

# Досвід використання дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок з наявністю вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику в епітелії шийки матки

М.В. Медведєв, Ю.В. Донська

Дніпропетровська медична академія, м. Дніпро

**Мета дослідження:** вивчення ефективності та безпеки застосування дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику (ВКР) з наявністю або відсутністю дисплазії 1-го ступеня.

**Матеріали та методи.** У клініці КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» було проведено клінічне обстеження 50 пацієнок, інфікованих ВПЛ ВКР, з наявністю або відсутністю дисплазії. Після того як була перевірена відповідність критеріям включення та відсутність критеріїв виключення проводили рандомізацію на дві групи по 25 жінок та призначення препарату Індол-Ф® по 2 капсули 0,4 г 2 рази на день або плацебо, курс – 6 міс (I підгрупа – плацебо; II підгрупа – Індол-Ф®).

**Результати.** Найбільш вражаючий результат було отримано щодо випадків вірусного навантаження більше 3 Lg/10<sup>5</sup>. У I групі майже не відбулося змін, і у 8 жінок з 9 спостерігався той самий високий рівень навантаження, що і на початку дослідження. У II групі відбулося зменшення кількості жінок з високим вірусним навантаженням у 4 рази, що було вірогідно нижче як порівняно з даними до лікування, так і порівняно з даними після лікування у I групі (p<0,05).

**Заключення.** Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з наявністю або відсутністю легкої дисплазії, а також дисплазії середнього та тяжкого ступеня, у складі комплексної терапії.

Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з наявністю ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з дисплазією до та після петльової ексцизії шийки матки з метою запобігання рецидиву уражень, асоційованих із ВПЛ ВКР.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, високий канцерогенний ризик, Індол-Ф®, дисплазія шийки матки.

Папіломавірусна інфекція (ПВІ) є найбільш поширеною вірусною інфекцією, що передається статевим шляхом, причому чималу її частину займають захворювання, зумовлені онкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ) [1, 2]. Персистує у клітинах епітелію шийки матки, ВПЛ призводить до мутацій, які, у свою чергу, є підґрунтям для розвитку дисплазії епітелію і його ракового переродження. Дисплазія шийки матки є частиною спектра прогресування захворювання до інвазивного раку. На сьогодні встановлено, що розвиток цервікальної інтраепітеліальної неоплазії часто має аномально стрімкий перебіг [3]. Постійна персистенція вірусу призводить до прогресування цервікальної інтраепітеліальної дисплазії легкого ступеня (CIN I) у дисплазію тяжкого ступеня (CIN III), яка закінчується розвитком інвазивного раку. У той самий час, лікування ПВІ залишається важким завданням, оскільки через відсутність впливу на етіопатогенез досягти повної ерадикації ВПЛ вдається не завжди. Сформована в останні роки тенденція до необґрунтованого і

часом агресивного лікування жінок, інфікованих ВПЛ, без урахування етіології і патогенезу нерідко призводить до різноманітних ускладнень [4].

У зв'язку з появою вірусної концепції цервікального канцерогенезу принципово змінилися підходи до діагностики та лікування диспластичних процесів шийки матки з урахуванням ефективності та обґрунтованості тих чи інших методів лікування, перш за все на ранніх етапах.

Так, актуальною є етіопатогенетична терапія, яка має два основні напрямки: вплив на етіологічний фактор (ВПЛ) та на основні механізми канцерогенезу [1, 3, 5]. ВПЛ характеризується незвичайним і складним циклом розвитку і вражає виключно епітеліальні клітини. Експресія білків та зборка вірусів відбувається у процесі циклу розвитку ВПЛ і залежить від часу і ступеня диференціювання клітин шипуватого та зернистого шарів епідермісу. Відомо, що за наявності у тканинах високоонкогенних типів ВПЛ онкогени E6 і E7 вірусу інактивують у клітинах епітелію білки-супресори пухлинного росту p53 і pRb [3, 6].

Сьогодні не існує лікарських засобів, що безпосередньо впливають на ВПЛ. У той самий час вплив на основні механізми канцерогенезу полягає в інгібуванні експресії онкогенів ВПЛ E6, E7 та синтезу 16α-ОНЕ1, інгібуванні ДНК-метилтрансферази та стимулюванні пухлиносупресорного білка фосфатази PTEN [6].

Широко обговорюється гормональний фактор у генезі передракових захворювань шийки матки [7, 8]. Порівняльне вивчення метаболізму естрогенів і його метаболітів встановило, що його активність значно вища у тих тканинах, які уражені ВПЛ, коли різко збільшується кількість активно проліферуючих клітин. Активність 16α-ОНЕ1 – метаболіту, що має проліферативну активність, відзначалася у тих тканинах, які або були уражені вірусом або мали пухлинні трансформації.

В останні роки з'явилися дані, які свідчать про те, що індол-3-карбінол, що входить до складу препарату Індол-Ф®, може чинити патогенетично обґрунтовану профілактичну дію на розвиток передракових і ракових станів шийки матки, здатний підвищити шанс елімінації вірусу і регресії дисплазії, знизивши, таким чином, ризик розвитку раку шийки матки і необхідність таких процедур, як ексцизія шийки матки, що виконують при дисплазії помірного та тяжкого ступеня [5–7]. Доведено, що in vitro та in vivo індол-3-карбінол нівелює естрадіолзалежну індукцію онкогенів E6, E7, нормалізує метаболізм естрадіолу у клітинах, інфікованих ВПЛ, індукуює апоптотичні процеси ВПЛ-інфікованих клітин.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності та безпеки застосування дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок, інфікованих ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР), з наявністю або відсутністю дисплазії 1-го ступеня.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» було проведено клінічне дослідження 50 пацієнок, інфікованих ВПЛ ВКР, з наявністю або відсутністю дисплазії 1 ступеня.

Характеристика пацієнток, включених у дослідження

Показник	Група I, n=25	Група II, n=25
Середній вік, роки (M±m)	27,2±2,3	26,3±3,3
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,3±5,3	23,7±4,2
Кількість вагітностей, абс. число (%)	14 (56)	12 (48)
Кількість пологів, абс. число (%)	7 (28)	7 (28)
Гінекологічні операції в анамнезі, абс. число (%)	5 (20)	3 (12)
Запальні захворювання статевих органів в анамнезі, абс. число (%)	12 (48)	14 (56)
Наявність дисплазії шийки матки в анамнезі, абс. число (%)	4 (16)	5 (20)
Вакцинація від ВПЛ, абс. число (%)	-	-

Примітка. Вірогідної різниці отримано не було.

Таблиця 2

Результати обстеження пацієнток, включених у дослідження, абс. число (%)

Показник	I група до лікування, n=25	II група до лікування, n=25	I група після лікування, n=25	II група після лікування, n=25
Наявність дисплазії	7 (28)	8 (32)	5 (20)	4 (16)
Наявність ВПЛ ВКР менше 3 Lg/10 <sup>5</sup>	16 (64)	17 (68)	9 (36)*	4 (16)*
Наявність ВПЛ ВКР більше 3 Lg/10 <sup>5</sup>	9 (36)	8 (32)	8 (32)	2 (8)**

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з даними у цій групі до лікування при  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна порівняно з даними I групи при  $p < 0,05$ .

#### Критерії включення пацієнток у дослідження:

- бажання брати участь у дослідженні та виконувати його вимоги;
- підписана інформована згода;
- інфікування ВПЛ високого канцерогенного ризику (підтвердженого за допомогою ПЛР) з наявністю (або без) дисплазії легкого ступеня;
- згода на використання ефективної контрацепції (презерватив) під час дослідження.

#### Критерії виключення пацієнток із дослідження:

- відмова брати участь у дослідженні;
- дисплазія помірного та важкого ступеня;
- вагітність;
- наявність тяжкої соматичної патології та патології, що впливає на функцію імунної системи;
- використання лікарських засобів, які можуть впливати на перебіг ВПЛ-інфекції, дисплазії та/або фармакокінетику та фармакодинаміку препарату, що вивчається;
- використання КОК.

Після того як була перевірена відповідність критеріям включення та відсутність критеріїв виключення проводили підписання інформованої згоди та рандомізацію на дві групи по 25 жінок та призначення препарату Індол-Ф® по 2 капсули 0,4 г 2 рази на день або плацебо, курс – 6 міс (I підгрупа – плацебо; II підгрупа – Індол-Ф®).

Візит 2 відбувався через 6 міс після початку лікування Індол-Ф®. Аналіз на ВПЛ, цитологію, за наявності дисплазії під час цитології – кольпоскопію з біопсією виконували згідно з діючим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 р. № 236 «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки».

Після візиту 2 усіх пацієнток проводили збір, аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Статистичне оброблення даних виконане на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць пакета прикладних програм «Statistica» v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Для порівняння числових даних (після перевірки нормальності розподілення) використовували параметричні критерії (критерій Стюдента), а у разі не нормального розподілення

даних – непараметричні критерії (критерій Хі-квадрат, точний критерій Фішера). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості  $p < 0,05$ .

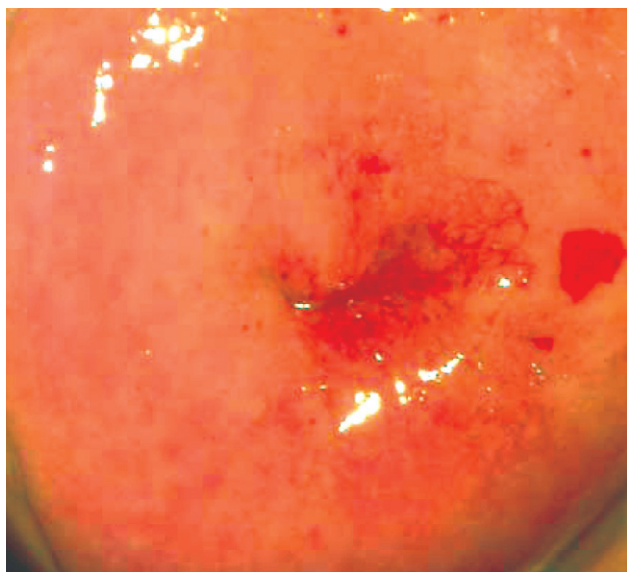
Як видно з табл. 1, обстежені жінки були переважно молодого віку. Максимальний вік по групах становив 40 років, мінімальний – 19 років. Пацієнтки були переважно достатнього харчування, про що свідчать нормальні показники ІМТ.

На момент дослідження лише приблизно половина жінок мали вагітності в анамнезі. На жаль, у більшості жінок зафіксовано медичні аборти. Лише у третини пацієнток відзначено пологи в анамнезі. Досліджувані групи не відрізнялися за цими параметрами ( $p > 0,05$ ).

Під час вивчення гінекологічного анамнезу було з'ясовано, що 18% жінок обох груп мали гінекологічні операції в анамнезі. У більшості випадків це були операції з приводу апоплексії яєчника, гістероскопії – поліпів ендометрія. Лише у 2 жінок I групи відзначено операції на шийці матки (електроексцизія) з приводу дисплазії помірного ступеня. В обох випадках вони вже були зняті з обліку на момент початку даного дослідження. Тобто це були випадки інфікування *de novo*. Дисплазії шийки матки виявлено в анамнезі у 18% жінок, і тільки у 22,2% із них зафіксовано помірну дисплазію, що потребувала оперативного лікування. У решти реєстрували дисплазію легкого ступеня, яка зникла самостійно або за допомогою різних методів медикаментозного лікування. Групи не відрізнялися вірогідно за даними гінекологічного анамнезу ( $p > 0,05$ ).

Дуже сумним, на наш погляд, спостереженням було те, що у жодної жінки не було проведено вакцинацію від ВПЛ протягом життя. За спроби аналізу причин виявилось, що менше 20% жінок взагалі не знали про існування такої вакцини. Ті, що знали, відмовились через економічні причини або через «побоювання» вакцинації.

Дані соматичного анамнезу не наведені, оскільки серйозні соматичні захворювання, що потенційно могли б вплинути на імунну відповідь пацієнток та на перебіг ВПЛ-інфекції, були критерієм виключення та не спостерігалися у жінок, які увійшли до дослідження.



**Кольпоскопічна картина шийки матки пацієнтки II групи до лікування – ділянка мозаїки (ліворуч) та після лікування – відсутність атипових змін (праворуч)**

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки наявність ВПЛ ВКР була критерієм включення до дослідження, її діагностували у 100% жінок, що увійшли до груп I та II. Аналіз на ВПЛ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типи) проводили за допомогою методу ПЛР. У всіх жінок виконували напівкількісне оцінювання з визначенням вірусного навантаження. Вірусне навантаження менше  $3 \text{ Lg}/10^5$  вважали клінічно малозначущим через відомі дані про високий відсоток спонтанної елімінації вірусу, а вірусне навантаження більше  $3 \text{ Lg}/10^5$  вважали клінічно значущим через більш високий ризик онкотрансформації.

Результати обстеження на початку та наприкінці дослідження наведено у табл. 2.

Як видно із представленої табл. 2, дисплазія шийки матки спостерігалася лише у третини жінок, інфікованих ВПЛ ВКР. У більшості жінок була наявність ВПЛ ВКР з невеликим вірусним навантаженням, однак приблизно третина пацієнток у кожній підгрупі мала досить великі показники вірусного навантаження. Обидві підгрупи не відрізнялися вірогідно до лікування.

Після лікування спостерігалася тенденція до зниження частоти дисплазії в обох групах, яке було більш виражене у II підгрупі (активне лікування Індол-Ф®) і досягло 50%, але через невелику кількість спостережень статистично значущої відмінності досягнуто не було.

Досить вражаючі результати були отримані щодо вірусного навантаження менше  $3 \text{ Lg}/10^5$  – у I групі відбулося зниження майже вдвічі, а у II групі – майже втричі порівняно з даними до початку лікування. Але як у I групі, так і у II групі спостерігалось статистично значуще зниження, що свідчить як про ефективність Індол-Ф® у разі невеликого вірусного навантаження, так і про суттєву здатність до самоелімінації вірусу у даній клінічній ситуації.

Найбільш вражаючий результат було отримано щодо випадків вірусного навантаження більше  $3 \text{ Lg}/10^5$ . У I групі майже не відбулося змін, і у 8 жінок з 9 спостерігався той самий високий рівень навантаження, що і на початку дослідження. У II групі відбулося зменшення кількості жінок з високим вірусним навантаженням у 4 рази, що було

вірогідно нижче як порівняно з даними до лікування, так і порівняно з даними після лікування у I групі ( $p < 0,05$ ).

Кольпоскопічно у жінок з типовими ознаками ВПЛ-інфекції після курсу терапії Індол-Ф® переважно спостерігалася позитивна динаміка (малюнок). Опосередковано це свідчить про пригнічення вірусної активності на тлі лікування.

Усе наведене свідчить про роль Індол-Ф® в елімінації вірусу, що, найбільш імовірно, пов'язано з механізмами супресії протеїнів E6 та E7 комбінацією індол-3-карбінолу з іншими компонентами препарату.

Аналіз переносимості препарату засвідчив, що у 100% випадків вона була задовільною.

### ВИСНОВКИ

1. Дієтична добавка Індол-Ф®, що застосовувалася по 2 капсули 2 рази на день протягом 6 міс, проявляє імуномодульовальну та антипроліферативну активність щодо інфікування вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР) епітелію шийки матки у клінічно значущих титрах.
2. Індол-Ф® здатний до прискорення спонтанного лікування дисплазій легкого ступеня, оскільки саме у жінок з дисплазіями найчастіше спостерігається підвищене вірусне навантаження, яке активно знижується на тлі застосування даного препарату.
3. Дієтична добавка Індол-Ф® добре переноситься пацієнтками і не спричинює побічних ефектів у разі тривалого застосування, що забезпечує високий комплаєнс у дотриманні рекомендацій.
4. Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з наявністю або відсутністю легкої дисплазії, а також дисплазії середнього та важкого ступеня, у складі комплексної терапії.
5. Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з наявністю ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з дисплазією до та після петльової ексцизії шийки матки з метою запобігання рецидиву уражень, асоційованих із ВПЛ ВКР.



**Опыт использования диетической добавки Индол-Ф® у женщин с наличием вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в эпителии шейки матки**  
**М.В. Медведев, Ю.В. Донская**

**Experience of using the dietary supplement Indol-F® in women with the presence of a high carcinogenic risk of human papillomavirus in cervical epithelium**  
**M.V. Medvedev, Yu.V. Donskaya**

**Цель исследования:** изучение эффективности и безопасности применения диетической добавки Индол-Ф® у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), с наличием или отсутствием дисплазии 1-й степени.

**Материалы и методы.** В клинике КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» было проведено клиническое обследование 50 пациенток, инфицированных ВПЧ ВКР, с наличием или отсутствием дисплазии. После того как было проверено соответствие критериям включения и отсутствия критериев исключения проводили рандомизацию на две группы по 25 женщин и назначение препарата Индол-Ф® по 2 капсулы 0,4 г 2 раза в день или плацебо, курс – 6 мес (I подгруппа – плацебо, II подгруппа – Индол-Ф®).

**Результаты.** Наиболее впечатляющий результат был получен касательно вирусной нагрузки более 3 Lg/10<sup>5</sup>. В I группе почти не произошло изменений, и у 8 женщин из 9 наблюдался тот же высокий уровень нагрузки, что и в начале исследования. Во II группе произошло уменьшение количества женщин с высокой вирусной нагрузкой в 4 раза, что было достоверно ниже как по сравнению с данными до лечения, так и по сравнению с данными после лечения в I группе (p<0,05).

**Заключение.** Диетическая добавка Индол-Ф® может быть рекомендована для применения в клинической практике у женщин с ВПЧ ВКР в эпителии шейки матки с наличием или отсутствием легкой дисплазии, а также дисплазии средней и тяжелой степени, в составе комплексной терапии.

Диетическая добавка Индол-Ф® может быть рекомендована для применения в клинической практике у женщин с наличием ВПЧ ВКР в эпителии шейки матки с дисплазией до и после петлевой эксцизии шейки матки с целью предотвращения рецидива поражений, ассоциированных с ВПЧ ВКР.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, Индол-Ф®, дисплазия шейки матки.

**The objective:** to study the efficacy and safety of the use of the Indol-F® dietary supplement in women infected with the human papillomavirus (HPV) of a high carcinogenic risk (HCR) with the presence or absence of grade 1 dysplasia.

**Materials and methods.** In the clinic KU «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. I.I. Mechnikov» was conducted clinical examination of 50 patients infected with HPV HCR, with the presence or absence of dysplasia. After compliance with the inclusion criteria was checked and the absence of exclusion criteria was randomized to two groups of 25 women and Indol-F® was prescribed 2 capsules of 0.4 g 2 times a day or placebo, the course was 6 months (I subgroup - placebo, II subgroup – Indol-F®).

**Results.** The most impressive result was obtained for viral load of more than 3 Lg / 10<sup>5</sup>. In the I group, there was almost no change, and 8 out of 9 women had the same high level of load as at the beginning of the study. In group II, there was a decrease in the number of women with high viral load by 4 times, which was significantly lower both in comparison with the data before treatment and in comparison with the data after treatment in group I (p < 0.05).

**Conclusion.** Indol-F® dietary supplement can be recommended for use in clinical practice in women with HPV VRC in the epithelium of the cervix with or without mild dysplasia, as well as moderate and severe dysplasia, as part of complex therapy.

Indol-F® dietary supplement can be recommended for use in clinical practice in women with the presence of HPV VCR in the epithelium of the cervix with dysplasia before and after loop excision of the cervix to prevent recurrence of lesions associated with HPV VRC.

**Key words:** human papillomavirus, high carcinogenic risk, Indol-F®, cervical dysplasia.

**Сведения об авторах**

Медведев Михаил Владимирович – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. В. Вернадского, 9. E-mail: medvedev.mv@gmail.com

Донская Юлия Витальевна – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. В. Вернадского, 9

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Воробйова Л.І. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99).
2. Борис О.М. Сучасні підходи до комплексного лікування та профілактики рецидивів папіломавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку// Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21).
3. Волошина Н.Н. и соавт. Профілактика рака репродуктивних органів // Н.Н. Волошина, С.Н. Пашченко, Н.А. Волошин, Н.Ф. Шуров, О.Ю. Петрова // Здоровье женщины. – 2014. – № 9 (95).
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – М., 2008. – 188 с.
5. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection // Gynecologic Oncology. – Vol. 107, № 2, suppl 1, nov. 2007. – P. 14–19.
6. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // Cancer Lett. – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.
7. Sartipour M.R., Pietras R., Marquezgarban D.C. et al. The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer // Carcinogenesis, 2006. – Dec; 27 (12): 2424–33.
8. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical dysplasia / R.L. Bekkers, I.A. van der Avoort, W.J. Melchers et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 376–382.
9. Salehi-Vaziri M. The Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in the Genital Tract of Males in Iran. /Salehi-Vaziri M., Sadeghi F., Bokharaei-Salim F. et al.// Jundishapur J Microbiol. – 2015. – 18; 8 (12). – P. 1–5.
10. Гизингер О., Конова И., Летяева О. Цервикальные неоплазии, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: комплексная терапия// Врач. – 2014. – № 12. – С. 70–73.
11. De Lima Rocha M.G., Faria F.L., Gonçalves L., et al. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV-infected women and concordance of viral types in infected couples // PLoS One. – 2012. – 7 (7). – P. 40988.
12. Edison N. Clinical Manifestations of Genital HPV Infection, Human Papillomavirus and Related Diseases – From Bench to Bedside – A Clinical Perspective, Dr. Davy Vanden Broeck (Ed.). – 2012. – P. 83–98.
13. Сухарева Е.А., Пономарева Л.А., Козлов С.В. Опыт применения Индол-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочной железы // Лечащий врач. Мед. научно-практический журнал. – 2012. – № 7.
14. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль протівірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 125–128.
15. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 161–164.
16. Мазорчук Б.Ф., Болюх Б.А., Дністрянська А.П. и др. Безпечність вакцинації з метою профілактики раку шийки матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 37–38.
17. Цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (діагностика, лікування і профілактика): Метод. рекомендації / Волошина Н.Н. – Запоріжжє, 2007. – 36 с.

Статья поступила в редакцию 04.10.2018