

СТРУКТУРА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА СТАН РОТОГЛОТКОВОГО МІКРОБІОМУ

©Л. І. Маліновська, Л. В. Федашин, О. Р. Ревура, Л. Б. Романюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Метою нашого дослідження було з'ясувати частоту та структуру антибіотикотерапії при ГРЗ у хворих на ЦД на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування, виявити зміни мікробіому ротоглотки у цих пацієнтів.

Матеріал і методи. У комплекс клініко-лабораторних досліджень для обстеження пацієнтів з ЦД було включено анкетування з приводу частоти призначення антибіотиків, аналіз історій хвороб стаціонарних пацієнтів, бактеріологічне дослідження мазків із ротоглотки 25 амбулаторних пацієнтів та 39 стаціонарних хворих з ЦД. Матеріал з ротоглотки досліджували стандартним бактеріологічним методом.

Результати. Виявили переважання призначення макролідів та цефалоспоринів на амбулаторному етапі зі здебільшого пероральним прийомом, та вдвічі частіше використання цефалоспоринів парентерально у стаціонарі, вплив антибіотикотерапії на стан мікробіому ротоглотки у пацієнтів, що перенесли ГРЗ на фоні ЦД 2-го типу: практично однакову кількість *S. aureus* у стаціонарних (12,82 %) та амбулаторних (12,00 %) пацієнтів з ЦД, що свідчить про хронічне носійство; вчетверо частіше виявлення *S. pneumoniae* у стаціонарних хворих, і у 7,69 % пацієнтів *K. pneumoniae*. Вдвічі частіше висівання грибів роду *Candida* серед обстежених у лікарні – 46,15 %. Частіше виявлення *E. coli* у амбулаторних умовах.

Висновки. На амбулаторному етапі хворі на ЦД 2-го типу отримували антибіотики у 68,0 % випадків перорально. Перебування у стаціонарі з приводу респіраторної патології у пацієнтів з ЦД на фоні прийому антибіотиків є фактором додаткового ризику контамінації лікарняними штамми мікроорганізмів та частіше сприяє розвитку дисбіотичних змін ротоглотки з розвитком кандидозу. Зміни мікробіому ротоглотки у даній категорії пацієнтів можуть бути як причиною прийому антибіотиків, так і наслідком антибіотикотерапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антибіотики; цукровий діабет; респіраторні інфекції; мікробіом.

Вступ. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) – найпоширеніша інфекційна патологія, розповсюджена у всіх вікових групах населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності респіраторні інфекції посідають перше місце. Як правило, для них характерна сезонність та епідемічне поширення, однак навіть у міжепідемічний період на ГРЗ хворіє 1/6 частина населення планети. В Україні щорічно реєструють 10–14 млн таких пацієнтів, що становить 25–30 % усієї та близько 75–90 інфекційної захворюваності. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група захворювань в останні роки має постійну тенденцію до збільшення [1].

За результатами дослідження Міжнародної діабетичної федерації, 537 млн дорослих у світі живуть з цукровим діабетом (ЦД), на цю хворобу хворіє кожен 10-й. За прогнозами, до 2030 року їх кількість може зрости до 643 млн або навіть 700 млн. Поширеність ЦД в Україні сягає близько 1 мільйона, але, оскільки на кожен зареєстрований випадок припадає два-три випадки недиагностованого захворювання, то вже зараз можна говорити про більш ніж 1,5–2 мільйони хворих. Коли говорять про ЦД зазвичай мають на увазі ЦД 2-го типу, який складає 85–90 % від усіх випадків захворювання [2].

З іншого боку, відомо, що майже 90 % населення земної кулі мають порушення в складі мі-

рофлори, зокрема мікробіому ротової порожнини. Ця ділянка містить кілька окремих біотопів: фізіологічні (бактерії слини, зубної бляшки, ясенної борозни, мигдаликів) та патологічні (мікробіом каріозної порожнини, ураженої слизової оболонки та мигдаликів). У літературі описані взаємопов'язані зміни між розвитком діабету та станом тканин пародонта. Діабетична мікроангіопатія, котра стосується і тканин ротової порожнини, зміни складу ясенного секрету, запальна відповідь організму та дисбаланс оральної мікрофлори в разі діабету зумовлюють пародонтит, а запалення тканин пародонта негативно впливає на контроль глікемії, замикаючи патологічне коло взаємного впливу [3].

Очевидно, що хворі на ЦД також страждають на ГРЗ і у багатьох випадках для лікування респіраторної патології їм призначають антибактеріальні засоби, що може бути причиною зміни мікробного складу ротоглоткового мікробіому. Крістіан-Халлундбек Міккельсен з Центру дослідження діабету лікарні Гентофте та Копенгагенського університету стверджує, що пацієнти з діабетом 2-го типу значно частіше використовують антибіотики, порівняно з контрольною групою осіб без діабету [4]. Отже, з одного боку, у пацієнтів з ЦД є більше причин приймати антибіотики, а з іншого – самі ці препарати можуть ускладнювати перебіг діабету, впливаючи на склад мікробіому різних біотопів і безпосередньо втручаючись у обмін глюкози в організмі.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Метою нашого дослідження було з'ясувати частоту та структуру антибіотикотерапії при ГРЗ у хворих на ЦД, котру отримувала дана категорія пацієнтів на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування, виявити зміни мікробіому ротоглотки у пацієнтів з ЦД 2-го типу на фоні лікування респіраторної вірусно-бактеріальної патології у стаціонарі, та порівняти їх із даними хворих на ЦД з гострими респіраторними захворюваннями у амбулаторних умовах.

Матеріал і методи дослідження. У комплекс клініко-лабораторних досліджень, окрім стандартних методик, які використовують для обстеження пацієнтів із ЦД, було включено анкетування з приводу частоти ГРЗ та препаратів, які використовувались для їх лікування, аналіз історій хвороб стаціонарних пацієнтів, бактеріологічне дослідження мазків із ротоглотки 25 амбулаторних пацієнтів та 39 стаціонарних хворих із ЦД, що отримували антибіотикотерапію з приводу ГРЗ в анамнезі. Мазки з ротоглотки забирали стерильним ватним тампоном з наступним посівом на елективні та селективні живильні середовища, які згодом інкубували при оптимальній температурі протягом 24–48 год. Після завершення інкубації ідентифікували мікроорганізми за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями.

Результати й обговорення. Проаналізували кількість випадків ГРЗ у амбулаторних пацієнтів і з'ясували, що 1 раз впродовж останнього року на респіраторну інфекцію перехворіли 11 (44,0 %) людей, 10 (40,0 %) – хворіли двічі на рік, та 4 (16,0 %) – три і більше разів на рік. Зазвичай у стаціонар госпіталізують пацієнтів із тяжким перебігом респіраторних епізодів, тому ми опрацювали дані стосовно тривалості хвороби та термінів госпіталізації хворих на ГРЗ на фоні ЦД. Серед 39 осіб, які отримували стаціонарне лікування, у 8 (20,51 %) тривалість хвороби була до 10 днів, у 26 (66,67 %) – до 20 днів, у 5 (12,82 %) – більше 20 днів. Причому 3 (7,69 %) пацієнтів були госпіталізовані впродовж перших трьох днів хвороби, 25 (64,11 %) – протягом першого тижня, а решта 14 (35,90 %) – госпіталізовані пізніше 7 дня від початку захворювання. Така динаміка дає змогу припустити, що чим швидше був госпіталізований пацієнт, тим менше тривало його лікування, що має вирішальне значення для вартості терапії та швидкості відновлення важливих показників життєдіяльності.

Багато дослідників вказують на взаємний вплив використання антибактеріальних препаратів та розвитку і перебігу ЦД 2-го типу [5–7]. Зокрема відмічається центральна роль мікробіоти кишечника, яка виконує ряд надзвичайно важливих функцій і може призвести до розвитку порушення метаболізму поживних речовин (глюкози), змін

енергетичного балансу, регуляції секреції кишкових гормонів, чутливості до інсуліну, толерантності до глюкози, відкладання ліпідів з наступним розвитком ожиріння і ЦД 2-го типу, з одного боку. А з іншого – при ЦД 2-го типу підвищується частота інфекційних захворювань різної локалізації, що, в свою чергу, призводить до збільшення сумарного навантаження антибіотиками (5 або більше класів) та подовження тривалості використання останніх (протягом 90 і більше днів на рік), що суттєво порушує рівновагу мікробіому загалом та кишечника зокрема [5]. Про роль і структурні зміни ротоглоткової мікробіоти у пацієнтів з ЦД 2-го типу інформації є надзвичайно мало, хоча респіраторна патологія є провідною серед даної категорії пацієнтів, особливо у період пандемії COVID-19 [7]. Антибіотики, впливаючи на мікробіом, сприяють розвитку цукрового діабету і в подальшому сам діабет стає причиною частішого вживання антибіотиків (рис. 1).

Аналіз використання антибактеріальних засобів свідчить про значні структурні відмінності у складі антибіотикотерапії в амбулаторних та стаціонарних хворих (рис. 2).



Рис. 1. Взаємозв'язок використання антибактеріальних препаратів та розвитку і перебігу ЦД 2-го типу.

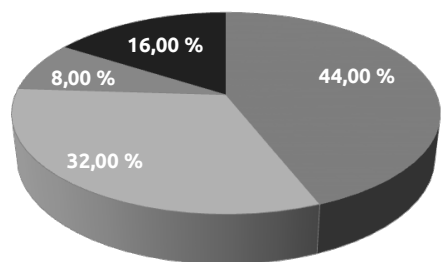


Рис. 2. Структура антибіотикотерапії ГРЗ у пацієнтів на фоні ЦД на амбулаторному етапі.

52,0 % анкетованих пацієнтів приймали макроліди: азитроміцин (44,0 %) та еритроміцин (8,0 %). На другому місці за частотою прийому були цефалоспоринони – 32,0 %, решта 16,0 % – застосовували напівсинтетичні пеніциліни, зокрема аугментин. Дві третини хворих із ЦД (68,0 %) використовували антибіотики перорально під час амбулаторного лікування, оскільки, згідно зі Стандартом медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», розробленим на виконання наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення», лікарям ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, призначати внутрішньом'язове введення антибактеріальних препаратів пацієнтами самостійно чи їхніми родичами /законними опікунами / іншими особами на дому заборонено [9]. Решта – 32,0 % опитаних пацієнтів із ЦД 2-го типу, отримували антибіотики внутрішньом'язово, відвідуючи амбулаторію, у процедурному кабінеті.

У стаціонарі антибіотикотерапія в основному проводилась цефалоспоринонами та макролідами, рідше використовували карбапенеми, аміноглікозиди та фторхінолони (рис. 3). У деяких пацієнтів (5,13 %) використовували комбінації двох антимікробних засобів. У стаціонарних умовах пацієнти з ЦД приймали антибактеріальні препарати парентерально у 89,73 % випадків, причому в деяких випадках комбіновану антибіотикотерапію складали препарати з парентеральним та пероральним застосуванням.

У літературних джерелах є вказівки на специфіку збудників, що викликають респіраторні інфекції у осіб із ЦД, зокрема зазначають, що максимально поширеними збудниками пневмонії у таких пацієнтів є *K. pneumoniae* та *S. aureus*. На другому місці є *S. pneumoniae*. Частота виявлення певних мікроорганізмів та структура мікробіому верхніх дихальних

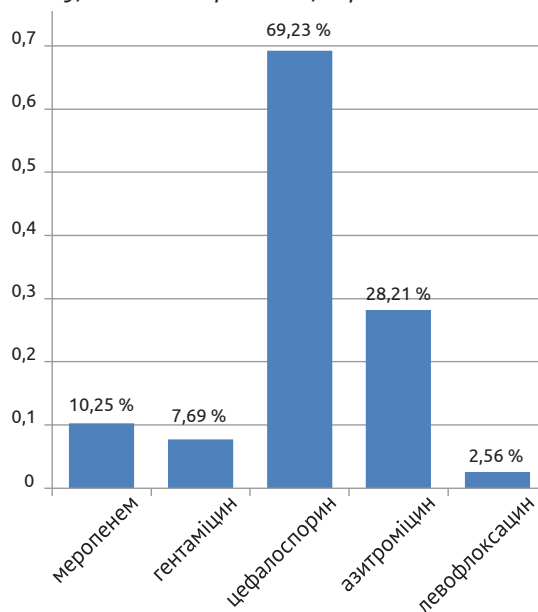


Рис. 3. Використання антибіотиків у стаціонарних хворих з ЦД 2-го типу з приводу лікування респіраторної патології.

шляхів залежать від тривалості перебування хворих на ЦД у стаціонарі [5]. Крім того, рівень глікемії може впливати на метаболізм певних антибактеріальних препаратів у організмі з одного боку, а з іншого – антибіотики шляхом індукції дисбіотичних змін у кишечнику можуть порушувати засвоєння цукрів, котрі поступають з їжею, і тим самим впливати на рівень глюкози у крові, безпосередньо впливаючи на стан пацієнтів з ЦД 2-го типу.

За результатами бактеріологічного дослідження ми враховували лише ті штами мікроорганізмів, що висівались у клінічно значущих концентраціях (більше 10^6 КУО/мл) і відповідно могли бути причиною захворювань дихальних шляхів у хворих із ЦД, ігноруючи ряд сапрофітних мікроорганізмів та представників умовно-патогенної мікробіоти, що висівались у значно менших концентраціях, оскільки згідно з попередньо згаданим Стандартом медичної допомоги, персистенція бактерій в кількості 10^2 – 10^3 КУО/мл у нестерильному локусі або виділення із нестерильного локусу нового мікроорганізму без клінічних симптомів інфекційного захворювання у пацієнта не може слугувати обґрунтуванням для початку, продовження або корекції антибіотикотерапії. Спектр виділених мікроорганізмів із ротоглотки пацієнтів з ЦД 2-го типу представлений у таблиці 1.

Виявили практично однакову кількість *S. aureus* у стаціонарних (12,82 %) та амбулаторних (12,00 %) пацієнтів із ЦД, що свідчить про хронічне носійство, яке є результатом частого перебування цих хворих у стаціонарі. Вчетверо частіше виявленню *S. pneumoniae* у стаціонарних хворих обумовле-

Таблиця 1. Представники мікробіому ротоглотки у пацієнтів, хворих на ГРЗ на фоні ЦД 2-го типу

Назва мікроорганізму	Стационарні пацієнти		Амбулаторні пацієнти	
	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	5	12,82	3	12,00
<i>K. pneumoniae</i>	3	7,69	–	–
<i>S. pneumoniae</i>	6	15,38	1	4,00
<i>E. coli</i>	1	2,56	3	12,00
<i>Candida spp.</i>	18	46,15	5	20,00
Всього штамів	33		12	

не тяжчим перебігом респіраторних епізодів, це підтверджує і виявлення у 7,69 % пацієнтів *K. pneumoniae*. Вдвічі частіше висівання грибів роду *Candida* серед обстежених у лікарні – 46,15 % та 20,00 % відповідно – вказує на розвиток дисбіозу ротоглотки через тривалий прийом антибактеріальних препаратів з більш широким спектром дії. Частіше виявлення *E. coli* в амбулаторних умовах може бути пов'язано із особливостями харчування, а відсутність у 52,00 % амбулаторних пацієнтів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у клінічно-значущих концентраціях є закономірним.

Висновки. Отже, на амбулаторному етапі хворі на ЦД 2-го типу отримували антибіотики у 68,0 % випадків перорально. Серед призначених препаратів переважали макроліди та цефалоспори. У стаціонарі цефалоспори призначали практично вдвічі частіше, ніж на догоспітальному

етапі: 32,00 % та 69,23 % відповідно. Перебування у стаціонарі з приводу респіраторної патології у пацієнтів з ЦД на фоні прийому антибіотиків є фактором додаткового ризику контамінації лікарняними штамми мікроорганізмів та частіше сприяє розвитку дисбіотичних змін ротоглотки з розвитком кандидозу. Зміни мікробіому ротоглотки у даній категорії пацієнтів можуть бути як причиною прийому антибіотиків, так і наслідком антибіотикотерапії.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на суттєвий взаємний вплив антибіотикотерапії та перебігу основного захворювання у хворих на ЦД 2-го типу, актуальним буде подальше дослідження даної теми з визначенням антибіотикорезистентності представників ротоглоткового мікробіому як сапрофітної, так і умовно-патогенної когорти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диференційна діагностика гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей : метод. вказ. для студентів 5–6-х курсів та лікарів-інтернів / С. В. Кузнецов, Т. Г. Вовк, О. Н. Ольховська, А. Н. Татаркіна. – Харків : ХНМУ, 2019. – 36 с.

2. Ковалевська І. В. Дослідження асортименту медичних препаратів для лікування цукрового діабету на медичному ринку України / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, О. М. Євтушенко // Фармацевтичний журнал. – 2019. – № 2. – С. 13–23.

3. Савичук Н. О. Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального і стоматологічного здоров'я / Н. О. Савичук // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». – 2021. – № 4 (497). – С. 57.

4. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes, overweight and obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the national FINRISK study / J. Nuotio, T. Niiranen, T. T. Laitinen [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2022. DOI: 10.1186/s12902-022-01197-y.

5. Климнюк С. І. Вплив антибіотикотерапії на мікрофлору різних біотопів у пацієнтів, хворих на цукровий діабет / С. І. Климнюк, В. Б. Ясній, О. Р. Ясній // Здобутки

клінічної і експериментальної медицини. – 2021. – № 2. – С. 83–86. DOI: 10.11603/1811-2471.2021.vi2.12206.

6. Association between antibiotics use and diabetes incidence in a nationally representative retrospective cohort among Koreans / S. J. Park, Y. J. Park, J. Chang [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 21681. DOI: 10.1038/s41598-021-01125-5.

7. Retrospective Analysis of Antibiotic Therapy and Sensitivity to Antifungals of Fungi of the Genus *Candida*, Secreted from Patients with Viral-Bacterial Pneumonia Associated with COVID-19 / L. Romanyuk, S. Klumnyuk, H. Mykhailyshyn [et al.] // Mikrobiol. Z. – 2022. – Vol. 84 (1). – P. 15–19.

8. Food is medicine: actions to integrate food and nutrition into healthcare / S. Downer, S. A. Berkowitz, T. S. Harlan [et al.] // Food for Thought. – 2020. – Vol. 369. DOI: 10.1136/bmj.m2482.

9. Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» Наказ МОЗ України № 823 від 18.05.2022.- URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022_823_smd_rac_antybact.pdf.

REFERENCES

1. Kuznetsov, S., Vovk, T., Olkhovska, O., & Tatarkina, A. (2019). *Dyferentsiina diahnozyka hostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u ditei : metod. vkaz. dlia studentiv 5–6-kh kursiv ta likariv-interniv [Differential diagnosis of acute respiratory viral infections in children: method. order for 5th-6th year students and intern doctors]*. Kharkiv: KhNMU [in Ukrainian].
2. Kovalevska, I., Ruban, O., & Yevtushenko, O. (2019). Doslidzhennia asortymentu medychnykh preparativ dlia likuvannia tsukrovovho diabetu na medychnomu rynku Ukrainy [Study of the assortment of medical drugs for the treatment of diabetes on the medical market of Ukraine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical Journal*, 2, 13-23 [in Ukrainian].
3. Savychuk, N. (2021). Mikrobiom porozhnyyny rota ta yoho rol u pidtrymani zahalnoho i stomatolohichnoho zdorovia [Microbiome of the oral cavity and its role in maintaining general and dental health]. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia» – Medical Newspaper "Health of Ukraine of the 21st century"*, 4, 57 [in Ukrainian].
4. Nuotio, J., Niiranen, T., & Laitinen, T.T. (2022). Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes, overweight and obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the national FINRISK study. *BMC Endocr. Disord.*, 22, 284. DOI: 10.1186/s12902-022-01197-y.
5. Klimniuk, S., Yasniy, V., & Yasniy, O. (2021). Vplyv antybiotykoterapii na mikrofluoru riznykh biotopiv u patsientiv, khvorykh na tsukrovyi diabet [The effect of antibiotic therapy on the microflora of different biotopes in patients with diabetes]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2, 83-86. DOI: 10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12206 [in Ukrainian].
6. Park, S.J., Park, Y.J., & Chang, J. (2021). Association between antibiotics use and diabetes incidence in a nationally representative retrospective cohort among Koreans. *Scientific Reports*, 11, 21681. DOI: 10.1038/s41598-021-01125-5.
7. Romanyuk, L., Klumnyuk, S., Mykhailyshyn, H., Volch, I., & Kravets, N. (2022). Retrospective Analysis of Antibiotic Therapy and Sensitivity to Antifungals of Fungi of the Genus *Candida*, Secreted from Patients with Viral-Bacterial Pneumonia Associated with COVID-19. *Mikrobiol. Z.*, 1, 15-19.
8. Downer, S., Berkowitz, S.A., Harlan, T.S., Olstad, D.L., & Mozaffarian, D. (2020). Food is medicine: actions to integrate food and nutrition into healthcare. *Food for Thought*, 369. DOI: 10.1136/bmj.m2482.
9. (2022). Standart medychnoi dopomohy «Ratsionalne zastosuvannia antybakteryialnykh i antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoiu» Nakaz MOZ Ukrainy № 823 vid 18.05.2022 – Standard of medical care "Rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and preventive purposes" Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 823 dated 18.05.2022. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022_823_smd_rac_antybact.pdf [in Ukrainian].

THE STRUCTURE OF ANTIBIOTIC THERAPY OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES AND THE STATE OF THE OROPHARYNGEAL MICROBIOME

©L. I. Malinovska, L. V. Fedyshyn, O. R. Revura, L. B. Romanyuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim – to find out the frequency and structure of antibiotic therapy for acute respiratory syndrome in patients with diabetes mellitus, at the outpatient and inpatient stages of treatment, to identify changes in the oropharyngeal microbiome in these patients.

Material and Methods. The complex of clinical and laboratory studies for the examination of patients with DM included a questionnaire about the frequency of prescribing antibiotics, an analysis of the disease histories of inpatients, and a bacteriological examination of swabs from the oropharynx of 25 outpatients and 39 patients with DM. Material from the oropharynx was examined by a standard bacteriological method.

Results. Predominance of the prescription of macrolides and cephalosporins at the outpatient stage with mostly oral intake, and twice as often the use of cephalosporins parenterally in the hospital, the influence of antibiotic therapy on the state of the oropharyngeal microbiome in patients who had an acute coronary syndrome against the background of type II diabetes were revealed: almost the same amount of *S. aureus* in inpatient (12.82 %) and outpatient (12.00 %) patients with diabetes, which indicates chronic carriage; detection of *S. pneumoniae* is four times more frequent in hospitalized patients, and in 7.69 % of patients *K. pneumoniae*. The sowing of fungi of the genus *Candida* is twice as frequent among those examined in the hospital – 46.15 %. More frequent detection of *E. coli* in outpatient settings.

Conclusions. At the outpatient stage, patients with type II diabetes received antibiotics orally in 68.0 % of cases. Staying in a hospital for respiratory pathology in patients with diabetes on the background of taking antibiotics is an additional risk factor for contamination with hospital strains of microorganisms and more often contributes to the development of dysbiotic changes in the oropharynx with the development of candidiasis. Changes in the microbiome of the oropharynx in this category of patients can be both a reason for taking antibiotics and a consequence of antibiotic therapy.

KEY WORDS: antibiotics; diabetes; respiratory infections; microbiome.

Отримано 05.07.2023

Електронна адреса для листування: romanyuk@tdmu.edu.ua