

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЯМОГО И ОПОСРЕДОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

Мосина Л.М.<sup>1</sup>, Суркова Е.Ю.<sup>1</sup>, Гераськин А.Е.<sup>1</sup>, Полозова Э.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: lardoc@rambler.ru

Пандемия COVID-19 началась еще год назад и продолжает оставаться одной из главных проблем здравоохранения всего мира. Уже доказано, что, помимо респираторного тракта, поражаются центральная нервная система, сердечно-сосудистая, мочевыделительная, иммунная, эндокринная системы, а также желудочно-кишечный тракт. Поражение в большей степени дыхательной и пищеварительной систем обусловлено высокой экспрессией в тканях этих органов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Многочисленные исследования ученых показывают, что, помимо классических клинических симптомов коронавирусной инфекции, таких как утомляемость, повышение температуры тела, ощущение заложенности в грудной клетке, одышка, кашель (сухой, с небольшим количеством мокроты), снижение обоняния и вкуса, насморк, могут быть и гастроэнтерологические симптомы (рвота, диарея, анорексия, боль в животе и др.), которые иногда являются единственным проявлением COVID-19. Поражение кишечника происходит как под непосредственным влиянием коронавируса, так и на фоне провидимого лечения. В итоге к летальному исходу может привести не сама коронавирусная инфекция, а развивающиеся осложнения. На фоне антибактериального лечения часто развиваются антибиотикоассоциированная диарея или еще более грозное осложнение – *C. difficile*-ассоциированный колит. Поэтому для эффективного лечения и профилактики осложнений необходимо знать возможные патогенетические механизмы развития этих жизнеугрожающих состояний и проводить соответствующую терапию.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-COV-2, поражение кишечника, антибиотикоассоциированная диарея, *C. difficile*-ассоциированный колит.

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF DIRECT AND SECONDARY INTESTINAL LESION IN PATIENTS WITH CORONAVIRAL INFECTION CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS

Mosina L.M.<sup>1</sup>, Surkova E.Yu.<sup>1</sup>, Geraskin A.E.<sup>1</sup>, Polozova E.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: lardoc@rambler.ru

The COVID-19 pandemic began a year ago and continues to be one of the top health problems around the world. It has already been proven that in addition to the respiratory tract, the central nervous system, cardiovascular, urinary, immune, endocrine systems, as well as the gastrointestinal tract are affected. The damage to a greater extent of the respiratory and digestive systems is due to the high expression in the tissues of these organs of the receptors for angiotensin-converting enzyme II type (ACE-2). Numerous studies of scientists show that in addition to the classic clinical symptoms of coronavirus infection, such as fatigue, increased body temperature, a feeling of congestion in the chest, shortness of breath, cough (dry, with a small amount of sputum), decreased sense of smell and taste, runny nose, there may be gastroenterological symptoms (vomiting, diarrhea, anorexia, abdominal pain, etc.), which can sometimes be the only manifestation of COVID-19. Intestinal damage occurs both under the direct influence of the coronavirus and against the background of provident treatment. As a result, it is not the coronavirus infection itself that can lead to death, but the developing complications. Antibiotic-associated diarrhea, or an even more formidable complication, *C. difficile*-associated colitis, often develops against the background of antibiotic treatment. Therefore, for effective treatment and prevention of complications, it is necessary to know the possible pathogenetic mechanisms of the development of these life-threatening conditions and to carry out appropriate therapy.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, intestinal lesions, antibiotic-associated diarrhoea, *C. difficile*-associated colitis.

В конце 2019 г. в городе Ухань (провинции Хубэй) в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной пневмонии. ВОЗ 11 февраля 2020 г. присвоила новому заболеванию официальное название – Coronavirus disease-2019 (COVID-19).

Международным комитетом по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. вирусу было дано официальное название – SARS-CoV-2 [1]. Вспышка нового заболевания теперь угрожает мировому общественному здравоохранению. Хотя COVID-19 в основном определяется его респираторными симптомами, теперь ясно, что вирус также может влиять на пищеварительную систему. Целью данной работы явилось изучение тесной взаимосвязи между COVID-19 и ответом на данную новую инфекцию пищеварительной системы.

Коронавирусы (Coronaviridae) относятся к семейству РНК-содержащих вирусов, которые способны инфицировать не только животных (их естественных хозяев), но и человека. Согласно серологическому и филогенетическому анализу, коронавирусы могут быть разделены на четыре рода: Betacoronavirus, Deltacoronavirus, Alphacoronavirus, Gammaparacoronavirus. Название вирус получил благодаря своему строению: суперкапсид с расположенными на нем булавовидными отростками напоминают корону [2].

SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус позитивной полярности, который относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus. Размеры вириона 80–220 нм. Нуклеокапсид представлен гибкой спиралью, состоящей из геномной плюс-нити РНК и множества молекул нуклеопротеина N. В структуре имеется суперкапсид со встроенными в него тримерными гликопротеиновыми шипами (гликопротеином S), мембранным протеином М, малым оболочечным протеином Е, гемагглютининэстеразой (HE) [2].

Согласно исследованиям китайских ученых, опубликованным в американском журнале гастроэнтерологии, ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является функциональным рецептором SARS-CoV и имеет решающее значение для проникновения SARS-CoV в клетки. АПФ2 широко распространен в различных органах человека, включая слизистую оболочку полости рта и носа, носоглотку, легкие, тонкий кишечник, толстую кишку, почки, селезенку, печень и мозг [3].

Вирус проникает в клетки в основном посредством связывания с белками шипа (S) SARS-CoV-2 к ангиотензинпревращающему ферменту 2. Для этого необходимы медиаторы клеточного проникновения: трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2). Совсем недавно было открыты другие медиаторы: нейропилин-1 (NRP1) и трансмембранная сериновая протеаза 4 (TMPRSS4), которые вместе с TMPRSS2 активируют белки SARS-CoV-2 S и усиливают вирусную инфекцию эпителиоцитов кишечника человека [4].

Первый этап проникновения вируса в клетку заключается в связывании N-терминального конца вирусной субъединицы S1 с АПФ2-рецептором. Второй этап включает в себя расщепление вирусных субъединиц S1 и S2 под воздействием трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (TMPRSS2). Под влиянием TMPRSS2 происходит

расщепление вирусного белка, после отщепления S1-субъединицы оставшаяся S2-субъединица подвергается конформационным изменениям, которые приводят к окончательному слиянию мембраны вируса и мембраны клетки-хозяина, и вирус проникает в клетку [5]. Вирусная РНК связывается с рибосомами и играет роль иРНК для синтеза РНК-зависимой РНК-полимеразы, которая необходима для синтеза минус-нити полной длины. Затем после транскрипции минус-нити происходят синтез новой геномной плюс-нити РНК и набор из 5–7 субгеномных иРНК, после трансляции которых синтезируется один белок. В цитоплазме клетки нуклеопротеин N связывается с геномной РНК, и происходит синтез спирального нуклеокапсида. Затем происходит перенос гликопротеинов S и M в аппарат Гольджи и эндоплазматическую сеть, в которую через мембраны почкуются нуклеокапсид. Новые вирусные частицы транспортируются к мембране клетки-хозяина и путем эндоцитоза выходят из клетки [2]. При этом вирус оказывает прямое цитопатическое действие, и клетка погибает.

Высокая экспрессия АПФ2 в кишечном тракте делает тонкий и толстый кишечник очень восприимчивым к инфекции SARS-CoV-2. Эта гипотеза была подтверждена на пациентах с COVID-19 с помощью биоинформатического анализа, основанного на одноклеточных транскриптомах, для определения распределения клеток, экспрессирующих АПФ2. Исследования продемонстрировали, что экспрессия АПФ2 чаще наблюдалась в подвздошной и толстой кишке, чем в легких, и в основном выражалась в абсорбирующих энтероцитах подвздошной и толстой кишки, что предлагает потенциальное объяснение диареи, наблюдаемой у многих пациентов с COVID-19. Экспрессия матричной РНК и белка АПФ2 в кишечнике в 100 раз выше, чем в легких, что показано в базе данных Human Protein Atlas [3].

Экспрессия АПФ2 в желудочно-кишечном тракте зависит от возраста пациентов. Экспрессию гена определяли с помощью биопсии двенадцатиперстной кишки у 43 здоровых взрослых людей. Результаты этого исследования показали, что экспрессия мРНК АПФ2 в кишечнике у пожилых пациентов выше, чем у более молодых. Это может повлиять на их предрасположенность к развитию кишечных симптомов [6].

SARS-CoV-2 не только использует АПФ2 как рецептор, но и в дальнейшем влияет на его активность путем снижения экспрессии АПФ2 в тканях. В результате этого происходят накопление ангиотензина-II (АТ-II) и ослабление протективных эффектов ангиотензина 1-7. По данным клинических и экспериментальных исследований, АТ 1-7 обладает противовоспалительным эффектом, так как уменьшает лимфоцитарную и нейтрофильную инфильтрации, перибронхиальное и периваскулярное воспаление, а также препятствует развитию фиброза и обладает антитромботическим эффектом. При COVID-19 ангиотензин-II

способствует гиперактивации иммунитета и развитию «цитокинового шторма», или синдрома активации макрофагов, который еще известен как вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (характеризуется повышенной продукцией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и множества других провоспалительных цитокинов) [5].

АПФ2 контролирует экспрессию В(0)АТ1 (натрий-зависимого нейтрального аминокислотного транспортера) в кишечнике. В(0)АТ1 является первичным переносчиком апикальной мембраны в кишечнике, который участвует в связанном с  $\text{Na}^+$  поглощении нейтральных аминокислот, таких как триптофан. Важно отметить, что триптофан и глутамин активируют высвобождение антимикробных пептидов и модулируют аутофагию слизистых клеток в качестве защитных механизмов. Но, так как SARS-CoV-2 в тонком кишечнике препятствует всасыванию триптофана путем опосредованного спайк-белком подавления АПФ2, это приводит к снижению выработки антимикробного пептида и, следовательно, к изменению микробиоты кишечника, вызывая воспаление кишечника [7].

Нарушение кишечного барьера SARS-CoV-2 может привести к повышению уровня системных бактериальных липополисахаридов и пептидогликана и усилению воспаления. Следовательно, повышенная проницаемость кишечника и микробный дисбиоз могут способствовать цитокиновому шторму у пациентов, тяжело больных COVID-19 [7].

Однако остается неясным, являются ли поражения кишечника COVID-19 результатом вторичной реакции после системного воспаления, результатом первичной кишечной инфекции или комбинированными результатами обоих механизмов.

Отдельное внимание следует уделить поражению кишечника препаратами, используемыми для лечения COVID-19. В нашей стране, а также в ряде других стран, для этиотропного лечения коронавирусной инфекции применяется такой препарат, как фавипиравир. Фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. В нескольких исследованиях было обнаружено, что фавипиравир эффективно ингибирует вирус в культуре клеток. В январе 2020 г. в Китае провели открытое нерандомизированное исследование препарата фавипиравир при лечении коронавирусной инфекции в сравнении с комбинацией лопинавира и ритонавира. Медиана времени в группе фавипиравира до элиминации вируса составляла 4 дня и была значительно меньше по сравнению с группой контроля (11 дней). При этом элиминация вируса к 10-му дню была зарегистрирована у 80% пациентов (группы фавипиравира). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки через 14 дней улучшение наблюдалось у 91,5% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,3% пациентов в контрольной группе после окончания исследуемой терапии [1].

Несмотря на хорошую эффективность в отношении вируса, этот препарат имеет ряд побочных эффектов. Есть 2 опубликованных исследования фавипиравира при COVID-19. Первое – это открытое рандомизированное клиническое исследование для сравнения фавипиравира и арбидола, проведенное в Ухане (Китай). В этом исследовании сообщалось о реакциях со стороны пищеварительного тракта, включая тошноту, «противокислотность» или метеоризм у 13,79% пациентов (16 из 116) группы фавипиравира. Гепатотоксичность, характеризующаяся повышением аспарагиновой трансаминазы (АСТ) или аланиновой трансаминазы (АЛТ), была отмечена у 7,76% больных (9 из 116) [8]. Второе – открытое контролируемое исследование фавипиравира или лопинавира/ритонавира, используемых вместе с интерфероном альфа, для лечения COVID-19, в котором сообщалось о диарее у 2 из 35 и повреждении печени у 1 из 35 человек [9].

Другим повреждающим фактором являются антибактериальные препараты. В начале пандемии антибиотики использовались эмпирически для предотвращения вторичной бактериальной инфекции. Впоследствии это привело к тяжелым последствиям, у больных стали развиваться тяжелые антибиотикоассоциированные повреждения кишечника, вплоть до летального исхода. Негативное воздействие антибиотиков на микрофлору кишечника может быть связано как с фармакологическим эффектом самого антибиотика, так и с прямым подавляющим эффектом препарата на кишечную микробиоту.

Антибиотикоассоциированный колит (ААК) – это инфекционное воспалительное заболевание толстой кишки, связанное с проводимой антибактериальной терапией, клиническая картина которого может варьировать от кратковременной диареи до тяжелых форм, характеризующихся образованием на слизистой оболочке кишки фибринозных бляшек. Возможными возбудителями ААК могут быть: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. [10].

Следует отметить, что наиболее тяжелые формы антибиотикоассоциированного колита вызывает *C. difficile* (псевдомембранозный колит, *Cl. difficile*-ассоциированный колит). Возможно как бессимптомное носительство, так и развитие развернутой клинической картины псевдомембранозного колита. Чаще всего инфицирование людей происходит в больничных условиях. У *Cl. difficile* описаны 3 фактора патогенности: энтеротоксин (токсин А), цитотоксин (токсин В) и угнетающий перистальтику кишечника белок [10].

Легкие формы псевдомембранозного колита могут не диагностироваться, может быть диарея до 5–7 раз в сутки. Системных проявлений, как правило, нет. Прекращение диареи происходит через 3–4 дня после отмены антибиотика.

При среднетяжелых формах частота стула составляет до 10–15 раз в сутки, он водянистый, со слизью. Больных беспокоит боль в животе, которая усиливается перед актом

дефекации, могут быть ложные позывы, тенезмы, вздутие живота. Появляются признаки интоксикации (слабость, тошнота, рвота). Температура может повышаться до 38<sup>0</sup>С. Могут наблюдаться лейкоцитоз, умеренная дегидратация [10].

При тяжелых формах диарея достигает 20 раз в сутки. Испражнения наряду со слизью могут содержать примесь крови, что говорит об эрозивно-геморрагическом повреждении слизистой оболочки толстой кишки. Боль в животе становится интенсивной, схваткообразной, усиливающейся перед дефекацией, локализующейся чаще в проекции ободочной кишки, особенно сигмовидного отдела. Наблюдаются постоянная тошнота, рвота, анорексия, тенезмы, ложные позывы к дефекации. Происходит повышение температуры тела до 39–41<sup>0</sup>С, симптомы интоксикации нарастают. В результате обильной потери жидкости происходит нарушение водно-электролитного обмена, развивается гипотензия, вплоть до инфекционно-токсического шока. В общем анализе крови будут изменения в виде повышения СОЭ до 40–60 мм/ч, нейтрофильного лейкоцитоза (15–60х10<sup>9</sup>/л) с палочкоядерным сдвигом влево. Биохимический анализ крови будет свидетельствовать о глубоких электролитных нарушениях, гипопроотеинемии, гипоальбуминемии. В кале будет большое количество лейкоцитов, слизь, могут наблюдаться псевдомембраны и примесь крови. Бактериологическое исследование фекалий свидетельствует об угнетении облигатной микрофлоры толстой кишки, в большей степени *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, с увеличением количества условно-патогенных и патогенных бактерий. Копрокультура *Cl. difficile* выделяется затруднительно [10].

В качестве примера хотелось бы привести клинический случай больной с диагнозом: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован (клинически, КТ изменения по типу «матового стекла»), тяжелого течения. Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония (объем поражения легочной ткани 44%, КТ 2), ОДН I–II ст. Острый колит смешанного генеза (инфекционный, лекарственный), тяжелой степени.

Пациентка А., 71 года, пенсионерка. Из анамнеза заболевания: 30 декабря 2020 г. отметила типичные симптомы коронавирусной инфекции (повышение температуры до 37,1<sup>0</sup>С, слабость, сухой кашель, потерю обоняния). Получала 2–5 января амбулаторное лечение: ингавирин, ингарон, азитромицин, парацетамол, эликвис, бифиформ. На фоне проводимого лечения состояние больной не улучшилось. Была госпитализирована бригадой СМП в ГБУЗ РМ «РКБ № 5» с КТ признаками 2-сторонней полисегментарной пневмонии («матовое стекло»), КТ – 2 (44%). Там получала следующее лечение: парацетамол, ареплививр, омепразол, каптоприл, амлодипин, индапамид, энтеросгель, линекс-форте, гепарин, диклофенак, эуфиллин, меропенем, дексаметазон, актемра, ванкорус, медомекси,

рибоксин, октреотид. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью переведена в ГБУЗ РМ «РКБ № 4». Лечение в РБУЗ РМ «РКБ № 4»: парацетамол, омепразол, дексаметазон, эликвис, цефтазидим, амлодипин, серетид. На фоне проводимого лечения 4 февраля 2021 г. появилась диарея до 10–15 раз в сутки, стала нарастать дыхательная недостаточность, состояние больной ухудшилось, переведена в ОРИТ 4 февраля 2021 г.

Объективный статус больной на момент поступления в ОРИТ: Состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные, пониженной влажности. Периферических отеков нет. Дыхание самостоятельное с респираторной поддержкой (с инсуффляцией увлажненного кислорода через носовые канюли), SpO<sub>2</sub> – 86%, частота дыхания – 24/мин. При аускультации легких: дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет. При аускультации сердца: тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений – 87 уд/мин, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст. Живот вздут, при пальпации болезненный в проекции толстой кишки. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул учащенный до 10–15 раз в сутки, неоформленный, водянистый. Диурез в норме. Данные лабораторных методов исследования: в общем анализе крови признаки анемии (Hb – 95 г/л, Ht – 30%), нейтрофилез (NEU – 75%), лимфоцитопения (LYMP – 14%). Биохимический анализ крови: признаки гипопроteinемии (общий белок – 46 г/л); снижение уровня электролитов (калий 3,1 ммоль/л, натрий – 128 ммоль/л, хлор – 90 ммоль/л); повышение уровня С-реактивного белка (63,8 мг/л), глюкозы (12,2 ммоль/л), АЛТ (51 Ед/л). Исследование кала на токсины Clostridium Dificille A и B – не обнаружены. При ультразвуковом исследовании кишечника: утолщение стенок восходящей и поперечной ободочной кишки, свободная жидкость в брюшной полости.

Данные анамнеза, объективного статуса и лабораторно-инструментальных методов обследования позволили выставить диагноз: Острый колит смешанного генеза (инфекционный, лекарственный) тяжелой степени.

**Заключение.** Поражение кишечника на фоне коронавирусной инфекции может происходить по различным механизмам. SARS-CoV-2 оказывает прямое цитопатическое действие на эпителиоциты кишечника, вызывает микробный дисбиоз с последующим воспалением вследствие нарушения синтеза антимикробных пептидов, повышения уровня системных бактериальных липополисахаридов и пептидогликана. Можно предположить, что возникает и опосредованное поражение как при этиотропном лечении самой коронавирусной инфекции, так и при антибактериальном лечении осложненных форм COVID-19.

## Список литературы

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Электронный ресурс]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные\\_МР\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) (дата обращения: 10.04.2021).
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А. Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие. М., 2020. 48 с.
3. Ma Chunxiang, Cong Yingzi, Zhang Hu. COVID-19 and the Digestive System. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 115. Is. 7. P. 1003-1006. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000691.
4. Periklis Katopodis, Rachel Kerslake, Julie Davies, Harpal S. Randeva, Kamaljit Chatha, Marcia Hall, Demetrios A. Spandidos, Vladimir Anikin, Andreas Polychronis, Jan L. Robertus, Ioannis Kyrou, Emmanouil Karteris. COVID-19 and SARS-CoV-2 host cell entry mediators: Expression profiling of TMRSS4 in health and disease. *Int. J. Mol. Med*. 2021. Vol. 47 (4). P. 64. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4897.
5. Викулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. № 3. С. 242-249. DOI: 10.14341/DM12501.
6. Vuille-dit-Bille R.N., Liechty K.W., Verrey F., et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age. *Amino Acids*. 2020. Vol. 52. P. 1063–1065. DOI: 10.1007 / s00726-020-02870-z.
7. Josef M. Penninger, Maria B. Grant, Joseph J.Y. Sung. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 160. Is. 1. P. 39-46. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.067.
8. Chen C., Zhang Y., Huang J. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*. 2020. DOI: 2020.03.17.20037432.
9. Cai Q., Yang M., Liu D. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
10. Крюков Е.В., Попова Т.Н., Паринов О.В., Мешков В.В. Антибиотикоассоциированные состояния в практике врача-гастроэнтеролога многопрофильного лечебного учреждения // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2017. № 6. С. 79-84. DOI:



10.24411/2305-3496-2017-00008.