

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ОНКОМАРКЕРОВ У ЖИТЕЛЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ И 30-КМ ЗОНЫ РОСТОВСКОЙ АЭС

Шиманская Е.И.

Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного Федерального Университета, г. Ростов-на-Дону, Россия (344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1), e-mail: shimamed@yandex.ru

Проведено исследование широкого спектра онкомаркеров к раку легкого, кишечника, яичника, молочной и предстательной желез, разработанных на основе специфических антител. Проведен сравнительный анализ частот активности и регистрации онкомаркеров в зависимости от пола и возраста практически здоровых доноров, проживающих в 30 км. зоны Ростовской АЭС с контрольной группой (жители Ростовской области). Материалом для исследований служила кровь 2415 практически здоровых доноров, предоставленная районными станциями переливания крови. Содержание онкомаркеров в сыворотке крови определяли методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ALISEI Q.S.», с использованием реагент-наборов производства «Алкор-Био» и «Вектор-Бест». Достоверное увеличение числа жителей (доноров) с повышенным содержанием исследуемых онкомаркеров – РЭА, СА-15-3, СА-125, ПСА, АФП, наблюдалось только для двух биомаркеров - РЭА и АФП. Повышенный уровень РЭА определен для 3% жителей 30 км зоны Ростовской АЭС, у 6% жителей Ремонтненского района, у 12% жителей г Сальска и у 13% жителей Мясниковского района. Повышенный уровень АФП был зарегистрирован только у жителей 30-км зоны Волгоградской АЭС и г. Сальска и составил 2, 5% и 4% соответственно.

Ключевые слова: онкомаркеры, иммуноферментный анализ, раковый эмбриональный антиген, альфафетопротейн, углеводный антиген, простат-специфический антиген, сыворотка крови.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ONCOMARKERS IN PEOPLE OF ROSTOV REGION AND 30 KM ZONE OF ROSTOV ATOMIC POWER STATION

Shimanskaya E.I.

Academy of biology and biotechnology of Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia (344090, Rostov-on-Don, Stachky 194/1), e-mail: shimamed@yandex.ru

A wide spectrum of oncomarkers of lung cancer, intestine cancer, ovarian carcinoma, breast cancer and adenocarcinoma has been studied with specific antibodies. The comparative analysis of oncomarker frequencies in patients of different age and gender, living in 30 km zone of Rostov Atomic Power Station, and control group of individuals, living in Rostov oblast, has been carried out. The object of the study was blood of 2415 healthy donors that were provided by local hemotransfusion stations. The level of oncomarkers in blood serum was estimated by competitive solid-phase enzyme immunodetection (ELISA), using the automatic analyzer "ALISEI Q.S." with special kits provided by "Alkor-Bio" (Russia) and "Vector-Best" (Russia). It was shown that only two (ECA and α -fetoprotein) out of five oncomarkers studied (ECA, CA-15-3, CA-125, PSA and α -fetoprotein) demonstrated confident increase in their expression. The level of ECA was increased in 3% of patients living in 30 km zone of Rostov Atomic Power Station, in 6% of patients from Remontnensky region, in 12% of patients from Salsk and in 13% of patients from Myasnikovsky region. The increase in the level of α -fetoprotein was observed only in patients, living in 30 km zone of Volgodonsk Atomic Power Station (2.5%) and in patients from Salsk (4%).

Keywords: oncomarkers, ELISA, embryonic cancer antigen, α -fetoprotein, carbohydrate antigen, prostate specific antigen, blood serum

В научной литературе накоплен обширный материал по влиянию радиации на биологические системы [1-7]. Первоначально интерес к этой проблеме был обусловлен разворачивавшейся гонкой ядерных вооружений, впоследствии – развитием ядерной энергетики. В последнее время большое внимание исследователей привлекает проблема эффектов малых доз радиации на биологические объекты в связи с увеличивающимся

радиоактивным загрязнением окружающей среды [8-10]. Экспериментальные работы, посвященные исследованию эффектов в области малых доз радиации, с которыми сталкиваются люди в обыденной жизни, заполнены данными, полученными путем экстраполяции из области больших доз. Достаточно сказать, что не определено понятие “малые дозы” радиации. По этой причине в радиобиологии существует спектр гипотез о степени опасности малых доз радиации: от линейно-беспороговой, когда опасными считаются любые сколь угодно малые дозы радиации, до гипотезы радиационного гормезиса, когда малые дозы радиации считаются полезными для живых организмов.

В связи с вышеизложенным, очень важным аспектом наших исследования являлась оценка канцерогенных рисков для здоровья лиц, проживающих в 30 км. зоне Ростовской АЭС.

Генетическими причинами, приводящими к развитию рака, являются мутации в генах принимающих участие в репарации ДНК, в регуляции клеточного цикла, в генах супрессирующих опухоль и в протоонкогенах. В общей сложности в организме человека должно произойти несколько десятков мутаций для проявления опухоли. Поэтому, обычно раковые заболевания регистрируются в пожилом возрасте, за долгие годы происходит их постепенное накопление, за счет спонтанных причин. Повышенный уровень радиации существенно ускоряет процесс образования мутаций и соответственно развитие опухолевых заболеваний [9]. Целью данной работы было выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях у жителей 30-км зоны Ростовской АЭС, используя широкий спектр онкомаркеров к раку легкого, кишечника, яичника, молочной и предстательной желез, разработанных на основе специфических антител и проведение сравнительного анализа частот активности и регистрации онкомаркеров с жителями различных районов Ростовской области. Данное исследование может дать ответ на постоянно волнующий вопрос населения, проживающего в 30 км зоне – увеличивается ли у них риск развития онкологических заболеваний от деятельности АЭС?

Материалы и методы

Материалом для исследования служила кровь 2415 доноров в возрасте 18-45 лет, соотношение полов – 1:1, проживающих в 30-км зоне Ростовской АЭС (n=500), а также жителей г. Ростове-на-Дону (n=1115) и Ростовской области – Чертковский район (n=200), Мясниковский р-н (n=100), Ремонтненский р-н (n=200), г. Сальск (n=100), г. Пролетарск (n=100) (рис.2.1). Районы Ростовской области для скрининговых исследований выбирались по следующим показателям: удаленность от Волгодонской АЭС, структура промышленного производства, прохождение крупнейших авто- и железнодорожных магистралей, количество жителей.

Материалом исследования являлась сыворотка крови, полученная из венозной крови в необходимом для исследования количестве. Забор крови осуществлялся натощак с 8 до 11 утра с применением системы Vacutainer (Bioline, USA). Сыворотку крови получали, отстаивая венозную кровь при температуре 15-20°C в течение 30 минут, затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут.

Содержание онкомаркеров в сыворотке крови определяли методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ALISEI Q.S.», с использованием реагент-наборов производства «Алкор-Био» и «Вектор-Бест». Метод определения основан на твердофазном одностадийном «sandwich» варианте иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител. Статистическая обработка результатов производилась с использованием программы Statistica 6.0. Достоверность отличий определяли с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследований

Повышенные концентрации онкомаркеров не могут служить абсолютным доказательством наличия опухоли, поскольку они нередко отмечаются при заболеваниях нераковой природы с интенсивной пролиферацией ткани. При комплексном определении концентрации онкомаркеров увеличиваются возможности дифференциальной диагностики заболеваний. Результаты определения концентрации онкомаркеров могут быть использованы для выявления недиагностируемых опухолей различной локализации и органной специфичности, а также для прогноза развития опухоли.

Раковый эмбриональный антиген (РЭА) является универсальным маркером для всех типов раковых опухолей. В литературе описывается использование РЭА в диагностике и мониторинге рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких, простаты и другой локализации, а так же в случае наличия метастазов неизвестного происхождения. [7,8,9]. В связи с этим начальным этапом скринингового исследования было определение концентрации ракового эмбрионального антигена в сыворотке крови жителей 30-км зоны Ростовской АЭС.

Результаты исследований показали, что наибольшая частота выявления повышенной концентрации ракового эмбрионального антигена в сыворотке крови наблюдается у мужчин в возрастной группе старше 30 лет и составляет 4,3% от всех обследованных мужчин. В возрастной группе до 30 лет среди мужчин частота повышения концентрации РЭА составила 1,3%. Среди женщин наибольшая частота выявления повышенной концентрации ракового эмбрионального антигена в сыворотке крови наблюдается в возрастной группе 18-30 лет и составляет 3,84%. В возрастной группе старше 30 лет данный показатель равен 2,5%. Концентрация РЭА варьировала от 0 до 23 нг/мл. На рисунке 1. представлена гистограмма

распределения частот выявления повышенной концентрации ракового эмбрионального антигена по районам Ростовской области. Наибольшая частота (13,5% женщин и 9% мужчин) зарегистрирована в Мясниковском районе. Наименьшая частота (2,3% мужчин и не зарегистрирована у женщин) наблюдается в Чертково.

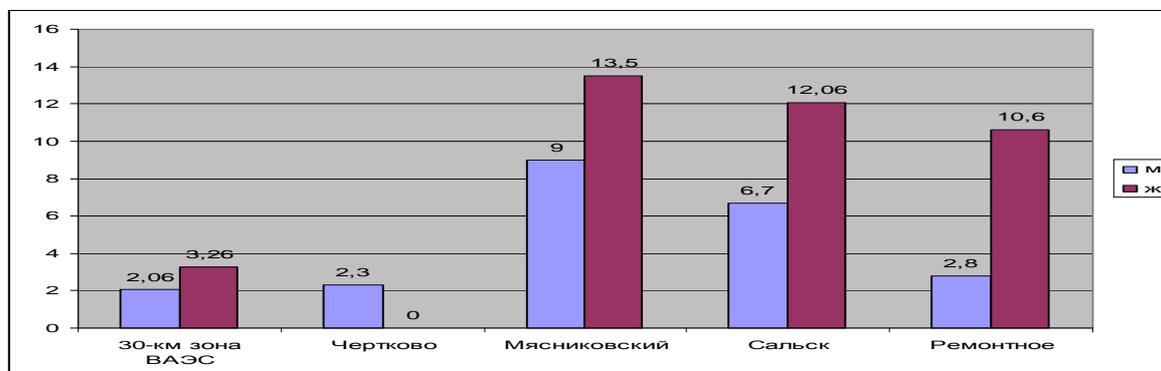


Рис. 1. Частота (в %) выявления повышенного содержания РЭА в 30-км зоне Ростовской АЭС и в районах контрольной группы

Злокачественные опухоли яичников составляют около 20% всех новообразований женской половой сферы. За последнее десятилетие отмечен неуклонный рост показателей смертности от них во всем мире. Более того, в некоторых цивилизованных странах смертность от рака яичников опережает в своем росте смертность от рака молочной железы. Основными причинами этого являются поздняя диагностика, низкая эффективность лечения, появление нетипичных форм.

Если анатомические особенности целого ряда органов, с внедрением эндоскопических, цитологических, гистологических методов, дают возможность детально изучить предраковые процессы и ранние формы рака, то сложность распознавания начальных этапов бластогенеза в яичниках, скудность клинической симптоматики, поздняя выявляемость опухолевого поражения приводят к тому, что около 80% больных поступают в специализированные стационары уже в III и IV стадиях заболевания. Поэтому, выявление риска возникновения эпителиального рака яичников у жителей 30 км. зоны Ростовской АЭС с применением биомаркеров, стало следующим этапом нашей работы.

Карбогидратный антиген 125 (СА -125) обнаруживается в сыворотке крови, что используется при диагностике злокачественных опухолей. В норме концентрация СА 125 в сыворотке крови составляет от 0 до 30 Ед/мл. Увеличение концентрации этого опухолевого маркера в сыворотке крови наиболее часто связано с эпителиальным раком яичников. В различных исследованиях показано, что уровень СА 125 повышен в 50% случаев у пациентов на I стадии развития заболевания, и у 90% пациентов на последующих стадиях [9]. Также регистрируются случаи повышения уровня содержания СА 125 при раке легких, груди, эндометрия и ЖКТ.

Результаты исследования концентрации карбогидратного антигена 125 в сыворотке крови жителей 30-км зоны РАЭС показали, что повышение уровня содержания СА 125 в сыворотке крови наблюдалось только в возрастной группе младше 30 лет в 5,26% случаев. Показатель варьировал от 0 до 101,9 Ед/мл. В возрастной группе старше 30 лет повышения уровня содержания СА-125 в сыворотке крови не зарегистрировано.

На графике (рис.2) показано распределение частот выявления повышенной концентрации карбогидратного антигена 125 по районам Ростовской области. Наибольшая частота (3%) зарегистрирована в 30-км зоне ВАЭС. В городах Чертково и Сальск частота составила 2%. В Мясниковском и Ремонтненском районах повышения концентрации СА 15-3 не выявлено.

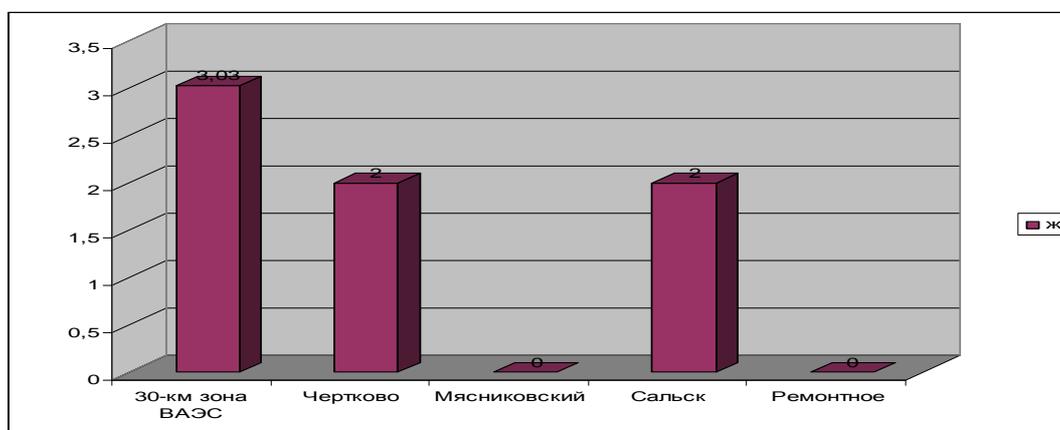


Рис. 2. Частота (в %) выявления повышенного содержания СА -125 в 30-км зоне Волгодонской АЭС и в районах контрольной группы

АФП является важным онкологическим маркёром. Повышенные уровни АФП могут наблюдаться у больных с различными формами рака, однако наиболее характерны они при гепатоцеллю-лярной карциноме и гепатобластоме печени, эмбрионально-клеточных опухолях яичка и яичников, а также при плоскоклеточном раке пищевода и при метастазировании некоторых раков в печень. Поскольку период полужизни АФП в организме составляет около 5 суток, наблюдение концентрации АФП в сыворотке крови в течение нескольких недель после удаления опухоли, лучевой терапии или химиотерапии позволяет контролировать их эффективность. Постоянно увеличивающийся уровень коррелирует с плохим прогнозом, медленно снижающийся или замерший — с остаточной опухолью или её метастазами.

Надёжность постановки диагноза в онкологии с помощью определения АФП зависит не только от вида рака, но и от стадии его развития, дифференцированности, интенсивности метастазирования, активности иммунной системы и т.д. Например, надёжность теста на АФП при первичной карциноме печени (при дискриминирующем уровне АФП — 50 нг/мл) в целом по всем стадиям составляет 70—72%, тогда как при первой и второй стадиях —

только 15-40%, а при 3-ей и 4-ой — до 90 % . Вероятно, при высокой активности иммунной системы может нарабатываться большое количество антител к «раковым» изо-формам АФП, которые, связывая его в иммунные комплексы, повышают процент ложноотрицательных результатов.

Другой аспект демонстрирует большая группа опухолей (рак груди, лёгкого, желудка, толстого кишечника, поджелудочной железы и др.), при наличии которых увеличение уровня АФП в крови отмечается лишь периодически и в концентрациях лишь в 1,5-4 раза превышающих норму (10-12 нг/мл). По-видимому, существенную часть общего пула АФП этих мало- и среднепродуцирующих АФП опухолей составляет не раковый, а физиологический АФП, синтезирующийся в результате работы гомеостатического механизма. Кроме того, многие раковые клетки имеют рецепторы к АФП и способны поглощать его, снижая концентрацию АФП в кровотоке.

Не следует забывать, что умеренно повышенные уровни АФП (20-400 нг/мл) могут быть зафиксированы при заболеваниях печени нераковой природы с интенсивной регенерацией её тканей (гепатиты В и С, цирроз). Обычно незначительное и непродолжительное увеличение концентрации АФП в крови иногда может быть зафиксировано и при репаративных процессах в других тканях организма.

Проведенные нами исследования содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови жителей 30-км зоны РАЭС показали, что наибольшая частота выявления повышенной концентрации АФП в сыворотке крови наблюдается у женщин в возрастной группе старше 30 лет и составляет 5,5% от всех обследованных женщин. В возрастной группе 18-30 лет среди женщин частота повышения концентрации АФП составила 2,22%. Среди мужчин наибольшая частота выявления повышенной концентрации ракового эмбрионального антигена в сыворотке крови наблюдается в возрастной группе старше 30 лет и составляет 2,85%. В возрастной группе 18-30 лет повышения уровня содержания АФП не выявлено. Концентрация АФП варьировала от 0 до 19,48 нг/мл. На рисунке 3 представлена гистограмма распределения частот выявления повышенной концентрации альфафетопротеина по районам Ростовской области. Наибольшая частота (6% женщин и 1,9% мужчин) зарегистрирована в г. Сальске. Не зарегистрировано повышение концентрации АФП в сыворотке крови жителей г. Чертково.

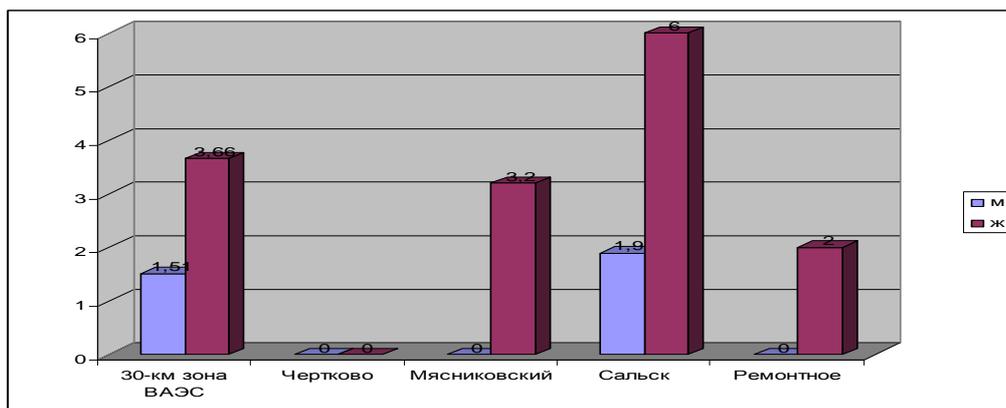


Рис. 3. Частота (в %) выявления повышенного содержания АФП в 30-км зоне Ростовской АЭС и в районах контрольной группы

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время занимает первое-второе место среди онкологических заболеваний у мужчин. Простат-специфический антиген (ПСА) в настоящее время является наиболее надежным, чувствительным и специфичным методом ранней диагностики и мониторинга доброкачественной гиперплазии и РПЖ. ПСА, относящийся к гликопротеинам, вырабатывается почти исключительно секреторным эпителием простаты, и, попадая с семенной жидкостью, обеспечивает разжижение эякулята и увеличение подвижности спермы. Незначительные количества ПСА секретируются эпителием протоков молочных желез лактирующих женщин, эпителием эндометрия и слюнных желез, однако это не имеет клинического значения. ПСА способен «выявлять» РПЖ уже на I стадии. С 80-х годов в Западной Европе и США определение ПСА стало обязательным клиническим анализом в онкоурологической практике. Ежегодное определение ПСА в сыворотке крови целесообразно проводить у всех практически здоровых мужчин старше 50 лет, у больных с урологическими жалобами, а также у более молодых мужчин, относящихся к группе высокого риска по развитию РПЖ (у которых отец или брат болели РПЖ, особенно в возрасте до 60 лет).

У здоровых мужчин моложе 45 лет уровень ПСА в сыворотке не превышает 4,0 нг/мл. С возрастом концентрация ПСА несколько увеличивается, что связано с гиперпластическими процессами в предстательной железе. Поэтому установлены возрастнo-специфические нормативы: до 49 лет – 2,5 нг/мл, 50-59 лет – 3,5 нг/мл, 60-69 лет – 4,5 нг/мл, старше 70 лет – 6,0 нг/мл. Граница ежегодного физиологического приращения общего ПСА не должна превышать 0,75-1,36 нг/мл в год. При уровне ПСА ниже 4,0 нг/мл РПЖ обнаруживается только в 0,5% случаев. При концентрации ПСА от 4,0 до 20 нг/мл частота обнаружения РПЖ достигает 27-37%, 20-30 нг/мл – 74%, а при концентрации больше 30 нг/мл практически у всех обследуемых подтверждается диагноз РПЖ. Увеличение ПСА выше 50 нг/мл указывает

на экстракапсулярный рост опухоли с вероятностью 80%, а уровень больше 100 нг/мл – признак регионарных или отдаленных метастазов.

Результаты исследования концентрации простатспецифического антигена в сыворотке крови жителей 30-км зоны РАЭС показали повышение уровня содержания ПСА в сыворотке крови только в возрастной группе старше 30 лет в 2,17% случаев. Показатель варьировал от 0 до 10 Ед/мл. В возрастной группе 18-30 лет повышения уровня содержания ПСА в сыворотке крови не зарегистрировано. На диаграмме (рис.4) представлено распределение частот регистрации повышенного содержания ПСА в сыворотке крови жителей 30-км зоны Ростовской АЭС и районов Ростовской области. Из рисунка видно, что во всех рассмотренных районах частоты сохраняются на низком (<1,5 %) уровне.



Рис. 4. Частота (в %) выявления повышенного содержания ПСА в 30-км зоне Ростовской АЭС и в районах контрольной группы

В таблице 1 рассматривается отношение среднего процента обследованных жителей с повышенным содержанием онкомаркеров в сыворотке крови по районам к среднему проценту по Ростовской области. Повышение частоты регистрации высокого уровня онкомаркеров в сыворотке крови обследованных жителей по сравнению со средней частотой по области выявлено в г. Сальске (в 3 раза выше по онкомаркерам АФП и СА15-3). Низкая по сравнению со средним по области частота регистрации повышения концентрации онкомаркеров в сыворотке крови наблюдается в г. Чертково и Ремонтное. На одном уровне или умеренно повышены (коэффициент от 1 до 2) частоты в Мясниковском районе и у жителей 30-км зоны Ростовской АЭС.

Таблица 1

Коэффициент превышения региональной нормы уровня онкомаркеров у жителей РО

Районы РО	РЭА		АФП		СА15-3	СА125	ПСА
	М	Ж	М	Ж	Ж	Ж	М
30-км зона ВАЭС	0,33	0,53	0,83	2	1,92	2,15	0,2

Чертково	0,37	0	0	0	0	1,42	0
Мясниковский	1,45	2,12	1,75	0	0	0	0
Сальск	1,08	1,95	1,04	3,28	3,08	1,42	0
Ремонтное	0,45	1,71	0	1,09	0	0	0

Выводы:

Резюмируя итоги обследования содержания онкомаркеров у жителей 30 км. зоны Ростовской АЭС и у лиц Ростовской области, проживающих в отдаленных районах от АЭС следует отметить основные зоны риска – это Мясниковский район (поселок Чалтырь) и г. Сальск. Достоверное увеличение числа жителей с повышенным содержанием исследуемых онкомаркеров – РЭА, СА-15-3, СА-125, ПСА, АФП, наблюдалось только для двух биомаркеров – РЭА и АФП. Повышенный уровень РЭА наблюдался у 3% жителей 30 км зоны Ростовской АЭС, у 6% жителей Ремонтненского района, у 12% жителей г. Сальска и у 13% жителей Мясниковского района. Повышенный уровень АФП был зарегистрирован только у жителей 30-км зоны Ростовской АЭС и г. Сальска и составил 2, 5% и 4% соответственно. Таким образом, проведенный сравнительный анализ частот активности и регистрации онкомаркеров у жителей различных районов Ростовской области достоверно показывает, что риск развития онкологических заболеваний, в данное время, не зависит от деятельности Ростовской АЭС.

Исследования выполнены в рамках базовой части внутреннего гранта ЮФУ по проекту 213.01-2015/003ВГ «Изучение ДНК-элементов некодирующих белок в структуре различных геномов».

Список литературы

1. Бураева Е.А. Комплексная оценка родников г. Ростова-на-Дону / Бураева Е.А., Вардуни Т.В., Шиманская Е.И., Шерстнев А.К., Триболина А.Н. // Вода: химия и экология. — 2014. — № 3 (69). — С. 19-25.
2. Бураева Е.А., Малышевский В.С., Нефедов В.С., Тимченко А.А., Горлачев И.А., Семин Л.В., Шиманская Е.И., Триболина А.Н., Кубрин С.П., Гуглев К.А., Толпыгин И.Е., Мартыненко С.В. Мощность эквивалентной дозы гамма-излучения природных и урбанизированных территорий Северного Кавказа // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 (часть 5). – С. 1073-1077.

3. Омельченко Г.В., Вардуни Т.В., Шиманская Е.И., Чохели В.А., Вьюхина А.А. Биомониторинг генотоксичности окружающей среды г. Ростова-на-Дону с использованием *pylaysia polyantha* // Инженерный вестник Дона. – 2013. – Т. 26. – № 3 (26). – С. 77.
4. Тарасов Е.К. Здоровье жителей Азово-Черноморского бассейна / Тарасов Е.К., Шиманская Е.И., Симонович Е.И., Шиманский А.Е. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 8. — С. 142-143.
5. Шиманская Е.И. Биологический мониторинг генотоксических соединений природных вод урбанизированных территорий / Шиманская Е.И., Бураева Е.А., Вардуни Т.В., Шерстнева И.Я., Дымченко Н.П., Триболина А.Н., Прокофьев В.Н., Гуськов Г.Е., Шиманский А.Е. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 10-3. — С. 496-498.
6. Шиманская Е.И. К вопросу об экологических проблемах нефтегазовых промыслов Юга России / Шиманская Е.И., Вардуни Т.В., Бураева Е.А., Симонович Е.И., Вьюхина А.А., Чохели В.А. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 10. — С. 95-97.
7. Шиманская Е.И. Результаты экогенетического мониторинга 30-ти километровой зоны Ростовской АЭС/ Шиманская Е.И., Бураева Е.А., Вардуни Т.В., Чохели В.А., Шерстнева И.Я., Шерстнев А.К., Прокофьев В.Н., Шиманской А.Е. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-3. – С. 449-450.
8. Kim J., Coetzee G.A. Prostate specific antigen regulation by androgen receptor // Journal of cellular Biochemistry.- 2004 Oct 1; 93 (2):233-241.
9. Laderoute M.P. Carcinogenesis. 1994, 10, 125-133.
10. Varduni TV Accumulation of radionuclides by pylaisiella moss (*pylaysia polyantha*) under urboecosystem conditions / Varduni TV, Minkina T.M., Buraeva E.A., Mandzhieva S.S., Omel'chenko G.V., Shimanskaya E.I., V'yukhina A.A., Sushkova S.N. // American Journal of Applied Sciences. — 2014. — № 11. — С. 1735-1742.

Рецензенты:

Денисова Т.В., д.б.н., профессор Академии биологии и биотехнологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

Чистяков В.А., д.б.н., главный научный сотрудник Академии биологии и биотехнологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.