

Яремчук Т.П.

Львовский национальный университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Yaremchuk T.

Danylo Galitsky National University, Lviv, Ukraine

Оценка эффективности пробиотика Неопробио в восстановлении нарушенного микробиома влагалища беременных

Designation of probiotic Neoprobio efficiency in recovery
of normal vaginal microbiome in the pregnant

Резюме

Введение. Микробиом влагалища является одним из самых важных факторов благоприятного протекания гестационного процесса, нормального функционирования системы «мать – плацента – плод», развития мозга плода, вынашивания беременности, неосложненного течения родов. Восстановление микробиома влагалища при акушерских осложнениях и экстрагенитальной патологии является основным методом профилактики нарушений развития плода. Поэтому лечение пробиотиками имеет особенное значение у больных беременных.

Цель исследования – оценка эффективности пробиотика Неопробио в восстановлении нарушенного микробиома влагалища беременных с угрозой преждевременных родов и у женщин с гестационным пиелонефритом.

Материалы и методы. Материалом исследования были клинические показатели историй болезни, результаты бактериоскопического и бактериологического обследования влагалищного микробиома 20 беременных с угрозой преждевременных родов в сроке 23–28 недель беременности и 15 беременных с гестационным пиелонефритом в отделении патологии беременности Львовской областной клинической больницы в 2017 г. Методы исследования: клинические, биохимические, иммуноферментные, бактериоскопические и бактериологические, УЗИ.

Результаты и обсуждение. Угроза преждевременных родов и гестационный пиелонефрит сопровождается развитием дисбиоза влагалища с уменьшением или исчезновением *Lactobacillus spp.* и колонизацией влагалища грамотрицательной кишечной микрофлорой в патогенных концентрациях. Результаты лечения пробиотиком Неопробио больных беременных (с угрозой преждевременных родов, гестационным пиелонефритом) показали его высокую эффективность в восстановлении микробиома влагалища при влагалищном дисбиозе. Наблюдалось количественное и качественное восстановление пула *Lactobacillus spp.* через 10 дней лечения влагалищными суппозиториями Неопробио на фоне сохраняющей терапии или 7-дневного лечения цефтриаксоном.

Выводы. Лечение пробиотиком Неопробио имеет высокую эффективность в восстановлении влагалищного микробиома при влагалищном дисбиозе беременных и во время антибиотикотерапии. Неопробио рекомендуется к применению у больных беременных.

Перспективы дальнейших исследований – изучение динамики показателей влагалищного микробиома в отдаленном периоде после лечения Неопробио.

Ключевые слова: Неопробии, микробиом влагалища, угроза преждевременных родов, гестационный пиелонефрит.

Abstract

Introduction. Vaginal microbiome is one of the most important factors of favorable course of pregnancy, normal functions of the system "mother-placenta-fetus", fetal brain development, pregnancy maturation and uncomplicated labor. Replacement of normal vaginal microbiome in obstetrical complications and extragenital pathology is the basis method of prevention of fetal development disturbance. Therefore treatment by probiotics has especial importance in the ill pregnant.

The aim of research has been designation of probiotic Neoprobio efficiency in recovery of normal vaginal microbiome in the pregnant with the threat of preterm delivery or gestational pyelonephritis.

Materials and methods. Indicators of obstetrical case reports and results of bacterioscopic and bacteriologic research of vaginal microbiome in 20 pregnant with the threat of preterm delivery in terms of 23–28 weeks of pregnancy and in 15 women with gestational pyelonephritis have been by materials of research. Women treated in the department of pregnancy pathology in Lviv regional clinical hospital in 2017. The methods of research were clinical, biochemical, immunoferrmental, USG, bacterioscopic and bacteriologic methods.

Results. It has been found out that patients with the threat of preterm delivery or gestational pyelonephritis have vaginal dysbiosis, which are manifested by reduction or absence of *Lactobucillus* spp. and colonization by gram/negative colonic microflora in pathogenic concentrations. Results of probiotic Neoprobio implication have demonstrated its high efficiency in normal vaginal microbiome resumption. Quantitative and qualitative recovery of *Lactobacillus* spp. pule has been discovered after 10 days treatment by Neoprobio vaginal suppositories together with preserving therapy or treatment by ceftriaxon.

Conclusions. Treatment by probiotic Neoprobio has high efficiency in normal vaginal microbiome resumption in vaginal dysbiosis or ceftriaxon treatment. Neoprobio is recommended for implication to ill pregnant.

Future research perspectives – the determine of vaginal microbiome indicators in postponement period after Neoprobio treatment.

Keywords: Neoprobio, vaginal microbiome, threat of preterm delivery, gestational pyelonephritis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Микробиом влагалища является одним из важнейших факторов благоприятного протекания гестационного процесса, нормального функционирования системы «мать – плацента – плод», развития мозга плода, доношивания беременности, неосложненного течения родов. Во влагалище женщины идентифицированы микроорганизмы 24 семейств и комбинаций филогенетических, нефилогенетических, доминирующих и недоминирующих микроорганизмов, которые создают влагалищный нормобиоциноз [2]. Основными видами микробиоценоза влагалища по C. Нау [6] являются:

- Отсутствие или незначительное количество микроорганизмов во влагалище (тип мазка после антибиотиков, только эпителиальные клетки, нет данных о бактериальном вагинозе, нет лактобацилл).

- Нормобиоциноз (преобладание морфотипов *Lactobacillus* spp., менее 4 доминирующих морфотипов микроорганизмов во влагалище), промежуточный тип микробиоты (смешанная микрофлора с присутствием *Lactobacillus* spp. Но морфотипы *Gardnerella* и/или *Mobiluncus* также присутствуют, 5–6 морфотипы микроорганизмов).
- Бактериальный вагиноз (доминантные морфотипы *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae*, фузобактерии и другие микроорганизмы, «ключевые» клетки. Бактерии *Lactobacillus* spp. в малом количестве или совсем отсутствуют, более 6 морфотипов микроорганизмов во влагалище).
- Аэробный вагинит (только грамположительные кокки, отсутствуют молочнокислые бактерии, десквамация эпителия влагалища, токсическая зернистость полинуклеарных лейкоцитов) [6].

Подтверждено, что богатая в количественном отношении микрофлора влагалища редуцируется во время беременности с доминированием *Lactobacillus* spp. (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. johnsonii* вида *Lactobacillales* семейства *Lactobacillaceae*), *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetales*. По современным представлениям, во влагалище доминируют 1–2 вида *Lactobacillus* spp., колонизационную резистентность которых регулирует *L. johnsonii* и энтерококки-комменсалы влагалища [2].

Микробиом влагалища беременной женщины имеет отличия в качественном и количественном составе микроорганизмов-комменсалов от микробиоты влагалища вне беременности. Это обусловлено гормональными и иммунными изменениями, ассоциированными с беременностью. В период с I триместра беременности до родов во влагалище увеличивается концентрация лактобацилл (с 6 КОЕ/мл до 7 КОЕ/мл), бифидобактерий (с 4,2 КОЕ/мл до 4,8 КОЕ/мл) и уменьшается содержание коринебактерий (с 3,5 КОЕ/мл до 1,5 КОЕ/мл), стафилококков (с 1,8 КОЕ/мл до 1 КОЕ/мл), стрептококков (с 0,2 КОЕ/мл до 0,1 КОЕ/мл), энтерококков (с 0,1 КОЕ/мл до 0–0,02 КОЕ/мл), энтеробактерий (с 0,4 КОЕ/мл до 0–0,01 КОЕ/мл), пептострептококков (с 1,2 КОЕ/мл до 0,5 КОЕ/мл), пропионибактерий (с 0,2 КОЕ/мл до 0), бактериоидов (с 0,6 КОЕ/мл до 0,1 КОЕ/мл), кандид (с 0,1–0,2 КОЕ/мл до 0–0,1 КОЕ/мл) [1].

Облитерация цервикального канала слизистой пробкой, антимикробные свойства секрета цервикальных желез, лейкоциты децидуальной оболочки матки предупреждают инфицирование нижнего полюса плодных оболочек и *decidua parietalis*. Нормальная микрофлора влагалища не способна образовывать LPS эндотоксина и другие токсины, которые приводят к геморрагиям и некрозу децидуальной оболочки матки при восходящем инфицировании плода. При неосложненной беременности в околоплодных водах содержится очень малое количество лактобактерий и других микробов-комменсалов [4].

Микробиом ротовой полости, влагалища, матки и околоплодных вод формирует микробиом плода/новорожденного, стимулирует развитие лимфатических узлов кишечника плода, иммунной системы плода и новорожденного, программирует последующую заболеваемость детей и подростков [5, 7–9, 11, 12]. При физиологическом течении беременности с увеличением ее срока в околоплодных водах появляются в очень малых количествах микробы-комменсалы семейств

Lactobacillaceae и Staphylococcaceae. В плаценте также оказываются Lactobacilli, Bifidobacteria и Proteobacteria [2, 11, 12]. При восходящем инфицировании в околоплодных водах грамотрицательные анаэробные микроорганизмы образуют биопленки, резистентные к действию антибиотиков [10].

Беременные женщины с дисбиозом влагалища и бактериальным вагинозом составляют группу высокого риска акушерско-гинекологических и перинатальных осложнений, таких как выкидыши, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, низкая масса новорожденных детей, послеродовые эндометриты, постоперационные инфильтраты малого таза, постабортный эндометрит, снижение резистентности к возбудителям СТИ, диспареуния [6].

Воспалительные болезни беременных являются фактором риска внутриутробного инфицирования плода гематогенным путем. Лечение антибиотиками повреждает микробиом плода и формирует последующую заболеваемость детей и подростков: колики новорожденных, неонатальный сепсис и некротический энтероколит, бронхиальную астму и другие аллергические заболевания, сахарный диабет, желудочно-кишечные заболевания, диарею, избыточный вес и ожирение, нарушение когнитивных функций и психомоторного развития, поведенческие расстройства и аутизм [5, 7–9, 11, 12]. Поэтому лечение пробиотиками имеет особое значение у больных беременных.

Современные пробиотики по своему содержанию являются пребиотиками, пробиотиками и постбиотиками. Одним из новых препаратов в практической деятельности акушеров-гинекологов является вагинальный пробиотик Неопробио. Это пробиотические вагинальные суппозитории, содержащие живые культуры молочнокислых бактерий рода Lactobacillales. В состав одного суппозитория входят микроорганизмы, которые признаны нормальной микрофлорой влагалища: Lactobacillus plantarum 200 D, Enterococcus faecium 77 D, Enterococcus durans Sm. Один суппозиторий содержит 1×10^9 КОЕ/г (не менее 1×10^7 КОЕ/г) живых пробиотических молочнокислых бактерий. Неопробио также содержит лактозу, то есть пребиотик, который необходим для метаболизма молочнокислых бактерий. В состав Неопробио входит аскорбиновая кислота, которая снижает pH секрета влагалища, восстанавливает оптимальную среду для развития молочнокислых бактерий и нормальной бактериальной микрофлоры. В Неопробио содержится фолиевая кислота, которая положительно влияет на восстановление эпителия влагалища за счет активизации синтеза и репарации ДНК и активизации митозов.

Преимуществом средства Неопробио по сравнению с другими пробиотиками является присутствие в составе необходимого количества энтерококков-комменсалов влагалища, которые есть в метаболической цепи молочнокислых бактерий. Это позволяет добиться длительного удержания во влагалище введенных лактобактерий, которые способствуют восстановлению собственной генетически детерминированной нормальной микрофлоры влагалища, собственных молочнокислых бактерий, и предотвращают восходящие внутриматочные инфекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление нормального микробиома влагалища у беременных с угрозой преждевременных родов, у женщин с гестационным пиелонефритом и оценка клинической эффективности пробиотика Неопробио.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были клинические показатели историй болезней, результаты бактериоскопического и бактериологического обследования влагалищного микробиома 20 беременных с угрозой преждевременных родов в сроке 23–28 недель гестации и 15 беременных с гестационным пиелонефритом в отделении патологии беременности Львовской областной клинической больницы в 2017 г. Лечение больных беременных проводилось согласно клиническим протоколам приказов МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г., № 676 от 31.12.2004 г., № 624 от 3.11.2008 г., № 330 от 15.06.2007 г. Лечение беременных с гестационным пиелонефритом проводилось внутривенным введением цефтриаксона в дозе 1 г дважды в сутки 7 дней. Пробиотик Неопробио назначался вагинально в дозе 1 суппозиторий 2 раза в сутки 10 дней.

Методы исследования: клинические, биохимические, иммуноферментные, бактериоскопические и бактериологические, УЗИ.

Бактериоскопический метод исследования микробиома шейки матки и влагалища проведен в соответствии с требованиями клинических исследований. Бактериоскопическое исследование мазков из влагалища проводилось после окраски по Паппенгейму с использованием фиксатора Май-Грюнвальда и краски Романовского. Бактериологический метод исследования применен для выяснения особенностей микробиома влагалища и шейки матки пролеченных больных и здоровых беременных. Посевы из шейки матки и влагалища больных и здоровых беременных проводились на 5%-й кровяной агар, желточно-солевой и шоколадный агар, среды Эндо, Сабуро, Блоурока и МРС-2. Посев для количественной оценки микрофлоры проводился методом Гоулда. Дополнительно бактерии окрашивались по Граму. В качестве показателя микробной контаминации влагалища и шейки матки применялся показатель присутствия микроорганизмов 1×10^1 КОЕ/г. Показатель концентрации микроорганизмов 1×10^2 КОЕ/г и более расценивался как колонизация. Присутствие гемолитических форм микробов, патогенных энтеробактерий в количестве 1×10^3 КОЕ/г и более, грибов рода *Candida albicans* и концентрации условно-патогенных микробов 1×10^4 КОЕ/г и более расценивались как возможный этиологический фактор воспалительных осложнений.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании установлено, что угроза преждевременных родов и гестационный пиелонефрит сопровождаются развитием дисбиоза влагалища с уменьшением количества или исчезновением *Lactobacillus spp.* и колонизацией влагалища грамотрицательной кишечной микрофлорой в патогенных концентрациях. Эти нарушения являются причинным фактором возникновения данных гестационных осложнений.

У беременных с угрозой преждевременных родов нормальная микрофлора влагалища – *Lactobacillus* spp. и *St. Epidermidis* – обнаружена в 15,0±8,19% в низких концентрациях $1 \times 10^{2-3}$ КОЕ/г. В 85,0±8,19% случаев наряду с *St. epidermidis* высевался *St. aureus* в 10,0±6,88% женщин в концентрациях 1×10^2 КОЕ/г, *E. coli* в 55,0±11,4% случаев, в концентрациях 1×10^4 – 1×10^6 КОЕ/г, *Corynebacterium pseudomonas* в 10,0±6,88% в концентрациях $1 \times 10^{2-3}$ КОЕ/г, *Klebsiella morganii* в 5,0±5,0% случаев в концентрации 1×10^2 КОЕ/г, *Enterococcus faecalis* у 25,0±9,93% беременных в концентрациях $1 \times 10^{4-5}$ КОЕ/г, *Candida albicans* в 35,0±10,9% случаев в концентрациях $1 \times 10^{3-6}$ КОЕ/г, то есть в посевах из влагалища преобладала условно-патогенная грамотрицательная кишечная микрофлора в 35,0±10,9% случаев в сочетании с *Candida albicans*.

Лечение женщин с угрозой преждевременных родов проводилось в соответствии с требованиями действующих клинических протоколов приказов МЗ Украины. Проводился острый токолиз внутривенным введением Гинипрала, интравагинально назначались микронизированные прогестероны (лютеина, утрожестан, эндометрин), препараты магния (магне В6, Магникум), эссенциальные фосфолипиды (Энерлив, Эссенциале-форте), профилактика РДС дексаметазоном/бетаметазоном, поливитамины/микроэлементные комплексы. Для коррекции дисбиоза влагалища больных беременных был применен препарат Неопробио. Результаты применения пробиотика Неопробио у больных беременных показали его высокую эффективность в восстановлении микробиома при влагалищном дисбиозе. Наблюдалось количественное и качественное восстановление пула *Lactobacillus* spp. через 10 дней лечения влагалищными свечами Неопробио, которые предназначались вместе со сберегающей терапией.

В группе женщин с угрозой преждевременных родов перед выпиской из стационара наблюдалось улучшение бактериологических показателей микробиома влагалища. Увеличилась частота выделения *Lactobacillus* spp. к 90,0±6,88% случаев в концентрациях $1 \times 10^{5-7}$ КОЕ/г, увеличилась концентрация *St. epidermidis* до 1×10^4 КОЕ/г. Концентрация *E. coli* составляла 1×10^2 КОЕ/г у 10,0±6,88% женщин, *Enterococcus faecalis* в 1×10^2 КОЕ/г также у 10,0±6,88% беременных, *Candida albicans* – 1×10^3 КОЕ/г у 15,0±8,19% беременных.

У всех женщин беременность была доношенной, роды своевременными, прошли без осложнений и закончились рождением здоровых детей.

Видовой и количественный состав микрофлоры влагалища беременных с угрозой преждевременных родов до и после лечения Неопробио представлен на рис. 1.

В группе беременных с гестационным пиелонефритом в посевах мочи в 60,0±13,1% случаев высеяна *E. coli* в концентрациях 1×10^5 – 1×10^6 КОЕ/г, в 40,0±13,1% случаев выделен *St. haemolyticus* (гемолиз А) 1×10^3 – 1×10^5 КОЕ/г. Из влагалища чаще всего высевались те же микроорганизмы, что из мочи, в сочетании с *St. epidermidis*, последний в концентрациях 1×10^2 КОЕ/г в 40,0±13,1% случаев. *E. coli* выделена в 53,33±13,3% случаев в концентрациях 1×10^4 – 1×10^5 КОЕ/г, *St. haemolyticus* (гемолиз α) – в 33,33±12,6% беременных в концентрациях 1×10^3 – 1×10^4 КОЕ/г. Данная грамположительная бактерия в низких

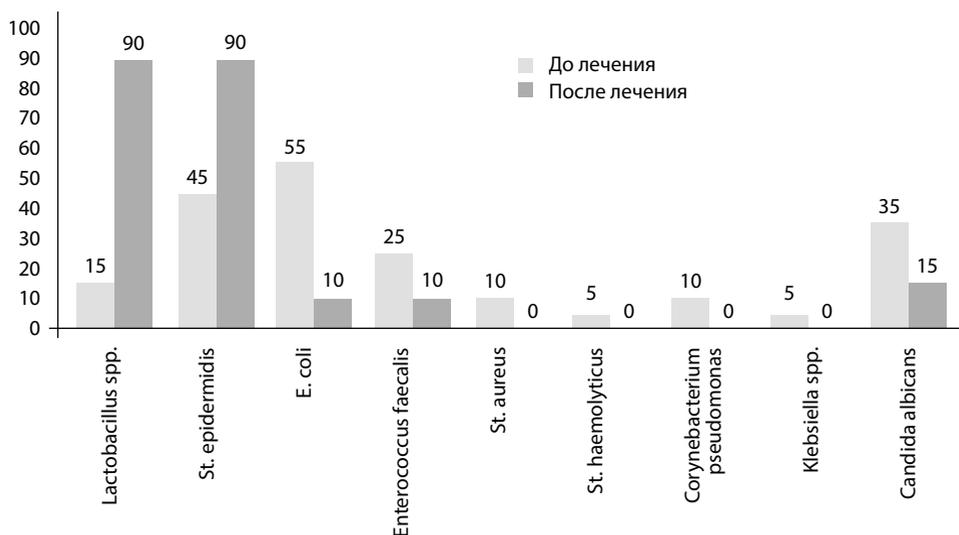


Рис. 1. Видовой и количественный состав микрофлоры влагалища беременных с угрозой преждевременных родов до и после лечения Неопробио, %

концентрациях может быть комменсалом органов мочевыделительной системы человека, но в высоких концентрациях является возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний, в т.ч. аэробного бактериального вагинита. *St. haemolyticus* у здоровых женщин выделяется из влагалища в 5% случаев и колонизирует влагалище транзиторно. *Str. haemolyticus* α был выделен в 26,67+11,8% случаев в концентрациях $1 \times 10^{3-5}$ КОЕ/г. *Enterococcus faecalis* высеянный у 13,33+9,09% беременных в концентрации 1×10^3 КОЕ/г, *Candida albicans* – в 33,33+12,6% случаев в концентрациях $1 \times 10^{4-6}$ КОЕ/г. *Lactobacillus* spp. выделены у 13,33+9,09% беременных в концентрации 1×10^3 КОЕ/г. Микрофлора влагалища была подобна возбудителям гестационного пиелонефрита.

Лечение больных беременных проводилось согласно клиническому протоколу (приказ МЗ Украины № 330 от 15.06.2007 г.). Внутривенно назначался цефтриаксон. Для коррекции дисбиоза влагалища больных беременных был применен препарат Неопробио. После антибиотикотерапии и лечения Неопробио из влагалища беременных с гестационным пиелонефритом в 93,33+6,67% случаев высеяны *Lactobacillus* spp. в концентрациях $1 \times 10^{4-8}$ КОЕ/г, в 50,0+11,5% случаев – в нормальных концентрациях. Отсутствовала патогенная микрофлора. *Enterococcus faecalis*, высеянный в концентрации 1×10^2 КОЕ/г у 13,33+9,09% беременных, *Candida albicans* – у 20,0+10,7% беременных в концентрации $1-2 \times 10^4$ КОЕ/г. У всех женщин с гестационным пиелонефритом беременность завершилась благоприятно, срочными родами с живорождением, без признаков внутриутробного инфицирования новорожденных детей.

Показатели видового и количественного состава микробиома влагалища беременных с гестационным пиелонефритом до и после комплексного лечения с применением пробиотика Неопробио представлены на рис. 2.

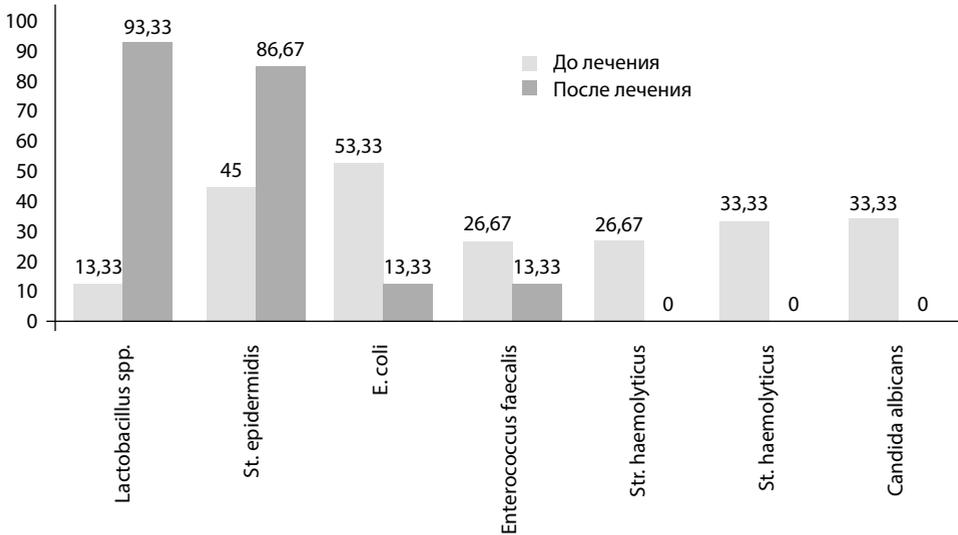


Рис. 2. Видовой и количественный состав микробиома влагалища беременных с гестационным пиелонефритом до и после комплексного лечения с применением пробиотика Неопроббио

Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность пробиотика Неопроббио в восстановлении микробиома влагалища беременных женщин. Это позволяет рекомендовать вагинальный пробиотик Неопроббио для широкого применения у беременных с угрозой преждевременных родов и/или с гестационным пиелонефритом.

■ ВЫВОДЫ

1. Угроза преждевременных родов и гестационный пиелонефрит сопровождаются развитием дисбиоза влагалища с уменьшением количества или исчезновением *Lactobacillus spp.* и колонизацией влагалища грамотрицательной кишечной микрофлорой в патогенных концентрациях или присутствием гемолитических стафилококков и стрептококков.
2. Лечение пробиотиком Неопроббио имеет высокую эффективность восстановления влагалищного микробиома у беременных женщин, что позволяет рекомендовать вагинальный пробиотик Неопроббио для широкого применения у беременных.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kira E.F. (2001) *Bakterial'nii vaginoz* [Bacterial vaginosis]. SPb: Neva-lyuks, 175 p.
2. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. (2014) The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci. Transl. Med.*, vol. 6 (237), pp. 237–265. doi:10.1126/scitranslmed.3008599.

3. Collado M.C., Cernada M., Bäuerl Ch., Vento M., Pérez-Martínez G. (2012) Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes.*, vol. 3(4), pp. 352–365. doi: 1*10.4161/gmic.21215.
4. Cunningham F.G., Levelo K.J., Bloom S.L. et al. (2014) Vaginal microbiocenosis. Williams Obstetrics, 24-th Edition. McGraw-Hill Education, pp. 1676–1690.
5. Douwes J., Cheng S., Travier N., Cohet C., Niesink A., McKenzie J., Cunningham C., Le Gros G., von Mutius E., Pearce N. (2008) Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur. Respir. J.*, vol. 32, pp. 603–611. doi: 1*10.1183/09031936.00033707.
6. (2011) European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Bulletin WHO, Geneva.
7. Jenmalm M.C. (2011) Childhood immune maturation and allergy development: regulation by maternal immunity and microbial exposure. *Am. J. Repr. Immunol.*, vol. 66 (Suppl 1), pp. 75–80. doi: 1*10.1111/j.1600-0897.2011.01*1036.x.
8. Kaplan J.L., Shi H.N., Walker W.A. (2011) The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatr Res.*, vol. 69, pp. 465–472. doi: 1203/PDR.0b013e318217638a.
9. Keeler J.R., Weitkam J.H. (2015) Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.*, vol. 77(0), pp. 189–195. Published online 2014 Oct 13. doi: 1*10.1*1038/pr.2014.163 PMID: PMC4289016, NIHMSID: NIHMS646913
10. Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. (2015) Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.*, vol. 213 (4 Suppl), pp. 29–52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040.
11. Neu Josef (2015) Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*, vol. 5, pp. 1–6. doi 1*10.1186/s407.48-015-0007-4.
12. Von Mutius E., Vercelli D. (2010) Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 10, pp. 861–868. doi: 1*10.1*1038/nri2871.

Поступила/Received: 13.11.2018
Контакты/Contacts: yaremchukt@ukr.net