

Дисфункция эндотелия при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
e-mail: morrison@sgmu.ru

Реферат

Представлены данные об исследовании биомаркеров дисфункции эндотелия у больных с термической травмой, осложнившейся или не осложнившейся развитием полиорганной дисфункции. Выявлено, что у выздоровевших больных, у которых ожоги осложнились развитием полиорганной дисфункции, имели место чрезмерно высокие концентрации факторов дисфункции эндотелия, а у погибших больных — более низкие, чем у больных без полиорганной дисфункции. Это позволяет сделать вывод о чрезмерной ответной реакции эндотелия на травму в первом случае и недостаточной во втором. Данные маркеры можно использовать для ранней диагностики синдрома полиорганной дисфункции и его коррекции.

Ключевые слова: эндотелий, ожоги, синдром полиорганной недостаточности.

Morrison V. V., Bozhedomov A. J.

Dysfunction of endothelium at multiorgan failure syndrome by burn patients

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky
e-mail: morrison@sgmu.ru

Abstract

In article present data about research of biomarkers of dysfunction of an endothelium at patients with the thermal trauma which has become complicated multiorgan failure syndrome or which has not become complicated by development are presented. It is taped, that at the recovered patients at whom burns disease have become complicated development of multiorgan failure syndrome, excessively high concentration of factors of dysfunction of an endothelium, and at the lost patients — lower, than at patients without multiorgan dysfunction took place. It allows to draw a conclusion on excessiveness of response of an endothelium on a trauma in the first case and insufficient in the second. The given markers can be used for early diagnostics of a multiorgan failure syndrome and its correction.

Keywords: endothelium, burns, multiorgan failure syndrome.

Введение

Проблема термической травмы до настоящего времени продолжает оставаться одной из самых актуальных современной медицины в силу неуклонной тенденции к ее росту, сложности патогенеза, лечения и высокой летальности [1, 9]. Развитие у больных ожоговой болезни приводит к формированию тяжелых расстройств системной гемодинамики, микроциркуляции, возникают интенсификация свободно-радикального окисления, выраженная гипоксия, массивный выброс цитокинов, провоспалительных медиаторов, дистрофические и некробиотические процессы, ведущие к нарушению функции органов и тканей, вплоть до развития синдрома полиорганной дисфункции (недостаточности) (СПОД(Н)) [8, 10, 12, 19].

Одним из ведущих механизмов развития полиорганной недостаточности является системное повреждение эндотелия сосудов [9, 18]. В патогенезе дисфункции эндотелия важная роль отводится фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), маркеру повреждения эндотелия — моноцитарному хемоаттрактантному белку-1 (MCP-1) и эндотелину [2, 5, 7, 15].

Приведенные данные послужили поводом для изучения содержания указанных биомаркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелия сосудов, при термической травме различной тяжести и с различными исходами.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 33 пациента, находившихся на стационарном лечении в Саратовском центре термических поражений в 2011–2012 гг.

В основу рандомизации групп наблюдения были положены общеизвестные принципы оценки тяжести термической травмы, включающие определение площади ожоговой поверхности, глубины ожога, индекса Франка (ИФ). Критерием включения в исследование было наличие термического ожога, оцененного по ИФ в 30 и более баллов.

В исследование не включали лиц моложе 16 и старше 60 лет, а также пациентов с политравмой, сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, беременных женщин. Больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 14 выздоровевших пациентов без признаков синдрома полиорганной

Таблица 1

Группа	Пол (муж./жен.)	Возраст, лет	ИФ, баллы	Площадь глубоких ожогов, % п. т.	Сроки лечения, койко-дни
1-я (n=14)	11/3	41,5±3,1	52,5±4,0	8,1±1,9	43,2±4,6
2-я (n=9)	7/2	37,2±4,1	81,0±7,4	25,1±2,9	70,5±6,0
3-я (n=10)	5/5	44,2±4,4	105,9±15,2	29,4±5,4	22,7±6,4

дисфункции (недостаточности) (СПОД(Н)), во 2-ю группу — 9 выздоровевших пациентов с развившемся СПОД(Н), 3-ю группу составили 10 больных, погибших от СПОД(Н) (табл. 1).

Исследование факторов повреждения эндотелия проводили в следующие сроки с момента получения термической травмы: 1-е сутки (период ожогового шока), 3-и сутки (период выхода из ожогового шока), 7-е сутки (период интоксикации), 15-е сутки (период очищения ран от некротических тканей и их инфицирования), 30-е сутки (период эпителизации ожогов) и 45-е сутки (период эпителизации остаточных ран, начало формирования послеожоговых рубцов). Выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) рассчитывали по критериям R. Bone (1992) [14]. Диагностику СПОН осуществляли по критериям, предложенным В. В. Чаленко [11].

Забор крови из кубитальной вены осуществляли в 8 утра. Образцы крови подвергались консервации 3,8 %-м цитратом натрия и центрифуговались при 1000 об./мин для удаления форменных элементов, после чего они замораживались и сохранялись при температуре –28 °С.

При накоплении достаточного количества образцов они в термоконтейнере доставлялись в биохимический отдел ЦНИЛ СГМУ, где проводилось определение биомаркеров. Определение содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови проводилось с использованием количественных иммуноферментных тестов на анализаторе Stat

Fax 2100 при помощи реактивов следующих производителей: VEGF с помощью наборов реактивов фирмы «Biosource, Europe S.A» (Бельгия), MCP-1 фирмы «Вектор Бест» (Новосибирск), общего эндотелина — фирмы «Biomedica Gruppe» (Австрия). Количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) определяли по методике J. Hladovec в модификации Н. Н. Петрищева с применением фазово-контрастной микроскопии [6]: 5 мл крови из кубитальной вены смешивали с 3,8 %-м цитратом натрия и центрифуговали при 1000 об./мин на центрифуге СМ-6М ЕЛМІ. В 1 мл супернатанта вносили 0,2 мл раствора АДФ и подвергали его механическому перемешиванию, после чего выполняли повторное центрифуговали при 1000 об./мин для осаждения агрегатов тромбоцитов.

После этого надосадочную жидкость переносили в пробирки и центрифуговали при 3000 об./мин для осаждения эндотелиальных клеток. Осадок ресуспендировали в 1 мл 0,9 %-го раствора хлорида натрия и микроскопировали на микроскопе «Биолам» при помощи приставки для фазово-контрастной микроскопии. Подсчет эндотелиальных клеток осуществляли в 2-х сетках камеры Горяева, результаты выражали в числе клеток в 1 литре плазмы крови.

Сравнение полученных результатов осуществляли как между исследовательскими группами, так и с контрольными образцами, полученными у 19 здоровых доноров, путем нахождения медианы и интерквартильного размаха (25 %, 75 % квантили).

Системы, вовлекаемые в СПОД у больных 2-й и 3-й групп

Таблица 2

Система	Сутки					
	1-е	3-и	7-е	15-е	30-е	45-е
ЦНС	–/2	–/1	–/3	–/1	1/–	–/–
Сердечно-сосудистая система	5/8	1/2	2/3	2/3	5/1	–/1
Система дыхания	3/3	2/2	3/4	3/4	3/–	1/–
Выделительная система	1/3	1/1	–/2	1/3	3/1	1/1
Печень	2/–	1/–	2/–	4/–	2/–	–/–
Система регуляции агрегатного состояния крови	2/5	4/2	5/5	8/3	8/1	6/1
Система пищеварения	–/–	–/–	–/–	–/1	–/–	–/–
Больных с СПОД(Н)	1/6	1/1	2/4	3/2	4/2	–/1

Примечание: в числителе — количество больных с дисфункцией (недостаточностью) данного органа во 2-й группе, в знаменателе — в 3-й группе.

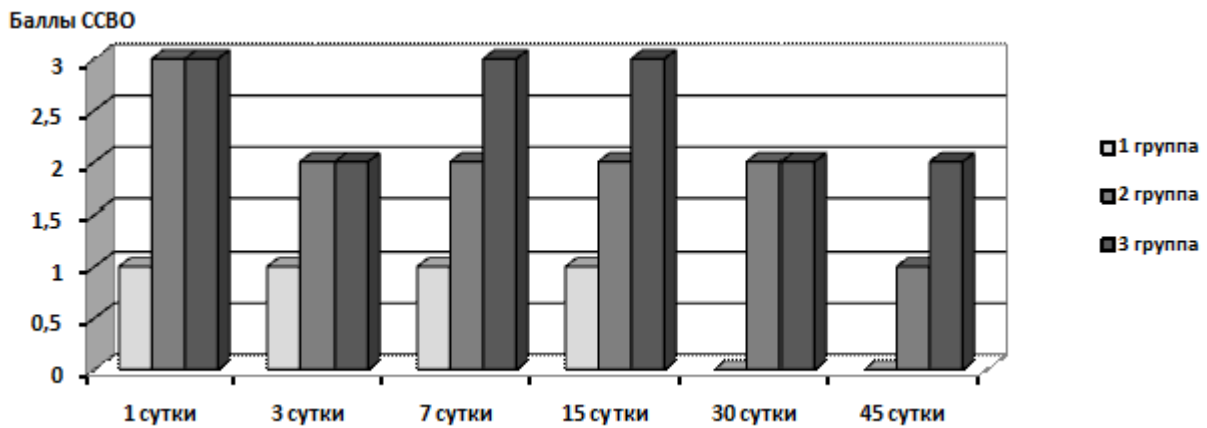


Рис. 1. Выраженность ССВО в исследовательских группах в баллах

Статистический анализ выполнен с использованием непараметрических методов (U-критерий Манна–Уитни) на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Критический уровень p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состава органов (систем), вовлекаемых в СПОД(Н) при термической травме, показал (табл. 2), что во 2-й группе больных наиболее часто встречались дисфункция сердечно-сосудистой системы, проявлявшаяся тахикардией в покое свыше 100 уд./мин, дисфункция системы дыхания, клинически выражавшаяся одышкой с ЧДД более 20 в минуту в покое и изменениями в системе свертывания крови, которые проявлялись отклонением более чем на 20 % от нормальных значений коагулометрических показателей (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время), а также снижением протромбинового индекса. Не было отмечено расстройств функции ЖКТ. Наибольшее количество больных с СПОД(Н) зафиксировано на 15-е и 30-е сутки с момента получения травмы.

В 3-й группе больных СПОД(Н) также проявлялся дисфункцией или недостаточностью сердечно-сосудистой системы, системы органов дыхания и регуляции агрегатного состояния крови. Чаше, чем во 2-й группе, развивались расстройства ЦНС и острая почечная недостаточность. Реже встречалась дисфункция печени. Очень редко встречались расстройства органов ЖКТ.

Известно, что СПОД(Н) является тяжелым осложнением ССВО [14]. Для изучения зависимости между этими процессами проанализированы балльные характеристики ССВО в трех группах пациентов (рис. 1). В 1-й группе пациентов признаков ССВО не отмечалось, что видно из максимального количества критериев ССВО в 1 балл на протяжении всего периода наблюдения. Во 2-й группе ССВО отмечался на протяжении всех контрольных точек исследования, при этом максимальной выраженность он имел на 1 сутки (3 балла). В 3-й группе ССВО отмечался на протяжении всего исследования, причем его интен-

сивность была максимальной (3 балла) на стадии шока, а также на 7-е и 15-е сутки. Таким образом, выявлено закономерное наличие ССВО у больных с ожогами, у которых впоследствии развился СПОД(Н), и его отсутствие у больных, не имевших этого осложнения. Однако задача раннего прогноза развития этого осложнения не могла быть решена только путем определения баллов ССВО, так как во 2-й и 3-й группах эти показатели на ранних сроках не различались.

В связи с этим в дальнейших исследованиях проведено изучение показателей дисфункции эндотелия как главной движущей силы СПОД(Н) у больных указанных групп.

Уровень VEGF был повышен по сравнению с контрольными значениями во всех группах и во все сроки наблюдения ($p < 0,001$) (табл. 3).

В 1-й группе уже на стадии ожогового шока наблюдалось значительное возрастание (более чем в 7 раз) VEGF. В последующие сроки наблюдения отмечен дальнейший постепенный рост VEGF, который достигал максимальных значений спустя 7–45 суток после получения ожоговой травмы (превышение контрольных значений более чем в 12–15 раз).

Во 2-й группе больных с развившейся полиорганной недостаточностью отмечен еще более выраженный рост концентрации VEGF. Так же, как и в 1-й группе концентрация VEGF в крови достигала максимума к 7-м суткам. В эти сроки на стадии интоксикации содержание данного биомаркера была выше контрольных значений более чем в 40 раз превышали показатели 1-й группы в более чем в 3 раза. К 15–30-м суткам его концентрация несколько снижалась, но все же превышала уровень контроля более чем в 15 раз.

В 3-й группе во все сроки наблюдения отмечено менее выраженное повышение концентрации VEGF по сравнению с 1-й и 2-й группами больных (табл.3).

Далее было проведено изучение содержания MCP-1, который является одним из основных провоспалительных хемокинов, относящихся к семейству небольших цитокинов (табл. 4). MCP-1 продуцируется эндотелиоцитами, гладкомышечными и другими видами клеток [17, 20].

Таблица 3

Группа	Содержание VEGF, пг/мл					
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	45-е сутки
1-я	207,3 (75,5; 412,0)	202,6 (132,6; 413,1)	446,9 (316,8; 1187,0)	351,0 (176,5; 1027,0)	440,2 (335,8; 750,8)	551,0 (192,0; 773,0)
p ₁	0,03	0,24	0,20	0,19	0,95	0,08
2-я	808,2 (537,5; 1266,5)	324,6 (231,0; 1066,0)	1269,0 (581,5; 3613,0)	555,8 (284,9; 1583,0)	487,7 (125,0; 1078,0)	1002,1 (758,8; 1462,6)
p ₂	0,08	0,30	0,25	0,37	0,13	0,03
3-я	193,3 (121,0; 274,5)	62,5 (56,2; 964,9)	330,7 (256,2; 425,0)	371,0 (183,0; 581,5)	86,9 (29,4; 144,4)	269,0 (242,6; 308,8)
p ₃	0,63	0,41	0,55	0,88	0,02	0,42
контроль	31,4 (16,6; 40,2)					

Примечание: здесь и далее p₁ — уровень достоверности при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; p₂ — уровень достоверности при сравнении показателей 2-й и 3-й групп; p₃ — уровень достоверности при сравнении показателей 1-й и 3-й групп.

Таблица 4

Группа	Содержание MCP-1, пг/мл					
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	15 суток	30 суток	45 суток
1-я	341,6 (279,1; 441,6)	408,3 (170,8; 472,2)	333,9 (117,1; 604,1)	297,9 (208,3; 381,2)	394,8 (57,5; 524,2)	329,1 (291,6; 520,6)
p ₁	0,005	0,24	0,85	0,19	0,26	0,13
2-я	38,8 (24,1; 48,7)	221,5 (102,4; 310,0)	87,2 (59,9; 682,6)	117,1 (46,2; 304,1)	119,9 (55,9; 254,1)	107,1 (55,9; 331,2)
p ₂	0,66	0,90	0,09	0,46	0,19	0,07
3-я	40,6 (34,9; 130,6)	213,0 (79,9; 661,6)	713,2 (168,7; 721,0)	256,2 (150,5; 402,0)	452,0 (397,9; 506,2)	579,3 (502,8; 827,2)
p ₃	0,03	1,00	0,15	0,80	0,75	0,05
контроль	34,0 (12,1; 69,4)					

Изучение уровня MCP-1 при ожогах показало, что его содержание в 1-й группе больных, у которых не отмечено развития СПОН, резко возрастает уже на стадии шока и продолжает оставаться на высоком уровне все время наблюдения. Однако у больных 2-й и 3-й групп на стадии шока не отмечено изменения содержания данного цитокина по сравнению с группой контроля. В последующие сроки наблюдения содержание MCP-1 в этих группах пациентов значительно превышало уровень контроля, но было более выражено у погибших больных (3-я группа). Максимально высокое содержание MCP-1 отмечено в этой группе на 7-е сутки и на сроках в 30-е и 45-е суток после получения ожога.

Содержание эндотелина, одного из основных показателей развития эндотелиальной дисфункции [2, 4], во всех группах больных во все сроки наблюдения значительно превышало показатели контрольной группы, однако между группами существенных различий концентрации эндотелина отмечено не было (табл.5).

Важным критерием поражения эндотелиальной выстилки сосудов является количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), которое повышается при многих состояниях,

сопровождающихся поражением сосудистого эндотелия. Этот показатель — самый специфичный при поражении эндотелия, так как отражает активность процессов апоптоза и некроза в эндотелии [6, 21]. Исследование показало, что повышение ЦЭК имеется у больных всех 3-х групп наблюдения на 7–15-е сутки после получения термической травмы (табл. 6).

В это время наблюдается не только максимальное повышение количества ЦЭК, но и наличие в препаратах конгломератов десквамированных клеток, что указывает на тяжелое повреждение эндотелиальной выстилки [3]. К 30-м суткам число ЦЭК выравнивалось во всех группах и приближалось к контрольным значениям. Полученные данные подтвердили результаты исследований других авторов об изменении количества ЦЭК в крови в динамике развития ожоговой болезни [16].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эндотелий при термической травме подвергается выраженному неблагоприятному воздействию. У больных всех трех групп отмечалось выраженное повышение в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, достигавшее максимума на 7–15-е сутки с момента получения травмы. У больных 2-й группы отмечалось более выраженное

Содержание эндотелина при термической травме

Таблица 5

Группа	Эндотелин, фмоль/мл					
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	45-е сутки
1-я	2,15 (1,92; 3,87)	2,11 (1,96; 2,25)	1,69 (1,61; 2,43)	1,78 (1,43; 2,60)	2,08 (1,48; 2,27)	1,98 (1,11; 3,17)
p ₁	0,6	0,46	0,45	0,43	0,53	1,00
2-я	1,82 (0,46; 3,17)	3,33 (1,45; 4,12)	2,67 (1,35; 4,31)	3,01 (1,97; 3,92)	1,79 (1,09; 2,43)	1,36 (1,10; 2,01)
p ₂	0,79	0,65	0,92	0,46	0,31	1,00
3-я	2,24 (1,42; 2,45)	1,83 (1,31; 3,88)	2,43 (1,66; 3,35)	1,60 (1,47; 2,71)	2,92 (1,83; 4,00)	1,96 (1,77; 2,40)
p ₃	0,73	0,73	0,42	1,00	0,61	0,79
контроль	0,25 (0,1; 0,71)					

Число ЦЭК при термической травме

Таблица 6

Группа	ЦЭК, ×104/л					
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	45-е сутки
1-я	5,0 (1,0; 8,0)	3,0 (2,0; 12,0)	5,0 (2,0; 8,0)	6,0 (3,0; 9,0)	3,0 (1,0; 6,0)	4,0 (2,0; 5,0)
p ₁	0,07	0,72	0,91	0,97	0,61	0,18
2-я	1,0 (0,5; 1,5)	5,0 (3,0; 6,0)	8,0 (1,0; 8,0)	5,5 (3,0; 7,0)	3,0 (2,0; 6,0)	2,0 (0,5; 3,5)
p ₂	0,03	0,73	0,29	1,00	1,00	0,48
3-я	4,0 (2,0; 6,0)2	2,0 (2,0; 9,0)	10,0 (3,0; 15,0)	5,5 (4,5; 6,0)	4,0 (4,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)
p ₃	0,89	0,79	0,16	0,90	1,00	0,66
контроль	2,7 (1,0; 4,0)					

повышение факторов дисфункции эндотелия, максимально выраженное в период развития СПОД(Н). У больных 3-й группы отмечался более низкий уровень содержания VEGF, чем в 1 и 2 группах, несмотря на то, что термическая травма в этой группе была наиболее тяжелой. В связи с этим можно предположить наличие у больных 3-й группы дефектной реакции эндотелия на повреждение.

По этой причине, так же как и при сепсисе [18], эндотелий, вероятно, не активирует защитные функции, проявляющиеся в освобождении VEGF, являющегося одним из адаптивных факторов при ожогах, активирующим ангиогенез и эпителизацию ран [13, 22], а запускает процесс апоптоза или некроза, что подтверждается более высоким уровнем ЦЭК в этой группе больных.

У погибших больных также отмечены более высокие значения МСР-1 по сравнению с группой

выздоровевших без осложнения больных и значительно выше, чем в группе больных с синдромом полиорганной дисфункции. Исходя из роли этого хемокина, можно заключить, что в 3-й группе активность моноцитарно-макрофагального пула лейкоцитов была снижена под влиянием тяжелого клеточного энергодифицита и токсических воздействий, наблюдавшихся в этой группе больных [9].

Кроме этого, невысокие уровни МСР-1 на стадии ожогового шока у больных, у которых впоследствии развился СПОД(Н), могут являться предикторами этого осложнения.

В связи с вышеизложенным, изученные биомаркеры можно считать объективными критериями ответной реакции эндотелия сосудов на критические состояния. Их можно использовать в качестве прогностических факторов для коррекции проводимой терапии.

Литература

1. Алексеев А. А., Тюриков Ю. И. Статистические показатели работы ожоговых стационаров российской федерации за 2009 год // Комбустиология. 2011. № 4. URL: www.burn.ru. (дата обрац. – 12.03.2012).
2. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. 2008. Т. 2. № 11. С. 38–40.
3. Дубас И. А., Немцов М. Л., Акуленок А. В. Число циркулирующих эндотелиальных клеток у больных артериальной гипертензией II степени при лечении некоторыми ингибиторами АПФ // Материалы Всеросс. 66-й науч. конф. им. Н. И. Пирогова. Томск, 2007. С. 182–184.

4. Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Саратов. мед. ун-т, 2008. 129 с.
5. Никитина В. В., Захарова Н. Б. Диагностическое значение показателей внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга // Цитокины и воспаление. 2011. № 3. С. 30–34.
6. Петрищев Н. Н. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови // Клин. лаборатор. диагностика. 2001. № 1. С. 50–52.
7. Петрищев Н. Н. и др. Типовые формы дисфункции

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

эндотелия // Клинико-лабораторный консилдум. 2007. № 18. С. 31–36.

8. ПолUTOва Н. В. и др. Патогенетическое обоснование новых принципов диагностики и медикаментозной коррекции метаболических расстройств при ожоговой болезни // Фундамент. исслед. 2011. № 7. С. 127–131.

9. Ушакова Т. А. Адаптивные реакции у тяжелообожженных в условиях интенсивной терапии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 114 с.

10. Фисталь Э. Я. и др. Комбустиология: учебник. Донецк, 2005. 271 с.

11. Чаленко В. В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анестезиол. и реаниматол. 1998. № 2. С. 25–30.

12. Bang R. L. et al. Septicaemia after burn injury: a comparative study // Burns. 2002. № 28. P. 746–751.

13. Bao P. et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing // J. Surg. Res. 2009. Vol. 153. № 2. P. 347–358.

14. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. American College of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20. № 6. P. 864–874.

15. Ferrara N., Gerber H. P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. 2003. № 9. P. 669–676.

16. Foresta C., Schipilliti M., De Toni L. Blood levels, apoptosis, and homing of the endothelial progenitor cells after skin burns and escharectomy // J. Trauma. 2011. Vol. 70. № 2. P. 459–465.

17. Pasceri V. et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 2531–2534.

18. Shapiro N. I., Schuetz P., Yano K. et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis // Critical Care. 2010. Vol. 14. № 5. P. 182–193.

19. Shupp J. W. et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression // J. Burn Care Res. 2010. Vol. 31. № 6. P. 849–873.

20. Strutz F., Okada H., Neilson E. G. The role of the tubular epithelial cell in renal fibrogenesis // Clin. Exp. Nephrol. 2001. Vol. 5. P. 62–74.

21. Vanhoutte P. M. How to assess endothelial function in human blood vessels // J. Hypertens. 1999. Vol. 17. № 8. P. 1047–1058.

22. Xing D., Liu L., Marti G. P. et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in the burn wound // Wound Repair Regen. 2011. Vol. 19. № 2. P. 205–213.