

DOI: 10.26693/jmbs03.06.046

УДК 616.36-008:546.48:591.3

Нефьодова О. О., Гальперін О. І.

## МОДИФІКУЮЧИЙ ВПЛИВ НАНОКОМПЗИТУ (ЙОД+СІРКА) НА ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ ХЛОРИДУ КАДМІЮ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ ЩУРА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

verashatornaya67@gmail.com

Актуальним напрямком морфологічних експериментальних досліджень є пошук нових можливих біоанатогоністів токсичності сполук кадмію серед мікроелементів, що здатні впливати на диселементози, підтримуючи гомеостаз організму в тому числі і під час вагітності.

Мета дослідження – експериментально визначити модифікуючу дію нанокмпозиту цитрату сірки та цитрату йоду на ембріотоксичність хлориду кадмію при внутрішньошлунковому введенні у щурів

Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції кадмію протягом всієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня per os через зонд вводили хлорид кадмію (в дозі – 1,0 мг/кг). В другій експериментальній групі проводили комбіноване введення хлориду кадмію (в дозі – 1,0 мг/кг) та нанокмпозит, що містить наноаквахелати цитрату йоду та цитрату сірки (в дозі 2 мкг/кг).

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз хлориду кадмію з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність, що виражалось у достовірному зниженні кількості живих плодів та підвищенні рівня ембріональної смертності.

При комбінованому введенні хлориду кадмію та нанокмпозиту зниження кількості плодів та показники ембріолетальності у порівнянні до групи впливу кадмієм хлоридом були значно нижчими. Такі дані свідчать про модифікуючий вплив нанокмпозиту на ембріотоксичність хлориду кадмію в зазначених дозах в експерименті на щурах.

**Ключові слова:** хлорид кадмію, цитрат сірки, цитрат йоду, нанокмпозит, ембріогенез, ембріотоксичність, ембріональна смертність, щури.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до теми кафедральної наукової роботи кафедри клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії «Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № держ. реєстрації 0117U003181.

**Вступ.** Відомо, що потрапляння з повітря, води і їжі токсичних і потенційно токсичних речовин в організм людини здатне викликати гостру і хронічну інтоксикацію. Гомеостаз може порушуватися і при недостатньому надходженні або підвищеній втраті есенціальних хімічних елементів. В останні роки як в нашій країні, так і за кордоном активізувалося вивчення ролі хімічних елементів в етіології, патогенезі і саногенезі ряду захворювань внутрішніх органів.

Зміна стану навколишнього середовища в промислово розвинених країнах спонукає проводити інтенсивне вивчення впливу екологічних факторів на біологічні об'єкти, а зростання урбанізації неминуче призводить до ускладнення екологічної обстановки в містах, на площах, зайнятих промисловими підприємствами, транспортними магістралями, а також на прилеглих до них територіях. Практично у всіх містах з населенням понад 1 млн. чоловік екологічне неблагополуччя оцінюється як «найбільш високе».

У багатьох країнах пріоритетною групою екоотоксикантів вважаються важкі метали і, зокрема, кадмій, який реагує з суперфосфатом і з легкістю завоюється рослинами в досить великих кількостях [3, 4].

Кадмій є одним з найбільш токсичних речовин, його відносять до другого класу небезпеки. Як і більшість інших важких металів, кадмій в організмі має властивість накопичуватися. Особливість кадмію полягає в тому, що він дуже повільно виводиться з організму, а тривале надходження навіть невеликих доз цього елемента в умовах екологічного неблагополуччя може привести до розвитку порушень діяльності більшості систем організму та розвитку онкологічних захворювань. Вважається, що головним механізмом токсичної дії кадмію є індукція окисного стресу, у зв'язку з цим вельми перспективною виглядає оцінка впливу різних доз важких металів та кадмії не лише на організм дорослої людини, а і на загальний хід ембріогенезу в умовах екологічного неблагополуччя з метою

ранньої діагностики та патогенетично обґрунтованого лікування захворювань.

Проте, в науковій літературі малочисельні відомості про виявлення морфологічних порушень у потомства при впливі сполук кадмію в період вагітності і лактації. Експериментально встановлено, що введення кадмію з 1 по 16 добу вагітності щура призводить до збільшення загальної ембріональної смертності за рахунок 10-кратного зростання доімплантаційної і в 4 рази – постімплантаційних смертності плодів. Відомо також, що кадмій уповільнює дроблення зиготи, знижує васкуляризацію ендометрія, порушує процеси імплантації яйцеклітини [7, 8], формує фето-плацентарну недостатність [5, 6]. Маса тіла матері знижується на 12%, зменшується маса печінки, нирки, тимуса, селезінки та наднирників. Примітно, що зниження маси тіла і органів плода поєднується зі збільшенням маси плаценти, вагітність супроводжується формуванням в організмі матері «гестаційної домінанти», однією з основних рис якої є метаболічні перетворення і створення нового стану кислотно-лужного гомеостазу [6].

Малодослідженими є аспекти впливу на хід ембріогенезу деяких мікроелементів, серед яких срірка та йод. Срірка приймає участь в синтезі гемоглобіну, колагену, кератину, приймає участь в антиоксидантних процесах організму, уповільнює процеси старіння, підтримує імунітет. Вона становить 0,25% всієї ваги людського тіла, будучи важливою складовою частиною клітин і тканин нервової, кісткової і хрящової систем, а також, як було сказано раніше, основою для волосся, нігтів і шкіри. Срірка бере участь в обмінних процесах нашого організму і сприяє нормалізації цих процесів, також вона є будівельним елементом амінокислот, ферментів, вітамінів і гормонів, в тому числі й інсуліну, важлива для підтримки рівня кисневого балансу в крові, допомагає роботі нервової системи, допомагає стабілізувати рівень цукру в крові, підвищує імунітет і є потужним антиалергеном. Даний елемент сприяє нейтралізації в організмі токсичних речовин, зв'язуючись з ними і утворюючи нетоксичні сполуки, нейтралізує вільні радикали в умовах оксидативного стресу. Вивчення вмісту срірки і її метаболізму має велике значення для медичної науки і практики. Незважаючи на важливі біологічні властивості, кількісні параметри тіолових сполук в організмі ще чітко не визначені, не враховується роль срірки в патогенезі внутрішньої патології, не розроблені підходи до корекції її змісту в комплексному лікуванні хворих, не вивчена клінічна ефективність використання препаратів срірки [1, 2].

Йод бере участь в регуляції: енергетичного обміну, температури тіла; швидкості біохімічних

реакцій; обміну білків, жирів, водно-електролітного обміну; метаболізму ряду вітамінів; процесів росту і розвитку організму, включаючи нервово-психічний розвиток [3].

Таким чином, актуальним напрямком морфологічних експериментальних досліджень є пошук нових можливих біоанатогоністів токсичності сполук кадмію серед мікроелементів, що здатні впливати на диселементози, підтримуючи гомеостаз організму в тому числі і під час вагітності.

**Мета дослідження** – експериментально визначити модифікуючу дію нанокмпозиту цитрату срірки та цитрату йоду на ембріотоксичність хлориду кадмію при внутрішньошлунковому введенні впродовж всього періоду вагітності у щурів

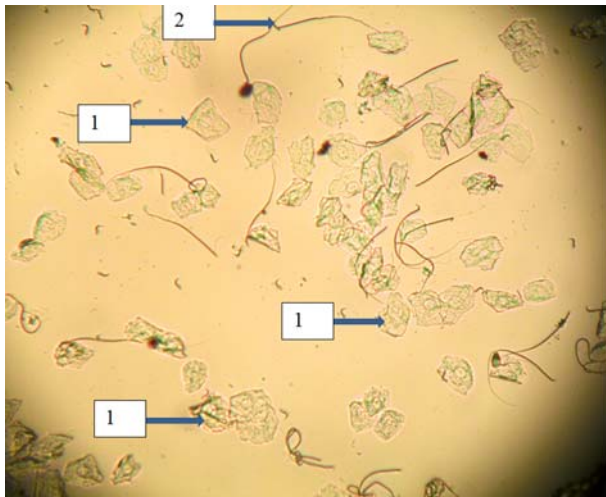
**Матеріали і методи дослідження.** Для моделювання впливу і токсичної дії експозиції солей кадмію ми протягом всієї вагітності самицям щурів лінії Wistar щодня per os через зонд вводили хлорид кадмію (в дозі – 1,0 мг/кг). Нами обрано дозу, що наближається до такої, яка може надходити в організм із навколишнього середовища при кадмієвому забрудненні довкілля. В другій експериментальній групі проводили комбіноване введення хлориду кадмію (в дозі – 1,0 мг/кг) та нанокмпозит, що містить наноаквахелати цитрату йоду та цитрату срірки (в дозі 2 мкг/кг). В експериментальних моделях використовували розчин нанокмпозиту йоду та срірки, отриманого за аквананотехнологією [Науково-дослідний інститут нанобіотехнологій та ресурсозбереження України, м. Київ].

Відповідно до умов і вимог проведення ембріональних експериментів ми забезпечили повноцінний харчовий раціон, воду для пиття і ретельний догляд самицям; введення розчинів металів (зондуванням) проводили з першого дня вагітності щоденно в один і той же час доби (з 10 до 12 години).

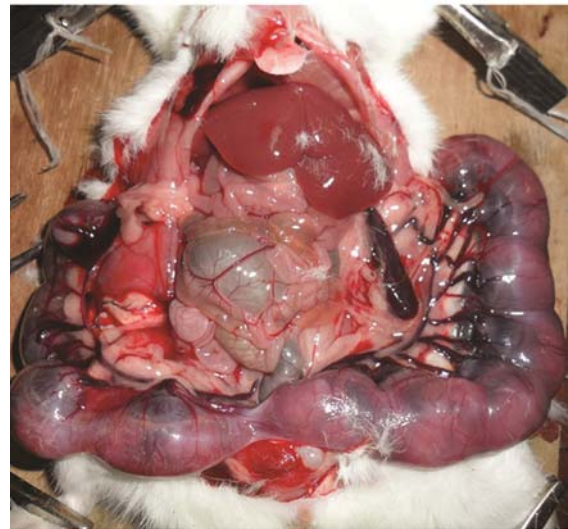
Для ембріонального дослідження отримували самиць з датованим терміном вагітності, використовуючи метод вагінальних мазків, що дало змогу визначити стадії естрального циклу (мазки досліджували під мікроскопом незабарвленими та нефіксованими) (**рис. 1**).

На стадії проеструс та еструс підсаджували самців в клітки з самицями з розрахунку 1:3. Перший день вагітності встановлювали на підставі виявлення сперматозоїдів у вагінальному мазку (**рис. 1**). На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, фотографували та фіксували у 10%- розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження.

Про можливу негативну дію досліджуваної речовини на ембріональний розвиток судили за



**Рис. 1.** Фото нефіксованих вагінальних мазків самиці щура під МБС, збільшення у 4 рази:  
1 – естральні клітини; 2 – сперматозоїди



**Рис. 2.** Ембріони в рогах матки самиці контрольної групи під час оперативного вилучення

здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект) та викликати зовнішні та структурні вади розвитку внутрішніх органів (тератогенний ефект); загальний розвиток плодів оцінювали за показниками кількості ембріонів, кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць, маси тіла ембріона, його відповідності стадії розвитку за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками:

1. Загальна ембріональна смертність =

$$ЗСЕ = \frac{B - A}{B},$$

де А – кількість живих плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності.

2. Предімплантаційна смертність =

$$ПІС = \frac{B - (A + Б)}{B},$$

де А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів, В – кількість жовтих тіл вагітності.

3. Постімплантаційна смертність =

$$\text{ПостІС} = \frac{Б}{A + Б},$$

де А – кількість живих плодів, Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

4. Кількість плодів на 1 самку.

Під час оперування підраховували кількість плодів в кожному розі матки та відповідність кількості жовтих тіл в яєчнику з відповідного боку.

При цьому визначали доімплантаційну смертність ембріонів: якщо кількість жовтих тіл вагітності

в яєчниках самиці була вищою за кількість ембріонів у відповідному розі матки, це свідчило про ембріотоксичний вплив досліджуваного чинника на процес імплантації та наступну загибель ембріона щура – доімплантаційну смертність. Даний показник є одним з ведучих показників ембріотоксичності досліджуваних сполук. Постімплантаційну смертність визначали за різницею міст імплантації в рогах матки та кількістю ембріонів.

Можлива тератогенна дія низьких доз хлориду кадмію та нанокompозиту проводилась за методикою Вільсона що включала порівняння серії 9 горизонтальних зрізів плодів на 20-й добі ембріогенезу та відповідність стадіям розвитку на 13-й добі.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз хлориду кадмію з показниками контрольної групи виявило його ембріотоксичність: при практично однаковій кількості жовтих тіл вагітності (10,25±0,27) в групі контролю та групі впливу хлоридом кадмію спостерігається достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження кількості живих плодів на 11,7% на 13-й добі та на – 17,3% на 20-й добі ембріогенезу (рис. 3).

При комбінованому введенні хлориду кадмію та нанокompозиту, що складався з цитратів йоду та

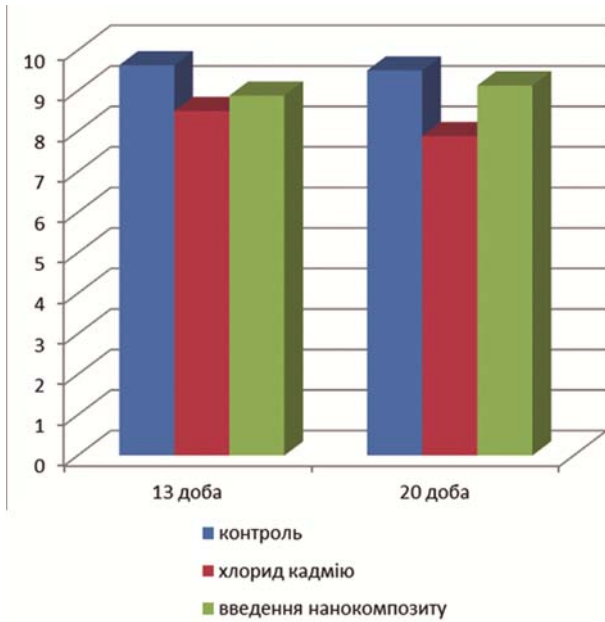


Рис. 3. Показники кількості живих ембріонів в контрольній та експериментальних групах

сірки зниження кількості плодів у порівнянні до контрольних значень було значно нижчим: на 13-й добі зниження на 7,8%, а на 20-й добі на 3,9%, але достовірно вищими ніж у групі ізольованого впливу хлориду кадмію. Такі дані свідчать про модифікуючий вплив нанокompозиту на ембріотоксичність хлориду кадмію при їх комбінованому введенні в експерименті на щурах.

Обрахування показників загальної ембріональної смертності виявили, що найвищий рівень даного показника визначався на 20-й добі ембріогенезу в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію і дорівнював  $23,17 \pm 1,43$ , що в 3,16 разів перевищував контроль. Така ситуація складалась завдяки збільшенню як доімплантаційної так і післяімплантаційної смертності в дослідних групах. Найвищий рівень доімплантаційної смертності спостерігався в групі впливу хлоридом кадмію наприкінці ембріогенезу (20 доба) і цей показник в 6,5 разів перевищував контрольні значення. Отримані дані підтверджуються науковими експериментальними даними щодо регуляції чисельності плодів самкою на фоні впливу дестабілізуючого фактору, який діє протягом всього періоду вагітності, в тому числі в доімплантаційний період (з 1 по 4–5 день вагітності). Загальновідомо, що енергетично для самиці щура більш вигідно абортувати плоди в початковий період вагітності, ніж в період інтенсивного органогенезу, що знайшло підтвердження і в інших дослідженнях по вивченню ембріотоксичності важких металів (рис. 4).

В групі комбінованого впливу хлориду кадмію та нанокompозиту цитратів йоду та сірки показники загальної ембріональної смертності достовірно

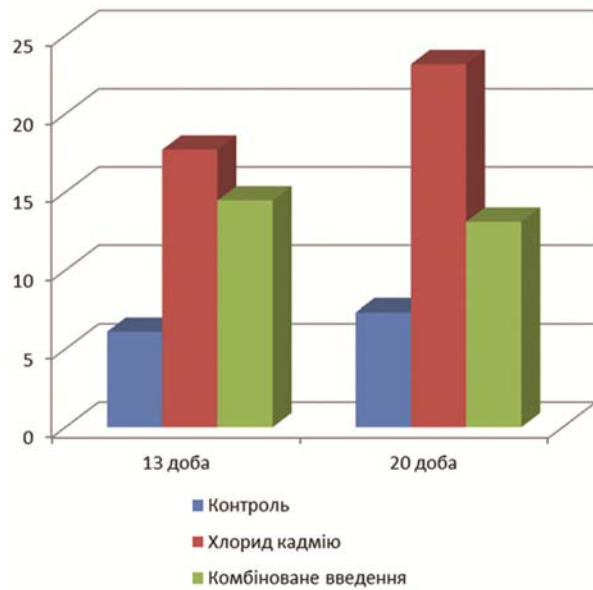


Рис. 4. Показники загальної ембріональної смертності в контрольній та експериментальних групах

вищі за контрольні, але нижчі за смертність в групі впливу хлоридом кадмію. На 13-й добі ембріогенезу в 1,22 рази ембріональна смертність нижча за такий показник в групі впливу кадмію хлоридом, а на 20-й добі знижується в 1,77 разів. Тобто ми спостерігали виражену модифікуючу дію нанокompозиту на базові показники ембріотоксичності хлориду кадмію в експерименті на щурах.

Такі результати модифікуючої дії нанокompозиту на токсичність кадмію можна пояснити тим, що використання органічних кислот в поєднанні з наночастинками мінеральних елементів забезпечує високий рівень їх засвоєння в організмі, низький рівень токсичності, значно вищий біологічний ефект. Доведено, що органічні кислоти, у тому числі і лимонна, створюють з біогенними металами добре розчинні солі з високим рівнем біодоступності. Цитрати макро- та мікроелементів є безпечними для здоров'я, дозволені для застосування в харчових продуктах, володіють антиоксидантними та радіопротекторними властивостями. А цитрати, отримані з використанням нанобіотехнологій мають більшу біологічну активність, тому їх вивчення впливу на організм та процеси ембріогенезу досить актуальні з огляду на можливість виявлення нових біоантогоністів ембріотоксичності кадмію.

**Висновки.** Аналіз отриманих результатів виявив ембріотоксичність хлориду кадмію в зазначеній дозі, що виражалось достовірним зниженням середніх показників кількості ембріонів, збільшенням загальної ембріональної смертності та збільшенням показників доімплантаційної та післяімплантаційної ембріональної смертності в експерименті на щурах.

При комбінованому введенні хлориду кадмію з цитратами сірки та йоду (нанокомпозит), показники ембріонального розвитку були вищими за групу кадмієвої інтоксикації, що свідчить про модифікуючий вплив нанокомпозиту на ембріотоксичність хлориду кадмію.

**Перспективи подальших досліджень.** На наш погляд, перспективним є гістологічне дослідження ембріонів та їх органів після впливу хлоридом кадмію з метою прогнозування можливих змін на тканинному рівні при кадмієвій інтоксикації.

### References

1. Kusova TM, Galyev BKh, Fedorynov MK. Rol sery v kormlenyy krupnogo rogatogo skota v uslovyakh mekhanizirovaniykh ploshchadok. Tr Ukr s/kh akad. 1980; 241; 123-4. [Russian]
2. Malozemova VA. Rol sery v patogeneze ostrykh vospalytelnykh zabolevaniy organov dykhanyya y korrektsyya ee sodержaniyya v plazme krovy: Abstr. PhD. (Med.). SPb; 2010. 30 s. [Russian]
3. Oberlys D, Skalnyy AV, Skalnaya MG, y dr. Patofyziologyya mykroelementozov. *Patogenez*. 2016; 14(2): 20-7. [Russian]
4. Kudabaeva KhY, Koshmaganbetova GK, Skalnyy AV, y dr. Rol dysbalansa mykroelementov v razvytyy endemicheskogo zoba u shkolnykov neftegazonosnykh rayonov zapadnogo regyona Respublyky Kazakhstan. *Mykroelementy v medytsyne*. 2016; 17(2): 36–44. [Russian]
5. Salomeyna NV, Mashak SV. Strukturnye osnovy materynsko-plodovykh otnoshenyy pry khymycheskom vozdeystvyy v embryogeneze. *Medytsyna y obrazovanye v Sybyry*. 2012; 1: 123-36. [Russian]
6. Senkevych OA, Syrotyna ZV, Kovalskyy YuG, Berdnykov NV. Toksychnye mykroelementy plodovo-materynskogo kompleksa v uslovyakh antropogennoy nagruzky. *Dalnevostochnyy med zhurn*. 2008; 2: 61–4. [Russian]
7. Piasek M, Laskey JW, Kostial K, Blanusa M. Assessment of steroid disruption using cultures of whole ovary and/or placenta in rat and in human placental tissue. *Arch Occup Environ Health*. 2002; Suppl 75: S36–44. PMID: 12397409. DOI: 10.1007/s00420-002-0351-3
8. Piasek M, Laskey JW. Effects of in vitro cadmium exposure on ovarian steroidogenesis in rats. *J Appl Toxicol*. 1999 May-Jun; 19(3): 211-7. PMID: 10362273

УДК 616.36-008:546.48:591.3

### МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НАНОКОМПОЗИТОВ (ЙОД + СЕРА) НА ЭМБРИОТОКСИЧНОСТЬ ХЛОРИДА КАДМИЯ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ КРЫСЫ

*Нефедова Е. А., Гальперин А. И.*

**Резюме.** Актуальным направлением морфологических экспериментальных исследований является поиск новых возможных биоанатогонистов токсичности соединений кадмия среди микроэлементов, которые способны влиять на дисэлементозы, поддерживая гомеостаз организма в том числе и во время беременности.

Цель исследования – экспериментально определить модифицирующее действие нанокомпозита цитрата серы и цитрата йода на эмбриотоксичность хлорида кадмия при внутрижелудочном введении у крыс.

Для моделирования влияния и токсического действия экспозиции кадмия на протяжении всей беременности самкам крыс линии Wistar ежедневно per os через зонд вводили хлорид кадмия (в дозе – 1,0 мг / кг). Во второй экспериментальной группе проводили комбинированное введение хлорида кадмия (в дозе – 1,0 мг / кг) и нанокомпозит, содержащий наноаквахелаты цитрата йода и цитрата серы (в дозе 2 мкг / кг).

Сравнение результатов эмбриотропного действия низких доз хлорида кадмия с показателями контрольной группы выявило его эмбриотоксичность, что выражалось в достоверном снижении количества живых плодов и повышении уровня эмбриональной смертности.

При комбинированном введении хлорида кадмия и нанокомпозита снижение количества плодов и показатели эмбриолетальности по сравнению с группой влияния хлоридом кадмием были значительно ниже. Такие данные свидетельствуют о модифицирующем влиянии нанокомпозита йода и серы на эмбриотоксичность хлорида кадмия в эксперименте у крыс.

**Ключевые слова:** хлорид кадмия, цитрат серы, цитрат йода, нанокомпозит, эмбриогенез, эмбриотоксичность, эмбриональная смертность, крысы.

UDC 616.36-008:546.48:591.3

**Modified Influence of Nanocomposite (Iodine+Sulfur) on Embryotoxicity of Cardium Chloride in Embryogenesis of Rats**

**Nefodova O. O., Halperin O. I.**

**Abstract.** The change in the environment of the industrialized countries prompts an intensive study of the impact of environmental factors on biological objects. The growth of urbanization inevitably leads to the complication of environmental conditions in cities, in the areas occupied by industrial enterprises, transport highways, as well as in the adjacent territories.

In many countries, the priority group of eco-toxicants are heavy metals and, in particular, cadmium that reacts with superphosphate and is easily digested by plants in fairly large quantities.

Thus, the problematic direction of morphological experimental research is the search for new possible bio-anatagonists of toxicity of cadmium compounds among microelements that are capable of influencing dysleptosis, supporting the homeostasis of the organism, including during pregnancy.

The experiment used nanocomposite of sulfur citrate and iodine citrate. Sulfur is involved in metabolic processes in the body and promotes the normalization of these processes, it is also a building block of amino acids, enzymes, vitamins and hormones, including insulin. Study of the content of sulfur and its metabolism is of great importance for medical science and practice. Iodine is involved in regulation: energy metabolism, body temperature; the rate of biochemical reactions; exchange of proteins, fats, water-electrolyte exchange; metabolism of a number of vitamins; processes of growth and development, including neuropsychiatric development.

*The purpose of the study* was to experimentally determine the modifying effect of nanocomposite of sulfur citrate and iodine citrate on the embryotoxicity of cadmium chloride when administered intragastric to rats.

*Material and methods.* To simulate the effects and toxic effects of exposure to cadmium, throughout the pregnancy, Wistar's female rats received cadmium chloride (1.0 mg / kg) each rat daily through the probe. In the second experimental group, the combined administration of cadmium chloride (1.0 mg / kg) and nanocomposite containing iodine citrate and sulfur citrate (2 µg / kg) were performed in a dose of 1.0 mg / kg. The probable negative effect of the test substance on embryonic development was judged by the ability to increase the level of embryonic mortality (embryoal effect) and cause external and structural defects in the development of internal organs (teratogenic effect). The overall development of embryos was evaluated by the number of embryos, the number of yellow fetuses in the ovaries of females, the body mass of the embryo, and its compliance with the developmental stage according to generally accepted criteria for embryonic development of rats.

*Results and discussion.* Comparison of the results of the embryotropic action of low doses of cadmium chloride with the parameters of the control group revealed its embryotoxicity, with practically the same number of yellow bodies of pregnancy ( $10.25 \pm 0.27$ ) in the group of exposure to cadmium chloride there is a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the number of live embryos by 11.7% on the 13th day and by 17.3% on the 20th day of embryogenesis.

When combined with the introduction of cadmium chloride and nanocomposite consisting of iodine and sulfur citrates, the decrease in the number of embryos in comparison with the control values was significantly lower: on the 13th day the decrease was 7.8%, and on the 20th day it was 3.9% .

Such data indicate a decrease in the level of embryotoxicity of cadmium chloride by nanocomposite when combined with the introduction into the experiment in rats.

The calculation of the indicators of general embryonic mortality revealed that the highest level of this indicator was determined on the 20th day of embryogenesis in the group of isolated effects of cadmium chloride and was  $23.17 \pm 1.43$ , which was 3.16 times greater than control. This situation was due to an increase in both pre-implantation and post implantation mortality in the experimental group.

*Conclusions.* The rates of embryonic development were better when combined with cadmium chloride with sulfur and iodine citrate (nanocomposite) than the cadmium intoxication group. It indicates the modifying effect of the nanocomposite on the embryotoxicity of cadmium chloride.

**Keywords:** cadmium chloride, sulfur citrate, iodine citrate, nanocomposite, embryogenesis, embryotoxicity, embryonic mortality, rats.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 03.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування