаратів метаболічної дії та психотерапії у хворих з алкогольною залежністю, оскільки це розширює терапевтичні можливості лікування даного контингенту хворих. Досліджувані препарати мають патогенетичний вплив на нормалізацію вуглеводного обміну, позитивно впливають на сомато-вегетативну сферу, сприяють редукції емоційних порушень астено-депресивного спектру, біологічній та соціальній адаптації хворих, що дозволяє створити передумови для проведення психокорекційних та реабілітаційних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Практична потреба оптимізації методів терапії та реабілітації при алкогольній залежності визначає необхідність подальшого вивчення клініко-патогенетичних механізмів формування та перебігу захворювання.

Література

1. Бохан Н. А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии / Н. А. Бохан, С. А. Иванова // Наркология. – 2010. – № 10. – С. 45-49.
2. Зверев В. В. Принципи інтенсивної терапії тяжких форм гострих алкогольних психозів / В. В. Зверев, А. П. Черемський. – Харків : Просвіта, 2004. – 68 с.
3. Зезеров Е. Г. Биохимические механизмы острого и хронического действия этанола на организм человека / Е. Г. Зезеров // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 1998. – № 2. – С. 47-55.
4. Маркозова Л. М. Когнитивные нарушения у алкогользависимых лиц с тревожно-депрессивными расстройствами / Л. М. Маркозова, Л. Н. Пайкова // Психическое здоровье. – 2009. – № 5. – С. 32-34.
5. Первомайский В. Б. К патогенезу исключительных состояний (первое сообщение) / В. Б. Первомайский, В. Р. Илейко, В. Б. Литвинов // Архив психиатрии. – 2004. – Т. 10, № 3 (38). – С. 109-116.
6. Табачников С. И. Современные подходы к лечению и профилактике алкогольной зависимости (обзор литературы) / С. И. Табачников, А. Э. Гатицкая, Е. Н. Зинченко // Архив психиатрии. – 2010. – Т. 16, № 3 (62). – С. 77-84.
7. Томашевська О. Я. Нові методологічні підходи стосовно вивчення порушень вуглеводного обміну у загальній популяції / О. Я. Томашевська // Основи діагностики, профілактики та лікування ендокринних захворювань. – Львів : НТШ, 1999. – С. 32-44.
8. Томашевська О. Я. Роль піруватдегідрогеназної системи мітохондрій та циклу Корі у механізмі регуляції вуглеводного обміну / О. Я. Томашевська // Мітохондріальний діабет. Пірвіноградний діабет. Цукровий діабет; за ред. Я. І. Томашевського. – Львів : НТШ, 2003. – С. 18-29.
9. Kunze K. Metabolic encephalopathies / K. Kunze // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1150-1159.

10. Russo V. C. The Insulin-Like Growth Factor System and its Pleiotropic Functions in Brain / V. C. Russo, M. Ricote, A. F. Valledor, C. K. Glass // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26 (7). – P. 916-943.
11. Schubert M. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases / M. Schubert, D. Gautam, K. Surjo // *PNAS.* – 2004. – Vol. 101 (9). – P. 3100-3105.
12. Zimatkin S. M. Ethanol oxidation in the living brain / S. M. Zimatkin, A. L. Buben // *Alcohol and Alcoholism.* – 2007. – Vol. 42, № 6. – С. 529.

УДК 616. 89-008. 441-08

ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ В ПРОЦЕСІ ТЕРАПІЇ

Животовська Л. В.

Резюме. У статті наведено результати вивчення ефективності комплексної системи терапії у пацієнтів з алкогольною залежністю. В результаті дослідження виявлено вплив препаратів на показники вуглеводного обміну. Отримані дані свідчать про достатньо високу ефективність вказаної терапевтичної стратегії. Досліджувані препарати мають патогенетичний вплив на нормалізацію вуглеводного обміну, позитивно впливають на сомато-вегетативну сферу, сприяють редукції емоційних порушень астено-депресивного спектру, біологічній та соціальній адаптації хворих, що дозволяє створити передумови для проведення психокорекційних та реабілітаційних заходів.

Ключові слова: алкогольна залежність, вуглеводний обмін, афективні порушення.

УДК 616. 89-008. 441-08

ДИНАМИКА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ

Животовская Л. В.

Резюме. В статье приведены результаты изучения эффективности комплексной системы терапии у пациентов с алкогольной зависимостью. В результате исследования выявлено влияние препаратов на показатели углеводного обмена. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности указанной терапевтической стратегии. Исследуемые препараты имеют патогенетическое влияние на нормализацию углеводного обмена, положительно влияют на сомато-вегетативную сферу, способствуют редукции эмоциональных нарушений астено-депрессивного спектра, биологической и социальной адаптации больных, что позволяет создать предпосылки для проведения психокоррекционных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, углеводный обмен, аффективные нарушения.

UDC 616. 89-008. 441-08

Dynamics of Clinical and Biochemical Abnormalities in Patients with Alcohol Dependence in the Process of Therapy

Zhyvotovska L. V.

Abstract. Modern scientific advances in biological studies give more plausible evidence for an important pathogenetic role of carbohydrate metabolism disorders, which are in various psychiatric disorders, including those caused by alcohol.

The aim of the research was to study the dynamics of clinical and psychopathological symptoms and carbohydrate metabolism in patients with alcohol dependence in the process of a comprehensive system of therapy and rehabilitation using metabolic action of drugs and psychotherapy.

The study is based on the comprehensive clinical and psychopathological, psychodiagnostic, biochemical 200 patients with alcohol dependence, all men aged 23 to 59 years (mean age 35,9 ± 2,5 years). Nosological diagnosis was based on the criteria of ICD-10 (F10. 2-10. 4). To evaluate the therapeutic effects of using clinical and psychopathological method, Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), Spielberger-Hanin Scale to assess the level of reactive and personal anxiety. Diagnosis of the condition of hormonal regulation of carbohydrate metabolism was carried out according to the criteria Y. I. Tomaszewski, A. J. Tomaszewski.

All patients were randomized into 3 groups: the main group 1 (MG1, 75 persons who in addition to standard therapy, metabolic correction was carried out using actovegin and thioctic acid), the main group 2 (MG2, 75 persons who in addition to standard therapy conducted metabolic therapy and psychotherapy) and the comparison group (CG, 50 people who received only basic pharmacotherapy). In the first phase of a comprehensive system of therapy – phase active therapy – targeted therapeutic intervention was relief acute alcoholic psychoses and alcohol withdrawal symptoms that include detoxification of correction somato-vegetative and affective disorders. The second phase begins after removal treatment abstinence disorders. In our study, combined therapy included the use of drugs that are traditionally used, correction of metabolic drug Actovegin and thioctic acid and psychotherapy.

Dynamics of carbohydrate metabolism statistics Friedman ANOVA was correct in MG1 and MG2 groups ($p < 0,001$). The dynamics of the level of pyruvate in the blood and in the night piruvaturiyi CG was not statistically

significant ($\chi^2 0,17, p > 0,05$ та $\chi^2 3,74, p > 0,05$, respectively) compared to MG1 ($\chi^2 8,77, p < 0,01$ and $\chi^2 29,79, p < 0,001$) and MG2 ($\chi^2 4,58, p < 0,05$ and $\chi^2 31,11, p < 0,001$). Dynamics of PDG blood was statistically significant in CG ($\chi^2 44,32, p < 0,05$), but with more pronounced tendency to normalization of observed in MG1 and MG2 groups ($\chi^2 79,87$ and $\chi^2 84,9$ respectively, $p < 0,001$). The maximum therapeutic effect in patients MG1 and MG2 is marked on the 18-21 day treatment, while in most cases (53,33%) occurred stabilization affective sphere. It is noted that after 4 weeks of treatment in MG1 therapeutic effect was absent in 1 patient (1,3%) with hypochondriac variant of depressive symptoms, in MG2 – 2 patients (2,7%) of dysphoric manifestations, and CG – 8 (16,0%).

On a scale HDRS depression was before treatment was moderate. After 4 weeks of therapy significantly reduced levels of depression in all groups and reached a level of mild, while the group was recorded MG2 significant difference compared to the CG. The level of reactive and personal anxiety scale by Spielberger-Hanin was high before treatment, after 4 weeks of therapy RRT was significantly decreased in all groups to the level of moderately severe. Ass and mouth in MG1 fell to the upper limit of moderate but remained high and statistically significant difference was found. Roth MG2 group after 4 weeks of therapy fell to moderately severe ($p < 0,05$).

These data suggest the feasibility of a combined therapy using drugs of metabolic action and psychotherapy in patients with alcohol dependence. The studied drugs have pathogenic effects on the normalization of carbohydrate metabolism, positively affecting the somato-vegetative sphere, contributing to the reduction of emotional disorders asthenic-depressive spectrum, biological and social adaptation of patients, allowing a prerequisite for psychotherapy and rehabilitation.

Keywords: alcohol dependence, carbohydrate metabolism, affective disorders.

Рецензент – проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 19. 08. 2014 р.