

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КЛЕТочНЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА CYP2C9

*Кафедра общей и клинической фармакологии, Одесского национального медицинского университета,
Украина, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2;
тел. 38-048-7173545. E-mail: peterantonenko@yandex.ru*

Целью работы было исследование течения туберкулеза легких в зависимости от полиморфизма цитохрома-P450 2C9 (CYP2C9) согласно клеточному составу и биохимическим показателям крови. Был проведен анализ медицинских карт 83 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в начале и при завершении стационарного лечения в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 году. Как в начале, так и при завершении стационарного лечения больные с генотипами *2/*3, *3/*3 имели наибольший уровень эритроцитов и гемоглобина и самый низкий уровень СОЭ, что свидетельствует о меньшей выраженности явлений интоксикации. Также у этой группы больных отмечались наиболее высокие показатели АлТ и ГГТ, что свидетельствует о большем риске токсичности противотуберкулезной терапии у носителей генотипов *2/*3, *3/*3 по сравнению с носителями генотипов *1/*1, *1/*2, *1/*3.

Ключевые слова: CYP2C9, туберкулез, полиморфизм, токсичность.

P. B. ANTONENKO

BIOCHEMICAL MARKERS AND CELLS COUNT IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS ACCORDING TO CYP2C9 GENOTYPE

*Department of general and clinical pharmacology Odessa national medical university,
Ukraine, 65082, Odessa, per. Valihovsky, 2; tel. 38-048-7173545. E-mail: peterantonenko@yandex.ru*

The aim of present work was detection of peculiarities of pulmonary tuberculosis course depending on cytochrome-450 2C9 (CYP2C9) polymorphism according on cellular content of cells count and biochemical markers of the blood. It was done analysis of 83 medical card of primary pulmonary tuberculosis at the beginning and at the end of in-patient treatment in Odessa district dispensary in 2012 y. At the beginning and at the end of in-patient treatment the patients with genotype *2/*3, *3/*3 have had the highest level of erythrocytes and hemoglobin, and the lowest level of erythrocytes sedimentation rate that witnessed the slight intoxication. Also in this group of patients it was found the highest level of alanine aminotransferase and gamma glutathione transferase that have proved higher risk of toxicity of antituberculosis therapy in the carriers of *2/*3, *3/*3 genotype relatively to carriers of *1/*1, *1/*2, *1/*3 genotypes.

Key words: CYP2C9, tuberculosis, polymorphism, toxicity.

Введение

На сегодня все еще актуальным остается такое инфекционное заболевание, как туберкулез (ТБ), или «белая чума». По данным Всемирной организации здравоохранения, более 75% случаев ТБ в Европе приходится на независимые государства бывшего Советского Союза [1]. Особенностью течения туберкулезной инфекции в странах Восточной Европы, в том числе и Украине, является распространение возбудителей туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Так, частота первичной химиорезистентности составляет от 7% до 25% в разных регионах, а вторичная резистентность достигает 75%, что обуславливает низкую эффективность лечения [2]. Еще одной причиной недостаточной эффективности терапии является значительная токсичность противотуберкулезных препаратов [3].

Известно, что эффективность и успешность лечения различных заболеваний в значительной мере зависят от индивидуальных особенностей человека [4]. Так, большое значение играет активность ферментов семейства цитохромов-450 (CYP), которые участвуют в метаболизме многих противотуберкулезных препаратов [5, 6]. Следовательно, полиморфизм генов CYP-

450 может влиять на эффективность и безопасность химиотерапии. Ранее нами было установлено, что полиморфизм генотипа CYP2C9 среди здоровых людей на Украине практически не отличается от данных аналогичных исследований в Европе и Российской Федерации [7–9]. В то же время исследования, посвященные особенностям полиморфизма CYP-450 у больных туберкулезом, отсутствуют. Поэтому целью данной работы было исследование течения туберкулеза легких в зависимости от полиморфизма CYP2C9 согласно клеточному составу и биохимическим показателям крови.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ медицинских карт 83 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких при завершении стационарного лечения в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 г., из которых 39 (47,0%) – женщины, остальные – 44 (53,0%) – мужчины. Возраст больных составлял от 18 до 73 лет (средний возраст 35,9 года). Учитывали количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, содержание гемоглобина в крови и в эритроците (MCHC), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень биохимических показателей крови (общий би-

лирубин, тимоловая проба, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспаратаминотрансфераза (АсТ), гамма-глутамилтрансфераза [ГТ]).

Все больные ТБ, согласно приказу МОЗ Украины от 9.06.2006 № 384 и ДОТС-стратегии, получали стандартную терапию. Использовалась комбинация изониазид+рифампицин+пиразинамид+стрептомицин на протяжении 2 месяцев (у отдельных больных могли быть определенные изменения в схеме лечения) с последующим переходом на поддерживающую терапию или продолжением интенсивной фазы лечения. Отличий в схемах лечения между группами с разным генотипом CYP2C9 не было.

В начале лечения у больных ТБ определяли генотип CYP2C9 с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) и эндонуклеазного анализа по методу Т. Н. Sullivan-Klose et al., 1996 [10]. ДНК-материал был экстрагирован из крови больных с использованием набора «ДНК-сорбБ» («АмплиСенс», Российская Федерация). Для ПЦР-амплификации CYP2C9*2 и CYP2C9*3 использовали две пары соответствующих специфических праймеров. Далее ПЦР продукты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 были подвергнуты рестрикции с помощью ферментов (рестриктаз) Avall и NsiI соответственно. Уровень диеновых конъюгатов (ДК), который отражает интенсивность прооксидантных процессов, измеряли в начале стационарного лечения в сыворотке крови с использованием гептан-изопропилового спирта и дальнейшей измерения на СФ-46 при 233 нм [11]. Обработку статистических данных проводили с использованием «Microsoft Excel» и программы «Primer Biostatistica».

Результаты исследования

Согласно генотипу CYP2C9 67,5% больных ТБ были носителями гомозиготного дикого типа гена *1/*1, 27,7% – носителями генотипа с одной мутантной и одной дикой аллелями (*1/*2; *1/*3) и, наконец, 4,8% – носителями исключительно мутантных аллелей (*2/*3; *3/*3). Согласно литературным данным, носителей генотипа *1/*1 можно отнести к быстрым метаболизаторам, генотипов *1/*2; *1/*3 – к умеренным метаболизаторам и генотипов *2/*3; *3/*3 – к медленным метаболизаторам [8].

В начале лечения у больных с генотипом медленных метаболизаторов уровень гемоглобина был на 7,5% (P=0,044; CI=-0,75...-0,01) и 8,7% (P=0,036; CI=-0,81...-

0,03) выше, чем у быстрых и умеренных метаболизаторов соответственно (табл. 1). Также в первой группе количество эритроцитов было на 10,0% (P=0,038; CI=-26,46...-0,78) и 12,7% (P=0,024; CI=-31,94...-2,44) больше, чем у быстрых и умеренных метаболизаторов соответственно. В то же время средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) достоверно не отличалась между группами больных туберкулезом (P>0,05).

Также практически не отличались общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула в периферической крови между носителями разных генотипов 2C9 (табл. 2). Одновременно среди носителей генотипа медленных метаболизаторов каждый четвертый больной имел относительный лимфоцитозом, в то же время среди умеренных и быстрых метаболизаторов таких больных было менее 4–8% (P>0,05) (рис. 1). Средний показатель СОЭ среди быстрых и умеренных метаболизаторов был выше нормы, а также превышал в 2,8 раза (P=0,004; CI=5,54...28,86) и 2,3 раза (P=0,036; CI=-0,82...22,96) соответственно аналогичный показатель медленных метаболизаторов. Среди носителей генотипа быстрых метаболизаторов в 1,7 раз чаще встречались пациенты с повышенной СОЭ, чем среди носителей генотипа умеренных метаболизаторов (74,0% против 44,4%; P<0,05; $\chi^2=5,17$ критическом значении тут и далее 3,84) (рис.1). В тоже время в группе с генотипом медленных метаболизаторов вообще отсутствовали индивиды с повышенной СОЭ – разница была достоверна как относительно генотипа умеренных метаболизаторов (P<0,05; $\chi^2=4,00$), так и генотипа быстрых метаболизаторов (P<0,05; $\chi^2=13,09$).

Длительность стационарного лечения достоверно не отличалась между группами и составляла 112,5±8,7 дней для быстрых метаболизаторов, 100,7±10,5 дней для умеренных метаболизаторов и 86,7±11,6 дней для медленных метаболизаторов.

На момент завершения стационарного лечения уровень гемоглобина и количество эритроцитов у больных ТБ практически не изменилось по сравнению с начальными показателями (табл. 1). Так, на момент выписки из стационара количество эритроцитов у медленных метаболизаторов было на 12,0% (P=0,010; CI=0,14...0,98) и 9,9% (P=0,039; CI=0,03...0,91) выше, чем у быстрых и умеренных метаболизаторов соответственно. Также в первой группе уровень гемоглобина был на

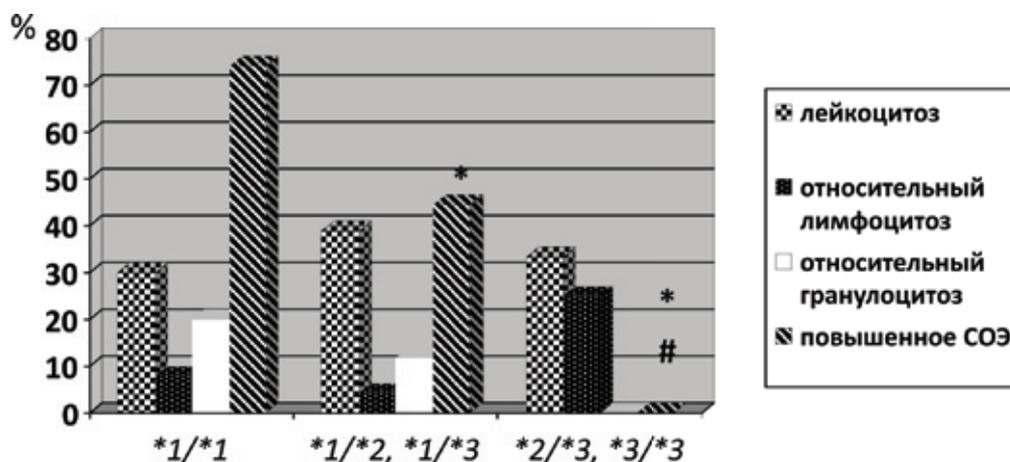


Рис. 1. Количество больных с патологическими сдвигами в периферической крови в начале стационарного лечения согласно генотипу CYP2C9

Примечание: * – P<0,05 в сравнении с группой с генотипом *1/*1; # – P<0,05 относительно группы с генотипами *1/*2; *1/*3.

Показатели «красной крови» и СОЭ в начале и при завершении стационарного лечения (Mean±SEM)

Группа	№	Количество эритроцитов, Т/л	Гемоглобин, г/л	МСНС	СОЭ
В начале лечения					
*1/*1	56	4,71±0,06	122,13±2,13	276,49±1,33	25,20±1,85
*1/*2, *1/*3	23	4,65±0,08	118,56±2,99	274,81±2,03	20,89±2,39
*2/*3, *3/*3	4	5,09±0,20*#	135,75±6,19*#	277,67±6,88	9,00±1,54*#
При завершении стационарного лечения					
*1/*1	56	4,65±0,07	122,98±2,04	283,71±3,32@	11,51±1,23@
*1/*2, *1/*3	23	4,74±0,09	124,11±3,40	290,27±5,85@	11,53±1,52@
*2/*3, *3/*3	4	5,21±0,19*#	137,00±6,64*	273,00±4,34	7,00±1,40

Примечание: * – P<0,05 в сравнении с группой с генотипом *1/*1; # – относительно группы с генотипами *1/*2; *1/*3; @ – в сравнении с показателями в начале лечения.

11,4% выше, чем у быстрых метаболизаторов (P=0,028; CI=26,47...1,57). В результате стационарного лечения произошел незначительный рост средней концентрации гемоглобина в эритроците как у быстрых, так и у умеренных метаболизаторов – на 2,6% (P=0,046; CI=-14,32...-0,12) и 5,6% (P=0,015; CI=-27,86...-3,06) соответственно. Показатель СОЭ на момент выписки у быстрых метаболизаторов уменьшился в 2,2 раза (P=0,001; CI=-9,28...-18,10), у умеренных метаболизаторов – почти в 1,8 раза (P=0,002; CI=-3,69...-15,03) относительно исходного уровня. В конце стационарного лечения во всех группах средний уровень СОЭ был в пределах нормы, также практически одинаково снизилось количество лейкоцитов в периферической крови – на 18,2% у носителей генотипа умеренных метаболизаторов (P=0,003; CI=-0,42...-2,02), на 39,8% – у носителей генотипа быстрых метаболизаторов (P<0,001; CI=-1,25...-3,69) (табл. 2). Во всех исследуемых группах снизилась часть больных, у которых отмечался лейкоцитоз, в частности, у индивидов с генотипом умеренных метаболизаторов – с 38,9% до 11,1% (P<0,05; $\chi^2=7,41$), а среди носителей генотипа медленных метаболизаторов явления лейкоцитоз исчезли (рис. 2). В результате стационарного лечения произошли оп-

ределенные изменения в лейкоцитарной формуле у больных туберкулезом. В частности, выросла часть лимфоцитов – на 19,8% (P<0,001; CI=8,85...3,31) у быстрых, на 19,6% (P<0,001; CI=8,98...2,60) – у умеренных и на 16,7% (P=0,002; CI=7,82...2,32) – у медленных метаболизаторов. Одновременно в результате лечения выросло количество пациентов с относительным лимфоцитозом: почти в 4 раза – у быстрых метаболизаторов (8,0% против 32,7%; P<0,05; $\chi^2=9,33$), в 5,6 раза – у умеренных метаболизаторов (5,9% против 33,3%; P<0,05; $\chi^2=7,41$). Как в начале, так и при завершении стационарного лечения у каждого четвертого носителя генотипа медленных метаболизаторов отмечался относительный лимфоцитоз (P>0,05).

На момент завершения стационарного лечения процент моноцитов в лейкоцитарной формуле был наибольшим у умеренных метаболизаторов и превышал соответствующий показатель быстрых метаболизаторов на 13,9% (P=0,043; CI=1,36...0,02).

В результате стационарного лечения снизилось относительное количество гранулоцитов – на 7,8% (P=0,003; CI=-1,59...-7,59), на 11,3% (P<0,001; CI=-3,56...-9,72) и на 9,4% (P=0,006; CI=-1,96...-9,24) у быстрых, умеренных и медленных метаболизаторов

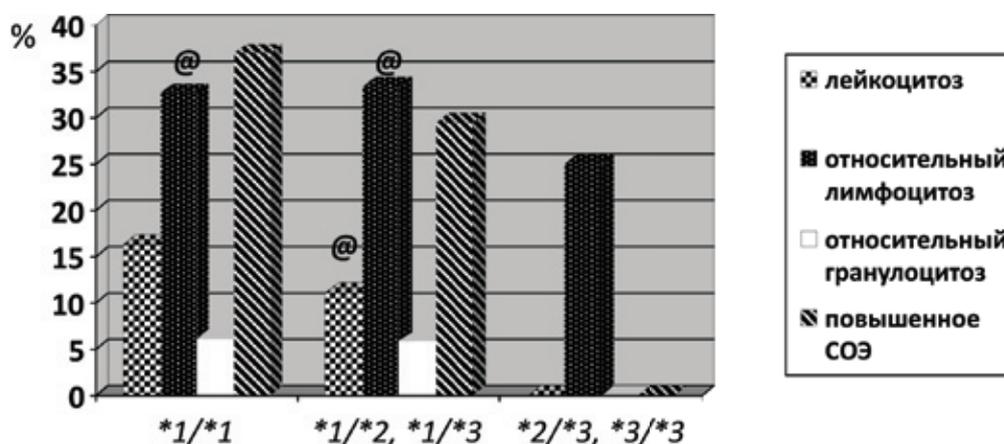


Рис. 2. Количество больных с патологическими сдвигами в периферической крови при завершении стационарного лечения согласно генотипу CYP2C9

Примечание: @ – P<0,05 в сравнении с показателями в начале лечения.

Показатели «белой крови» и СОЭ в начале и при завершении стационарного лечения (Mean±SEM)

Группа	№	Количество лейкоцитов, Г/л	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гранулоциты, %
В начале лечения					
*1/*1	56	7,91±0,28	30,23±0,81	4,91±0,21	63,42±0,89
*1/*2, *1/*3	23	8,67±0,47	29,57±0,92	5,02±0,25	65,41±0,82
*2/*3, *3/*3	4	7,19±0,90	30,37±0,33	4,73±0,17	65,03±0,67
При завершении стационарного лечения					
*1/*1	56	6,69±0,29 [®]	36,21±1,20 [®]	4,95±0,20	58,83±1,22 [®]
*1/*2, *1/*3	23	6,20±0,39 [®]	35,36±1,30 [®]	5,64±0,27*	58,77±1,30 [®]
*2/*3, *3/*3	4	6,48±0,94	35,44±1,19 [®]	4,68±0,30	59,43±1,49 [®]

Примечание: * – P<0,05 в сравнении с группой с генотипом *1/*1; [®] – в сравнении с показателями в начале лечения.

Таблица 3

Биохимические показатели крови в начале и при завершении стационарного лечения (Mean±SEM)

Группа	№	Билирубин	Тимоловая проба	АлТ	АсТ	ГГТ
В начале лечения						
*1/*1	56	13,80±0,83	2,24±0,15	21,00±1,48	24,68±1,02	30,21±2,52
*1/*2, *1/*3	23	15,73±0,97	1,84±0,19	19,21±1,29	25,07±1,23	24,86±1,14
*2/*3, *3/*3	4	16,90±2,23	2,08±0,26	20,33±1,25	21,03±1,25	34,50±1,32#
При завершении стационарного лечения						
*1/*1	56	12,79±0,42	2,07±0,16	25,72±1,56 [®]	27,93±1,32	37,00±2,65#
*1/*2, *1/*3	23	11,59±0,34 [®]	2,29±0,16	22,86±1,32 [®]	27,08±0,91	25,36±0,72
*2/*3, *3/*3	4	14,83±1,09#	1,85±0,31	29,50±3,89 [®]	25,00±1,56	39,00±5,65#

Примечание: * – P<0,05 в сравнении с группой с генотипом *1/*1; # – относительно группы с генотипами *1/*2; *1/*3; [®] – в сравнении с показателями в начале лечения.

соответственно по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). Как в начале, так и в конце стационарного лечения относительное количество гранулоцитов не отличалось между больными ТБ с разным генотипом 2С9.

В начале лечения достоверная разница между разными группами согласно генотипу 2С9 относительно биохимических показателей крови отсутствовала, за исключением уровня ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), который у медленных метаболизаторов превышал аналогичный показатель у умеренных метаболизаторов на 38,8% (P=0,004; CI=16,05...3,23) (табл. 3). Также у носителей генотипа медленных метаболизаторов был зафиксирован самый высокий уровень общего билирубина и ГГТ, у больных с генотипом умеренных метаболизаторов отмечались наиболее низкие показатели ГГТ, АлТ и тимоловой пробы среди всех групп.

На момент завершения стационарного лечения во всех группах больных отмечалось определенное снижение уровня общего билирубина, но лишь у умеренных метаболизаторов этот процесс имел достоверный характер (-26,3%; P<0,001; CI=-2,08...-6,20). При этом

медленные и быстрые метаболизаторы имели содержание общего билирубина на 28,0% (P<0,001; CI=5,06...1,42) и 10,4% (P=0,049; CI=0,01...2,39) соответственно выше по сравнению с умеренными метаболизаторами.

Показатели тимоловой пробы не отличались между группами как в начале, так и при завершении лечения, хотя у умеренных метаболизаторов была определенная тенденция к ее росту, у остальных групп, наоборот, наблюдалось снижение.

Во время стационарного лечения выросла активность АлТ во всех трех группах: на 22,5% (P=0,031; CI=8,99...0,45), на 19,0% (P=0,050; CI=7,34...0,04) и на 45,1% (P=0,049; CI=18,27...0,07) у быстрых, умеренных и медленных метаболизаторов соответственно при сравнении с исходными показателями. При этом наибольший уровень АлТ наблюдался у носителей генотипа медленных метаболизаторов.

В результате стационарного лечения также произошел определенный рост активности АсТ (P>0,05), причем наибольшая активность наблюдалась у быстрых метаболизаторов, а наименьшая – у медленных метаболизаторов. Также отмечался

недостовверный рост активности ГГТ у носителей генотипов быстрых и медленных метаболизаторов ($P>0,05$), причем наибольшая активность ГГТ отмечалась у носителей генотипа медленных метаболизаторов, а наименьшая – у носителей генотипа быстрых метаболизаторов.

При сравнении показателей прооксидантной системы у больных ТБ с разным генотипом 2С9 было установлено, что наибольшее содержание диеновых конъюгатов (ДК) в крови фиксировалось у медленных метаболизаторов – $1,609\pm 0,021$ моль/л, наименьшее содержание – у умеренных метаболизаторов – $1,576\pm 0,029$ ($P>0,05$). У носителей генотипа быстрых метаболизаторов содержание ДК составляло $1,601\pm 0,034$ моль/л.

Обсуждение

Таким образом, было установлено, что в результате стационарного лечения независимо от генотипа CYP2C9 у больных ТБ отмечалось снижение СОЭ, количества лейкоцитов, относительного количества гранулоцитов, в то же время увеличивалось относительное количество лимфоцитов, что расценивается как признаки эффективного лечения [12]. Причем как в начале, так и при завершении стационарного лечения больные с генотипом медленных метаболизаторов имели наибольшее количество эритроцитов и уровень гемоглобина и одновременно самый низкий уровень СОЭ, что свидетельствует о меньшей выраженности явлений интоксикации у этой категории пациентов.

Во время стационарного лечения у всех групп больных ТБ легких выросли маркеры функционирования печени (АлТ, АсТ, ГГТ), в то же время содержание билирубина несколько снизилось. Как в начале, так и при завершении стационарного лечения средние биохимические показатели всех трех групп не выходили за пределы нормальных. Однако наиболее высокие показатели повреждения печени – АлТ и особенно ГГТ, отмечались у носителей генотипа медленных метаболизаторов, которые согласно предварительным данным (находятся в печати) имели наибольшую концентрацию рифампицина во время лечения, что, с одной стороны, может влиять на эффективность лечения, а с другой – повышать риск токсического действия рифампицина. Более высокие показатели АлТ и ГГТ, ассоциировались с наибольшей концентрацией диеновых конъюгатов в крови у пациентов с генотипом медленных метаболизаторов, что позволяет рассматривать этот генотип как более неблагоприятный для безопасности противотуберкулезной терапии.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Как в начале, так и при завершении стационарного лечения больные с генотипом медленных метаболизаторов согласно генотипу CYP2C9 имели наибольший уровень эритроцитов и гемоглобина и самый низкий уровень СОЭ, что свидетельствует о меньшей выра-

женности явлений интоксикации у этой группы относительно носителей других генотипов.

2. У медленных метаболизаторов отмечались наиболее высокие показатели диеновых конъюгатов, АлТ и ГГТ, что свидетельствует о большой токсичности противотуберкулезной терапии у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H. J., Arentz M., Bauer M., Bayona J. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update // *Eur. respir. j.* – 2011. – № 38 (3). – P. 516–528.
2. Феценко Ю. И., Мельник В. М., Матусевич В. Г., Линник Н. И. и др. Оценка контроля туберкулеза в Украине за период 2006–2010 годы // *Украинский пульмонологический журнал.* – 2011. – № 4. – С. 5–10.
3. Феценко Ю. И., Черенько С. А., Красильникова Н. П., Мальцев В. И. и др. Регистрация побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом // *Украинский пульмонологический журнал.* – 2008. – № 4. – С. 8–13.
4. Ramachandran Geetha. Swaminathan soumya role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review // *Pharmacogenomics and personalized medicine.* – 2012. – № 5. – P. 89–98.
5. Castillejos-López Mde J., García-Sancho M. C., Quiñones-Falconi F., Pérez-Padilla J. R. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS // *Rev. invest. clin.* – 2008. – № 60 (1). – P. 47–57.
6. Zhou S. F., Zhou Z. W., Yang L. P., Cai J. P. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human cytochrome P450 2C9 and implications in drug development // *Cur. med. chem.* – 2009. – № 16 (27). – P. 3480–3675.
7. Антоненко П. Б., Кресюн В. И. Полиморфизм генотипа цитохрома-450 2С9 в Одесском регионе // *Актуальные проблемы современной медицины.* – 2011. – № 11 (4). – С. 51–55.
8. Tatarūnas V., Lesauskaitė V., Veikutienė A., Jakuška P., Benetis R. The influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on optimal warfarin doses after heart valve replacement // *Medicina (Kaunas).* – 2011. – № 47 (1). – P. 25–30.
9. Gaikovitch E. A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. M., Brockmüller J., Frötschl R., Köpke K. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. j. clin. pharmacol.* – 2003. – № 59 (4). – P. 303–312.
10. Sullivan-Klose T. H., Ghanayem B. I., Bell D. A., Zhang Z. Y., Kaminsky L. S., Shenfield G. M. et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism // *Pharmacogenetics.* – 1996. – № 6 (4). – P. 341–349.
11. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63.
12. Бялик И. Б., Цыганкова Л. М., Давиденко В. В., Случ И. В. Результаты применения ПАСК в комплексной химиотерапии больных деструктивным, ранее неэффективно леченным, химиорезистентным туберкулезом легких // *Украинский пульмонологический журнал.* – 2006. – № 1. – С. 56–60.

Поступила 30.01.2014