

Клінічна ефективність диференційованої корекції стану контактнo-захисних систем при хронічних дерматозах у практиці сімейного лікаря

Л.В. Черкашина

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Мета дослідження: порівняльна оцінка ефективності препаратів глутаргін, ербісол та їхнього сумісного застосування у пацієнтів з псоріатичною хворобою, хронічною екземою у період між загостреннями.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 185 хворих на хронічні дерматози: 110 пацієнтів з псоріатичною хворобою та 75 пацієнтів з хронічною екземою, яким у міжрецидивний період проведено лікування. Кожна з двох груп пацієнтів була розподілена на три підгрупи: у першій застосовано препарат глутаргін, у другій – ербісол, у третій – обидва препарати. Фармакотерапевтичну ефективність оцінювали шляхом визначення частоти реакцій окиснювального гомеостазу (функціональної компенсації, метаболічної компенсації, метаболічного дисбалансу) та реакції системи неспецифічного імунного захисту (імунорегуляторної стимуляції, імунорегуляторної компенсації, імунорегуляторного дисбалансу). Програма дослідження була комплексною.

Результати. Сумісне застосування препаратів глутаргін та ербісол у період між загостреннями псоріатичної хвороби дозволяє досягати найбільших рівнів ефективності, оцінюваних за інтегральним індексом ($I_{\text{дкт}}=2,28$) за рахунок формування стану функціональної та метаболічної компенсації у системі окиснювального гомеостазу, а також стану імунорегуляторної стимуляції та компенсації у системі неспецифічного імунного захисту ($I=1,53\div 1,59$) з одночасним формуванням метаболічних резервів адаптації пацієнтів. Сумісне застосування препаратів глутаргін та ербісол у період між загостреннями хронічної екземи дозволяє досягати найбільших рівнів ефективності, що оцінюються за інтегральним індексом ($I=1,71$) за рахунок формування стану функціональної та метаболічної компенсації у системі окиснювального гомеостазу, а також задовільного стану імунорегуляторної стимуляції та компенсації у системі неспецифічного імунного захисту ($I=1,50$) з одночасним формуванням метаболічних резервів адаптації пацієнтів.

Заключення. Результати дослідження свідчать про доцільність та ефективність використання в якості антиоксидантного засобу препарату глутаргін, в якості адаптогену – препарат ербісол. Водночас забезпечення тривалого спостереження за хворими на псоріатичну хворобу та хронічну екзему лікарями загальної практики-сімейної медицини потребує динамічного контролю стану контактнo-захисних систем, зокрема окиснювального гомеостазу та системи неспецифічного імунного захисту з персоналізацією терапії та інших лікувально-профілактичних засобів. Визначено, що вибір адаптогенних та антиоксидантних засобів має враховувати їхній комплексний вплив.

Ключові слова: сімейний лікар, тривале спостереження, диференціація терапії, псоріатична хвороба, хронічна екзема, первинна медико-санітарна допомога.

Проблема удосконалення лікування хворих на хронічні дерматози (ХД) продовжує зберігати актуальність, що пов'язано з їхнім рецидивуючим перебігом, тяжкістю ускладнень, зниженням працездатності та якості життя, що додат-

ково підкреслює медико-соціальну значущість подальших наукових розробок з профілактики, діагностики та лікування, зокрема псоріатичної хвороби (ПХ) та хронічної екземи (ХЕ) [20–22]. До того ж, зміщення акцентів щодо постійного спостереження хворих на рівні первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) актуалізує необхідність удосконалення лікування саме у період між рецидивами захворювання. Інтегроване ведення пацієнтів на первинному рівні надання медичної допомоги визначає потребу в удосконаленні та персоналізації лікування, включаючи і фармакотерапевтичну корекцію розладів системи неспецифічного імунного захисту (СНІЗ) та окиснювального гомеостазу (ОГ) в період між рецидивами ПХ, ХЕ [18–22].

Основними завданнями лікаря загальної практики-сімейної медицини (ЗПСМ), поряд з іншим, є тривале динамічне спостереження таких хворих з визначенням обсягів лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на досягнення компенсації, психосоціальної допомоги пацієнтам та досягнення максимально можливої компенсації функціональних і метаболічних розладів [7, 21]. У цьому контексті актуальним є визначення ефективності антиоксидантних засобів (АОЗ) та засобів адаптогенного впливу, передусім стосовно формування у хворих на ХД метаболічних компенсаторних реакцій як запоруки подовження термінів клінічної ремісії ПХ та ХЕ [18, 19, 20].

Мета дослідження: порівняльна оцінка ефективності диференційованих терапевтичних комплексів (ДТК) на рівні СНІЗ та ОГ у пацієнтів у період між загостреннями ПХ і ХЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 110 пацієнтів з ПХ (KG_{1-3} , залежно від складу ДТК) та 75 пацієнтів з ХЕ (KG_{4-6} , залежно від складу ДТК), яким у міжрецидивний період проведено профілактичне лікування, зокрема у пацієнтів KG_1 та KG_4 застосовано глутаргін (0,25 мг тричі на добу протягом 3 тиж), серед хворих KG_2 та KG_5 – ербісол (щоденно 2,0 мл внутрішньом'язово протягом 21 доби). При лікуванні пацієнтів KG_3 та KG_6 застосовано препарат глутаргін у поєднанні з препаратом ербісол.

Фармакотерапевтичну ефективність трьох ДТК серед хворих на ПХ та ХЕ оцінювали шляхом визначення частоти реакцій ОГ (функціональної компенсації ($АОЗ^{\uparrow}$), метаболічної компенсації ($АОЗ^{\uparrow\downarrow}$), метаболічного дисбалансу ($АОЗ^{\downarrow\downarrow}$) та реакцій СНІЗ (імунорегуляторної стимуляції (H^{\uparrow}), імунорегуляторної компенсації ($H^{\uparrow\downarrow}$) та імунорегуляторного дисбалансу ($H^{\downarrow\downarrow}$) [23, 24]. До та після лікування окрім загально клінічних методів проведено дослідження стану системи ОГ на рівні трьох базових підсистем: окисно модифікованих білків (ОМБ) та нуклеїнових кислот (НК), біоенергетики клітин, ферментативного ланцюга та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин і NO-метаболітів.

Стан ферментативного ланцюга АОЗ оцінювали за активністю супероксиддесмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПР), каталази (Кат) в еритроцитах та α -токоферолу

ацетату (α -ТФА) у сироватці крові. Вміст СОД визначали неферментним методом [9, 11], вміст ГПР визначали за методом R. Olinescu [5, 14]; принцип методу заснований на виявленні витраченого глутатіону; вміст Кат визначали спектрофотометрично [6, 14], α -ТФА – спектрофотометрично [5], вміст МДА у плазмі визначено за методом І.Д. Стальної та М.С. Гаришвілі [6, 25, 26]. Вміст ДК визначали у плазмі [12, 28], вміст ТК у плазмі виконували аналогічно ДК, але на відміну від ДК в якості фонові проби використано гептан, а рівень NO-залежних метаболітів – за методикою Гресса [8, 29]. Дослідження ОМБ та НК виконано за показниками вмісту білкових компонентів у сироватці крові – 2,4 – динітрофенілгідрозонів (ДНФГ) та альдегідних і карбонільних продуктів ОМБ у спонтанних та індукованих залізом реакціях [10]. Ступінь окисної деструкції визначали (залежно від довжини хвилі спектрофотометра) дрібні ($\lambda=254$ нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (I_d), середні ($\lambda=270$ нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (I_c), крупні ($\lambda=280$ нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (I_k), та аналогічні показники – у спонтанних реакціях (C_k , C_c , C_d) [1, 4].

Рівень вмісту окисно модифікованих НК (ОМНК) оцінювали за їхнім екскреторним (у сечі) індикатором – вмістом 8-гідроксигуаніну (8-ГГ) у добовій сечі методом хроматографії на пластинках «Силуфо» [2, 30]; в якості хроматографічного стандарту застосовано 8-ГГ з перерахунком у нмоль/см³. Оцінювання активності аеробного та анаеробного окиснення виконано шляхом визначення вмісту малату (М), пірватату (П), лактату (Л) в еритроцитах [16]. Рівень вмісту аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом у системі діоксан-ізопропанол-вода-аміак (4:2:4:1), а ідентифікацію аденозин дифосфорної (АДФ), аденозинмонофосфорної (АМФ) та аденозинтрифосфорної (АТФ) кислот виконано у УФ-зоні на «УФС-365» при $\lambda=260$ нм [13].

Кров для імунологічних досліджень забирали із ліктвової вени вранці натще. Кількісний вміст Т-лімфоцитів (CD_3^+), їхніх субпопуляцій (CD_4^+ і CD_8^+) та В-лімфоцитів (CD_{19}^+) визначали методом непрямой мембранної імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ (НПЦ «МедБіоСпектр»). Чисельність $T_{акт}$ субпопуляції лімфоцитів визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана. На порушення експресії рецепторів на імунокомпетентні клітини (ІКК) вказувала наявність підвищення питомої ваги Е-РОК та CD_3^+ клітин у суспензії лімфоцитів після їхньої інкубації з РНК_{азою}. Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів (СПЛ) та за показником інтенсивності проліферації під впливом ФГА. Вміст сироваткових (IgG, IgA, IgM) та секреторного імуноглобуліну (sIgA) у слині визначали спектрофотометрично.

Для оцінювання фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів визначали:

- фагоцитарне число (ФЧ – кількість клітин, які фагоцитували) та фагоцитарний індекс (ФІ);
- метаболічну активність – по спонтанному та індукваному НСТ-тесту;
- індекс стимуляції (ІС НСТ) розраховували як співвідношення показників індукваного (ІНСТ) та спонтанного (сНСТ) тестів.

Класифікацію імунорегуляторних реакцій та реакцій системи ОГ на лікування виконано згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України [23, 24], а узагальнений індекс ефективності ($I_{дкт}$) застосування диференційованих терапевтичних комплексів розраховували по кожній з шести КГ. Під час виконання дослідження застосовано клініко-статистичні методи: варіаційна статистика з оцінкою достовірності одержаних результатів [15, 17].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка змін моніторингових показників стану контактно-захисних систем при ПХ під впливом ДТК, а саме зміни показників стану ферментативного ланцюга АОЗ серед 37 пацієнтів з ПХ під впливом ДТК₁ характеризувалися достовірними змінами: зростанням активності СОД (до лікування – $158,0 \pm 2,1$ у.о./хв, після лікування – $228,1 \pm 8,3$ у.о./хв; $p < 0,01$), КАТ (до лікування – $6,22 \pm 0,05$ у.о./хв, після лікування – $12,5 \pm 0,5$ у.о./хв; $p < 0,01$), ГПР (до лікування – $32,5 \pm 0,2$ у.о./хв, після лікування – $60,0 \pm 1,6$ у.о./хв; $p < 0,01$) і вмісту α -ТФА (до лікування – $1,06 \pm 0,01$ мкмоль/дм³, після лікування – $2,07 \pm 0,06$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$) з одночасним зменшенням вмісту ДК (до лікування – $0,52 \pm 0,01$ мкмоль/дм³; після лікування – $2,07 \pm 0,06$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$), МДА (до лікування – $0,82 \pm 0,01$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,45 \pm 0,02$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$), ТК (до лікування – $0,32 \pm 0,007$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,19 \pm 0,011$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$) та NO-залежних метаболітів (до лікування – $32,04 \pm 0,57$ мкмоль/дм³, після лікування – $15,62 \pm 0,33$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$).

Найбільш виражений ФТЕ ($p < 0,001$) досягнуто за рахунок зростання вмісту α -ТФА (зріс на 95,3%) та зменшення вмісту (у 2 рази) NO-залежних метаболітів. Серед пацієнтів цієї КГ зареєстровано зростання питомої ваги $T_{акт}$ лімфоцитів (з $33,5 \pm 0,3\%$ до $37,6 \pm 0,2\%$; $p < 0,05$), зростання питомої ваги CD_3^+ клітин (з $50,5 \pm 0,6\%$ до $53,6 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$) та зростання ІС РБТЛ (з $14,1 \pm 1,1$ до $23,1 \pm 0,9$; $p < 0,01$). Окрім того, на рівні В-ланцюга ФТЕ проявився зменшенням абсолютної кількості CD_{19}^+ лімфоцитів (з $24,12 \pm 0,7 \cdot 10^9$ /дм³ до $19,1 \pm 0,8 \cdot 10^9$ /дм³; $p < 0,01$) та їхньої питомої ваги (з $0,48 \pm 0,01$ до $0,39 \pm 0,03\%$; $p < 0,01$), зростанням вмісту IgM (з $1,16 \pm 0,03$ г/дм³ до $1,27 \pm 0,04$ г/дм³; $p < 0,05$). На рівні фагоцитарного ланцюга: достовірним ($p < 0,05$) зростанням ФЧ (з $44,3 \pm 1,3\%$ до $51,3 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$) та ФІ (з $4,8 \pm 0,1$ до $5,4 \pm 0,1$; $p < 0,05$) клітин.

Зміни показників стану ферментативного ланцюга АОЗ серед 38 пацієнтів КГ₂ під впливом ДТК₂ характеризувалися достовірними ФТЕ: зростанням активності СОД (до лікування – $160,3 \pm 1,5$ у.о./хв, після лікування – $221,6 \pm 4,5$ у.о./хв; $p < 0,01$), КАТ (до лікування – $6,13 \pm 0,09$ у.о./хв, після лікування – $12,80 \pm 0,37$ у.о./хв; $p < 0,01$), ГПР (до лікування – $31,4 \pm 0,4$ у.о./хв, після лікування – $59,2 \pm 1,0$ у.о./хв; $p < 0,01$) і вмісту α -ТФА (до лікування – $1,10 \pm 0,01$ мкмоль/дм³, після лікування – $2,03 \pm 0,03$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$) з одночасним зменшенням вмісту ДК (до лікування – $0,54 \pm 0,01$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,32 \pm 0,01$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$), МДА (до лікування – $0,81 \pm 0,01$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,39 \pm 0,02$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$), ТК (до лікування – $0,33 \pm 0,006$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,18 \pm 0,011$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$) та NO-метаболітів (до лікування – $31,63 \pm 0,40$ мкмоль/дм³, після лікування – $17,64 \pm 0,29$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$).

Найбільш виражений ефект ($p < 0,001$) досягнуто за рахунок зростання активності КАТ (у 2,1 разу) та зменшення вмісту (у 2,0 разу) МДА. Серед пацієнтів цієї КГ зареєстровано зростання питомої ваги $T_{акт}$ лімфоцитів (з $30,1 \pm 0,9\%$ до $34,3 \pm 1,3\%$; $p < 0,05$), питомої ваги CD_3^+ клітин (з $46,9 \pm 0,39\%$ до $50,05 \pm 0,45\%$; $p < 0,05$) та ІС РБТЛ (з $10,38 \pm 1,25$ до $24,64 \pm 4,9$; $p < 0,01$). Окрім того, на рівні В-ланцюга ефект проявився зменшенням абсолютної кількості CD_{19}^+ лімфоцитів (з $0,41 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /дм³ до $0,31 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /дм³; $p < 0,05$) та зростанням вмісту IgM (з $1,24 \pm 0,05$ г/дм³ до $1,44 \pm 0,04$ г/дм³; $p < 0,05$).

Зміни показників стану ферментативного ланцюга АОЗ серед 35 пацієнтів КГ₃ під впливом ДТК₃ характеризувалися достовірними ФТЕ: зростанням активності СОД (до лікування – $158,2 \pm 0,9$ у.о./хв, після лікування – $232,6 \pm 6,4$ у.о./хв; $p < 0,01$), КАТ (до лікування – $6,14 \pm 0,04$ у.о./хв, після лікування – $12,43 \pm 0,45$ у.о./хв; $p < 0,01$), ГПР (до лікування –

Частота та характер реакцій контактної-захисної системи хворих на псоріатичну хворобу до та після лікування

Реакції контактної-захисної системи		Псоріатична хвороба, n=110								
		КГ ₁ =37			КГ ₂ =38			КГ ₃ =35		
		Абс. число	P±m, %	I _{дкт}	Абс. число	P±m, %	I _{дкт}	Абс. число	P±m, %	I _{дкт}
Система окислювального гомеостазу										
Функціональна компенсація АОЗ [↑]	до	5	13,5±5,6	1,45	4	10,5±5,0	1,63	3	8,6±4,7	2,28
	після	19	51,4±8,2 ^a		17	44,7±8,1 ^a		17	48,6±8,4 ^a	
Метаболічна компенсація АОЗ ^{↑↓}	до	15	40,5±8,1		15	39,5±7,9		11	31,4±7,8	
	після	10	27,0±7,3		14	36,8±7,8		15	42,9±8,4	
Метаболічний дисбаланс АОЗ ^{↓↓}	до	17	45,9±8,2		19	50,0±8,1		21	60,0±8,3	
	після	8	21,6±6,8 ^a		7	18,4±6,3 ^a		3	8,6±4,7 ^a	
Система неспецифічного імунного захисту										
Імунорегуляторна стимуляція (Н [↑])	до	2	5,4±3,7	1,72	3	7,9±4,4	1,59	3	8,6±4,7	1,53
	після	11	29,7±7,5 ^a		12	31,6±7,5 ^a		9	25,7±7,4 ^a	
Імунокомпенсація регуляторна (Н ^{↑↓})	до	16	43,2±8,1		14	36,8±7,8		14	40,0±8,3	
	після	20	54,1±8,2		15	39,5±7,9		17	48,6±8,4	
Імунорегуляторний дисбаланс (Н ^{↓↓})	до	19	51,4±8,2		21	55,3±8,1		18	51,4±8,4	
	після	6	16,2±6,1 ^a		11	28,9±7,4 ^a		9	25,7±7,4	

Примітка: I_{дкт} – узагальнений індекс ефективності корекції по відповідній КГ, ^a – достовірні відмінності (на рівні p<0,05) у частоті реакцій відповідної контактної-захисної системи до та після лікування.

ня – 32,6±0,19 у.о./хв, після лікування – 58,4±1,5 у.о./хв; p<0,01) і вмісту α-ТФА (до лікування – 1,10±0,01 мкмоль/дм³, після лікування – 2,06±0,04 мкмоль/дм³; p<0,01) з одночасним зменшенням вмісту ДК (до лікування – 0,50±0,01 мкмоль/дм³, після лікування – 0,26±0,01 мкмоль/дм³; p<0,01), МДА (до лікування – 0,83±0,01 мкмоль/дм³, після лікування – 0,37±0,02 мкмоль/дм³; p<0,01), ТК (до лікування – 0,31±0,006 мкмоль/дм³, після лікування – 0,15±0,007 мкмоль/дм³, p<0,01) та NO-метаболітів (до лікування – 31,17±0,23 мкмоль/дм³, після лікування – 16,77±0,28 мкмоль/дм³; p<0,01).

Серед пацієнтів цієї КГ зареєстровано зростання питомої ваги T_{акт} лімфоцитів (з 38,7±0,7% до 43,6±0,8%; p<0,05), зростання питомої ваги CD₃+клітин (з 55,2±0,84% до 57,4±0,4%; p<0,05 та зростання CD₄+лімфоцитів (з 37,59±0,8% до 42,9±0,73%; p<0,05, а також зростання ІС РБТЛ (з 16,8±1,5 до 28,7±1,3; p<0,01). Окрім того, на рівні В-ланцюга ФТЕ проявився зменшення абсолютної кількості CD₁₉+лімфоцитів (з 0,43±0,02·10⁹/дм³ до 0,32±0,04·10⁹/дм³; p<0,01) та їхньої питомої ваги (з 21,7±0,7% до 16,2±1,1%; p<0,01). На рівні фагоцитарного ланцюга на тлі достовірного (p<0,05) зростання ФЧ (з 50,6±1,5% до 57,5±1,3%; p<0,05) та ФІ (з 5,1±0,2 до 5,9±0,2; p<0,05) клітин, зареєстровано зростання показників киснезалежного метаболізму, зокрема НСТ-тесту у спонтанних (з 12,4±1,3 до 16,4±0,5; p<0,05) та індукованих (з 20,2±0,8 до 24,9±0,4; p<0,05) реакціях і відповідно – індекс стимуляції НСТ-тесту (з 1,63±0,02 до 1,52±0,02; p<0,05).

У табл. 1 відображено, що при використанні препарату глутаргін у хворих на ПХ достовірно зростає частота осіб з реакціями функціональної компенсації ОГ (з 13,5±5,6% до 51,4±8,2%; p<0,01) та зменшується питома вага хворих з реакціями метаболічного дисбалансу ОГ (з 45,9±8,2% до 21,6±6,8%; p<0,05); узагальнений індекс ефективності по КГ₁

становить: I=1,45. При застосуванні препарату ербісол також достовірно зростає частота осіб з реакціями функціональної компенсації ОГ (з 10,5±5,0% до 44,7±8,1%; p<0,01) та зменшується частка хворих з реакціями метаболічного дисбалансу (з 50,0±8,1% до 18,4±6,3%; p<0,05); узагальнений індекс ефективності по КГ₂ становить: I=1,63. Аналогічними закономірностями характеризується ДТК₃ (глутаргін + ербісол): достовірно зростає частота осіб з функціональною компенсацією (з 8,6±4,7% до 48,6±8,4%; p<0,001) та зменшується частка хворих з реакціями метаболічного дисбалансу (p<0,001).

Також з'ясовано (див. табл. 1), що при використанні препарату глутаргін у хворих на ПХ достовірно зростає частота осіб з імунорегуляторною стимуляцією (до лікування – 5,4±3,7%, після лікування – 29,7±7,5%; p<0,01) та зменшується питома вага хворих з реакціями імунорегуляторного дисбалансу (до лікування – 51,4±8,7%, після лікування – 16,2±6,1%; p<0,01); узагальнений індекс ефективності по КГ₁ становить: I=1,72. При застосуванні препарату ербісол достовірно зростає частота осіб з імунорегуляторною стимуляцією (до лікування – 7,9±4,4%, після лікування – 31,6±7,5%; p<0,05) та зменшується частка хворих з реакціями імунорегуляторного дисбалансу (до лікування – 55,3±8,1%, після лікування – 28,9±7,4%; p<0,01); узагальнений індекс ефективності по КГ₂ становить: I=1,59.

Аналогічними закономірностями характеризується ефективність застосування ДТК₃ (глутаргін+ербісол) у хворих на ПХ: достовірно зростає частота осіб з імунорегуляторною стимуляцією (до лікування – 8,6±4,7%, після лікування – 25,7±7,4%; p<0,05) та зменшується частка хворих з реакціями імунорегуляторного дисбалансу (до лікування – 51,4±8,4%, після лікування – 25,7±7,4%; p<0,01).

Динаміка змін моніторингових показників стану контактної-захисної системи при ХЕ під впливом ДТК наведе-

дена у табл. 2. Зміни показників стану ферментативного ланцюга АОЗ серед 25 пацієнтів з ХЕ (КГ₄) під впливом препарату глутаргін характеризувалися достовірними ефектами: зростанням активності СОД (до лікування – 158,2±2,05 у.о./хв, після лікування – 222,8±6,2 у.о./хв; p<0,01), КАТ (до лікування – 6,24±0,04 у.о./хв, після лікування – 12,63±0,40 у.о./хв; p<0,01), ГПР (до лікування – 32,46±0,21 у.о./хв, після лікування – 58,3±1,2 у.о./хв; p<0,01) і вмісту α-ТФА (до лікування 1,058±0,010 мкмоль/дм³, після лікування – 2,041±0,030 мкмоль/дм³; p<0,01) при зменшенні вмісту ДК (до лікування – 0,495±0,010 мкмоль/дм³, після лікування – 0,304±0,014 мкмоль/дм³; p<0,01), МДА (до лікування – 0,812±0,005 мкмоль/дм³, після лікування – 0,423±0,023 мкмоль/дм³; p<0,01), ТК (до лікування – 0,320±0,006 мкмоль/дм³, після лікування – 0,193±0,010 мкмоль/дм³; p<0,01) та NO-залежних метаболітів (до лікування – 33,48±0,61 мкмоль/дм³, після лікування – 16,52±0,18 мкмоль/дм³; p<0,01).

Найбільш виражений ефект (p<0,001) досягнуто за рахунок зростання вмісту КАТ (на 102,0%) та зменшення вмісту (у 2 рази) NO-залежних метаболітів. Серед пацієнтів КГ₄ зареєстровано зростання питомої ваги T_{акт} лімфоцитів (з 31,2±0,9% до 34,3±1,1%; p<0,05), зменшення рівня СПЛ (з 3,0±0,03×100 імп./хв до 1,0±0,2×100 імп./хв; p<0,05), зменшення ІС РБТЛ (з 26,0±1,4 до 20,6±1,5; p<0,01). На рівні В-ланцюга значущих ФТЕ не зареєстровано, окрім достовірного зменшення показника спонтанного НСТ-тесту (з 16,1±0,6% до 12,7±0,8%; p<0,05).

Динаміка показників стану ферментативного ланцюга АОЗ серед 23 пацієнтів з ХЕ (КГ₅) під впливом препарату ербісол характеризувалися достовірним зростанням активності СОД (до лікування – 159,3±0,92 у.о./хв, після лікування – 227,2±4,2 у.о./хв; p<0,01), КАТ (до лікування – 6,12±0,05 у.о./хв, після лікування – 12,46±0,34 у.о./

хв; p<0,01), ГПР (до лікування – 32,09±0,24 у.о./хв, після лікування – 59,14±1,02 у.о./хв; p<0,01) і вмісту α-ТФА (до лікування – 1,065±0,009 мкмоль/дм³, після лікування – 2,042±0,034 мкмоль/дм³; p<0,01) з одночасним зменшенням вмісту ДК (до лікування – 0,523±0,009 мкмоль/дм³, після лікування – 0,281±0,012 мкмоль/дм³; p<0,01), МДА (до лікування – 0,817±0,002 мкмоль/дм³, після лікування – 0,400±0,017 мкмоль/дм³; p<0,01), ТК (до лікування – 0,324±0,005 мкмоль/дм³, після лікування – 0,169±0,007 мкмоль/дм³; p<0,01) та NO-метаболітів (до лікування – 31,07±0,16 мкмоль/дм³, після лікування – 17,01±0,22 мкмоль/дм³; p<0,01).

Найбільш виражений ефект (p<0,001) досягнуто за рахунок зростання активності КАТ (на 103,0%) та зменшення вмісту (у 2,0 разу) МДА. Серед пацієнтів КГ₅ зареєстровано також зростання питомої ваги T_{акт} лімфоцитів (з 30,3±0,9% до 35,6±0,5%; p<0,05), зростання питомої ваги CD₃+ клітин (з 45,8±0,5% до 53,6±0,5%; p<0,05) та питомої ваги CD₄+ клітин (з 32,3±1,2% до 36,7±0,9%; p<0,05). Під впливом ДТК також зменшилась СПЛ (з 3,2±0,02 до 2,3±0,03; p<0,05), достовірно зросли ІПЛ ФГА (з 20,5±3,3 до 28,3±1,6; p<0,05) та індекс стимуляції в РБТЛ (з 10,3±1,2 до 18,1±0,9; p<0,05). Окрім того, на рівні В-ланцюга зареєстроване зростанням показників спонтанного (з 12,4±0,9 до 17,5±0,3; p<0,05) та індукованого (з 20,9±0,9 до 25,2±0,5; p<0,05) НСТ-тестів, а також ФЧ (44,3±1,3% та 51,6±1,6% відповідно; p<0,05) та ФІ (з 5,4±0,1 до 6,1±0,2; p<0,05).

Зміни показників стану ферментативного ланцюга АОЗ серед 27 пацієнтів з ХЕ (КГ₆) під впливом сумісного застосування глутаргін+ербісол характеризувалися достовірним зростанням активності СОД (до лікування – 157,9±1,56 у.о./хв, після лікування – 232,0±6,2 у.о./хв; p<0,01), КАТ (до лікування – 6,16±0,08 у.о./хв, після лікування – 13,54±0,36 у.о./хв; p<0,01), ГПР (до лікування – 32,50±0,55 у.о./хв, після

Таблиця 2

Частота та характер реакцій контактано-захисних систем хворих на хронічну екзему до та після лікування

Реакції контактано-захисних систем		Хронічна екзема, n=75								
		КГ ₄ =25			КГ ₅ =23			КГ ₆ =27		
		Абс. число	R±m, %	I _{дкт}	Абс. число	R±m, %	I _{дкт}	Абс. число	R±m, %	I _{дкт}
Система окислювального гомеостазу										
Функціональна компенсація АОЗ [↑]	до	6	24,0±8,5	1,11	5	21,7±8,6	1,38	5	18,5±9,6	1,71
	після	10	40,0±9,8		11	47,8±10,4		14	51,9±9,3 ^a	
Метаболічна компенсація АОЗ ^{↑↓}	до	8	32,0±9,3		8	34,8±9,9		9	33,3±9,1	
	після	8	32,0±9,3		7	30,4±9,6		10	37,0±9,3	
Метаболічний дисбаланс АОЗ ^{↓↓}	до	11	44,0±9,9	10	43,5±10,3	13	48,1±9,6			
	після	7	28,0±9,0	5	21,7±8,6	3	11,1±6,0 ^a			
Система неспецифічного імунного захисту										
Імунорегуляторна стимуляція (Н [↑])	до	4	16,0±7,3	1,63	5	21,7±8,6	1,31	4	14,8±6,8	1,50
	після	7	28,0±9,0		9	39,1±10,2		11	40,7±9,5 ^a	
Імунорегуляторна компенсація (Н ^{↑↓})	до	12	48,0±10,0		11	47,8±10,4		12	44,4±9,6	
	після	15	60,0±9,8		12	52,2±10,4		13	48,1±9,6	
Імунорегуляторний дисбаланс (Н ^{↓↓})	до	9	36,0±9,6	7	30,4±9,6	11	40,7±9,5			
	після	3	12,0±6,5 ^a	2	8,7±5,9 ^a	3	11,1±6,0 ^a			

Примітка: ІДКТ – узагальнений індекс ефективності корекції по відповідній КГ, а – достовірні відмінності (на рівні p<0,05) у частоті реакцій відповідної контактано-захисної системи до та після лікування.

лікування – $61,19 \pm 1,62$ у.о./хв; $p < 0,01$) і вмісту α -ТФА (до лікування – $1,045 \pm 0,02$ мкмоль/дм³, після лікування – $2,130 \pm 0,06$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$) з одночасним зменшенням вмісту ДК (до лікування – $0,508 \pm 0,017$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,257 \pm 0,021$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$), МДА (до лікування – $0,813 \pm 0,009$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,359 \pm 0,019$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$), ТК (до лікування – $0,314 \pm 0,02$ мкмоль/дм³, після лікування – $0,131 \pm 0,01$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$) та NO-метаболітів (до лікування – $30,98 \pm 0,35$ мкмоль/дм³, після лікування – $16,73 \pm 1,07$ мкмоль/дм³; $p < 0,01$).

Найбільш виражений ефект у КГ₆ ($p < 0,001$) досягнуто за рахунок зростання вмісту (у 2,5 разу) КАТ та зменшення вмісту (у 2,4 разу) ТК. Серед пацієнтів КГ₆ зареєстровано зростання питомої ваги Т_{акт} лімфоцитів (з $42,6 \pm 0,8\%$ до $45,3 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$). Окрім того, зріс показник ФЧ (з $50,6 \pm 1,5\%$ до $61,0 \pm 1,9\%$; $p < 0,05$) і ФІ (з $5,9 \pm 0,2$ до $6,9 \pm 0,3$; $p < 0,05$).

З'ясовано, що вміст альдегідних продуктів (АП_c) сОМБ до лікування серед пацієнтів досліджуваних КГ коливався у межах від $80,49 \pm 0,42$ у.о./мг білка до $82,55 \pm 0,50$ у.о./мг білка та під впливом застосованих ДТК достовірно зменшувався. Вміст карбонільних продуктів (сКП) сОМБ до лікування серед пацієнтів досліджуваних КГ коливався у межах від $97,56 \pm 2,89$ у.о./мг білка до $101,1 \pm 0,76$ у.о./мг білка та під впливом ДТК зменшувався на $14,0 \pm 14,5\%$.

Під час вивчення рівнів ОМНК до та після застосування ДТК₁₋₃ з'ясовано, що найбільш ефективним виявився ДТК₃, під впливом якого досягнуто зниження їхнього окислення на 78,4%, тоді як у разі застосування ТДК₂ – на 58,3%, ДТК₁ – на 56,3%. Аналіз біоенергетики клітин виявив, що під впливом застосованої терапії отримані достовірні ефекти щодо зростання рівня АТФ у КГ₁₋₃, КГ₄₋₆, а також зростання рівня АДФ та достовірне зниження вмісту АМФ у всіх КГ.

ВИСНОВКИ

1. Застосування диференційованих терапевтичних комплексів (ДТК₃) глутаргін+ербісол у період між загостреннями

псоріатичної хвороби (ПХ) дозволяє досягати найбільших рівнів ефективності, оцінюваних за інтегральним індексом ($I_{\text{ДКТ}}=2,28$) за рахунок формування стану функціональної та метаболічної компенсації у системі окиснювального гомеостазу (ОГ), а також задовільного стану імунорегуляторної стимуляції та компенсації у системі неспецифічного імунного захисту (СНІЗ) ($I_{\text{ДКТ}}=1,53 \pm 1,59$) з одночасним формуванням метаболічних резервів адаптації пацієнтів. Серед 8,6% хворих на ПХ застосування ТДК₃ не дозволяє досягти стану метаболічної компенсації у системі ОГ та серед 25,7% пацієнтів – у СНІЗ, що потребує персоніфікації лікувальної тактики лікаря загальної практики-сімейної медицини (ЗПСМ) задля імунорегулятивного впливу як засобу профілактики загострень ПХ.

2. Застосування ДТК глутаргін+ербісол у період між загостреннями хронічної екзemi (ХЕ) дозволяє досягати найбільших рівнів ефективності, оцінюваних за інтегральним індексом ($I_{\text{ДКТ}}=1,71$) за рахунок формування стану функціональної та метаболічної компенсації у системі ОГ, а також задовільного стану імунорегуляторної стимуляції та компенсації у СНІЗ ($I_{\text{ДКТ}}=1,50$) з одночасним формуванням метаболічних резервів адаптації пацієнтів. Серед 11,1% хворих на ХЕ застосування ТДК₃ не дозволяє досягти стану метаболічної компенсації у системі ОГ та СНІЗ, що потребує персоніфікації лікувальної тактики лікаря ЗПСМ задля профілактики загострень ПХ.

3. Забезпечення тривалого спостереження за хворими на ПХ та ХЕ лікарями ЗПСМ потребує динамічного контролю стану контактано-захисних систем, зокрема ОГ та СНІЗ з персоніфікацією ДТК та інших лікувально-профілактичних засобів. Визначено, що вибір адаптогенних та антиоксидантних засобів, що передбачено клінічними протоколами, має враховувати їхній комплексний вплив на стан ОГ та СНІЗ.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з моніторингом клініко-морфологічної ефективності ДТК, психосоціальних особливостей хворих на ПХ/ХЕ, вивченням впливу інших факторів, що впливають на тривалість періоду ремісії при цих ХД.

Клиническая эффективность дифференцированной коррекции состояния контактано-защитных систем при хронических дерматозах в практике семейного врача Л.В. Черкашина

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности препаратов глутаргин, эрбисол и их совместного применения у пациентов с псоріатической болезнью, хронической экземой в период между обострениями.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 185 больных хроническими дерматозами: 110 пациентов с псоріатической болезнью и 75 пациентов с хронической экземой, которым в межрецидивный период проведено лечение. Каждая из двух групп пациентов была разделена на три подгруппы: в первой применен препарат глутаргин, во второй – эрбисол, в третьей – оба препарата). Фармакотерапевтическую эффективность оценивали путем определения частоты реакций окислительного гомеостаза (функциональной компенсации, метаболіческой компенсации, метаболіческого дисбаланса) и реакций системы неспецифической иммунной защиты (иммунорегуляторной стимуляции, иммунорегуляторной компенсации, иммунорегуляторного дисбаланса). Программа исследования была комплексной.

Результаты. Совместное применение препаратов глутаргин и эрбисол в период между обострениями псоріатической болезни позволяет достигать наибольших уровней эффективности, оцениваемых по интегральному индексу ($I_{\text{ДКТ}}=2,28$) за счет формирования состояния функциональной и метаболіческой компенса-

ции в системе окислительного гомеостаза, а также состояния иммунорегуляторной стимуляции и компенсации в системе неспецифической иммунной защиты ($I=1,53 \pm 1,59$) с одновременным формированием метаболіческих резервов адаптации пациентов. Совместное применение препаратов глутаргин и эрбисол в период между обострениями хронической экземы позволяет достигать наибольших уровней эффективности, которые оценивались по интегральному индексу ($I=1,71$) за счет формирования состояния функциональной и метаболіческой компенсации в системе окислительного гомеостаза, а также удовлетворительного состояния иммунорегуляторной стимуляции и компенсации в системе неспецифической иммунной защиты ($I=1,50$) с одновременным формированием метаболіческих резервов адаптации пациентов.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности и эффективности использования в качестве антиоксидантного средства препарата глутаргин, в качестве адаптогена – препарата эрбисол. В то же время обеспечение длительного наблюдения за больными псоріатической болезнью и хронической экземой врачами общей практики-сімейной медицины требует динамического контроля состояния контактано-защитных систем, в частности окислительного гомеостаза и системы неспецифической иммунной защиты с персонификацией терапии и других лечебно-профилактических средств. Определено, что выбор адаптогенным и антиоксидантных средств должен учитывать их комплексное воздействие.

Ключевые слова: семейный врач, длительное наблюдение, дифференциация терапии, псоріатическая болезнь, хроническая экзема, первичная медико-санитарная помощь.

Clinical efficacy of differentiated correction of the status of contact-protective systems in chronic dermatoses in the practice of a family physician physician

L.V. Cherkashyna

The objective: comparative evaluation of the efficacy of Glutargine, Erbisol and their co-application in patients with psoriatic disease, chronic eczema in the period between exacerbations.

Materials and methods. The study involved 185 patients with chronic dermatoses: 110 patients with psoriatic disease and 75 patients with chronic eczema who were treated during the inter-relapsing period. Each of the two patient groups was divided into three subgroups: the first one used Glutargine, the second one Erbisol, and the third one used both. Pharmacotherapeutic efficacy was evaluated by determining the frequency of reactions of oxidative homeostasis (functional compensation, metabolic compensation, and metabolic imbalance) and reactions of non-specific immune protection (immunoregulatory stimulation, immunoregulatory compensation, immunoregulatory imbalance). The research program was comprehensive.

Results. The combined use of Glutargine and Erbisol in the period between exacerbations of psoriatic disease allows to achieve the highest levels of effectiveness, estimated by the integral index (IDCT = 2,28) due to the formation of functional and metabolic compensation in the

system of oxidative homeostimulatory state and also the emotional state system of nonspecific immune protection ($I = 1.53 - 1.59$) with the simultaneous formation of metabolic reserves of patient adaptation. The combined use of Glutargine and Erbisol in the period between exacerbations of chronic eczema allows to achieve the highest levels of efficiency, which are estimated by the integral index ($I = 1,71$) due to the formation of functional and metabolic compensation in the system of oxidative homeostasis and immunoregulatory stimulation as well as the compensation in non-specific immune protection systems ($I = 1.50$) with the simultaneous formation of metabolic reserves of patient adaptation.

Conclusion. The results of the study indicate the feasibility and effectiveness of using as an antioxidant the drug Glutargine and as an adaptogen - the drug Erbisol. At the same time, ensuring long-term follow-up of patients with psoriatic disease and chronic eczema by GPs-family medicine requires dynamic monitoring of the status of contact-protective systems, in particular oxidative homeostasis and a system of nonspecific immune protection with personification therapy and other therapeutic remedies. It has been determined that while choosing the adaptogenic and antioxidant remedies should be taken into consideration their complex effects.

Key words: family physician, long-term observation, differentiation of therapy, psoriatic disease, chronic eczema, primary health care.

Сведения об авторе

Черкашина Лидия Владимировна – Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: narodmed@med.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение / Вращение и его методология. – Саратов, 1996. – С. 33.
- Арднатский Н.А., Абакумова Ю.В., Корсунова Е.Н. Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления // Экоген. – 1994. – № 4. – С. 9.
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и АОС организма. – СПб, 2000. – С. 44–49.
- Беленічев І.Ф., Левичакі Є.Л., Коваленко С.І. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 4. – С. 9–18.
- Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. – СФ-метрическое определение содержания ГПР в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
- Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118–123.
- Галузеве нововедення № 75/32/10. Діагностика адаптаційних реакцій антиоксидантного захисту при системних ураженнях та порушеннях пігментного обміну шкіри / Черкашина Л.В., Шкляр С.П., Білово А.М. // Реєстр галузевих нововведень МОЗ та НАМН України. – 2010. – Вип. 32–33.
- Горбунов Н.В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитными глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток – зёрен мозжечка // Биол. эксперимент. биол. и медицины. – 1995. – № 7. – С. 40–48.
- Гуревич В.С., Контриковина К.Н., Шапилина С.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // Лабораторное дело. – 1990. – № 4. – С. 44–47.
- Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.С. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 42, № 1. – С. 24–26.
- Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанной на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 32. – С. 88–91.
- Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан изопропанол для определения ДК // Лаб. дело. – 1987. – № 5. – С. 335–337.
- Лабораторные исследования в клинике: Справочник / Под ред. Меньшикова В.В. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
- Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Евич И.В. Глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза // Украинский биохимический журнал. – 1987. – № 8. – С. 59–57.
- Лещук В.А. Информатизация клинической медицине / Клин. информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 7–13.
- Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – 278 с.
- Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Заг. ред. Москаленко В.М., Вороненко Ю.В. / Підручник. – Тернопіль, 2002. – С. 50–75.
- Черкашина Л.В., Козицька О.І., Пчельнікова О.Ю. Розвиток та впровадження доказових технологій оцінки клінічної ефективності комплексної терапії із застосуванням немедикаментозних засобів // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 15–16.04.16 р.). Одеса: «Південна фундація медицини». – 2016. – С. 102–106.
- Черкашина Л.В., Шкляр С.П., Білово А.М. Вільнорадикальне окислення при системних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псориазі // Харків: ФОП Шлёмич С.Ф., 2007. – 184 с.
- Черкашина Л.В. Дослідження факторів ризику, розробка критеріїв та обґрунтування алгоритму прогнозування псориазу на етапі первинної медичної допомоги. Актуальні питання сучасної медицини. – 2018. – Т. 18. Випуск 3 (63). – С. 147–152.
- Черкашина Л.В. Фармакотерапевтичні ефекти глутаргіну і ербісолу в мікречидивному періоді псориаітичної хвороби: стан окиснювального гомеостазу та системи неспецифічного імунного захисту // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява, 2019. – № 2. – С. 94–101.
- Черкашина Л.В. Фармакотерапевтичні ефекти глутаргіну і ербісолу в мікречидивному періоді хронічної екземи: стан окиснювального гомеостазу та системи неспецифічного імунного захисту // Хірургія Донбасу. – 2019. – № 1. – С. 67–74.
- Шкляр С.П., Фролова Т.В., Шляхова Н.В., Колеснікова І.П., Білово А.М., Охалкіна О.В. Діагностика реакцій системи неспецифічного імунного захисту у дітей та підлітків // Методичні рекомендації МОЗ України. Київ: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – 2006. – 16 с.
- Шкляр С.П., Черкашина Л.В., Білово А.М., Фролова Т.В., Броше О.А. Діагностика адаптаційних реакцій антиоксидантного захисту при системних ураженнях шкіри // Методичні рекомендації МОЗ України. – К.: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – 2006. – 16 с.
- Щербань Н.Г., Горбань Т.И., Гусева Н.П. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов // Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистрантов. Исполнителей НИР. – Харьков: ХДМУ, 2004. – 36 с.
- Якушев В.С., Лифшиц Р.И. Влияние гистидина на содержание МДА в тканях при экспериментальном инфаркте миокарда // Вопр. мед. химии. – 1979. – Т. 22, № 4. – С. 476–478.
- Dillard C.J., Tappel A.L. Lipid peroxidation products in biological tissues // J. Free Radic. Biol. Med. – 1989. – Vol. 7. – P. 193–196.
- Dormandi T.I., Wickens D. The experimental and clinical pathology of diene conjugation // Chem. Phys. Lipids. – 1987. – Vol. 45. – P. 353–364.
- Hevel S.M., White K.A. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266, № 11. – P. 89–79.
- Sarsunova M., Schwarz V., Michalec C. Chromatografia na tenrych vrstvach vo farmacia a v klinickej biochemii. – Praha: Vydavatelstvo Osveta, 1980. – 621 p.

Статья поступила в редакцию 25.07.2019