

## Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями

В.А. Обухова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

## Pathogenetic mechanisms of idiopathic minimal-change nephrotic syndrome

V.A. Obukhova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены данные литературы о патогенетических механизмах развития нефротического синдрома с минимальными изменениями, а также описаны клинические и гистологические признаки, особенности течения и принципы лечения.

*Ключевые слова:* дети, нефротический синдром, патогенетические механизмы.

The paper presents the data available in the literature on the pathogenetic mechanisms of minimal-change nephrotic syndrome and also describes its clinical and histological signs, course, and treatment principles.

*Key words:* children, nephrotic syndrome, pathogenic mechanisms.

**И**диопатический нефротический синдром с минимальными изменениями относится к редким заболеваниям и занимает основное место в структуре нефротического синдрома у детей, составляя 80—90% случаев среди детей в возрасте до 10 лет [1, 2]. Нефротический синдром характеризуется развитием протеинурии более 3,0 г/сут (>50 мг/кг в сутки или >40 мг/м<sup>2</sup>/ч), снижением уровня альбумина крови менее 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [3].

По данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость нефротическим синдромом составляет 2—7 случаев на 100 000 детей, распространенность — 16 на 100 000 детей [4]. Его частота зависит от возраста ребенка, этнической принадлежности, пола и социального уровня. У afroамериканцев нефротический синдром встречается реже, чем у европейского и азиатского населения, однако имеет более неблагоприятный прогноз в связи с высокой частотой стероидрезистентных форм. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек [5].

Морфологической основой идиопатического нефротического синдрома у детей являются минимальные изменения, которые встречаются у 85% пациентов [6], в остальных случаях выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз и мезангиопролиферативные изменения, редко

мембранопротеративные изменения и мембранозная нефропатия. Минимальные изменения при идиопатическом нефротическом синдроме характеризуются нарушением структуры подоцитов, выявляемым при электронной микроскопии биоптата почки. При световой микроскопии размеры и структуры гломерул сохранены, может наблюдаться незначительное увеличение мезангиальной матрицы и умеренная пролиферация мезангиоцитов, очаговые изменения канальцев, отек и вакуолизация эпителиальных клеток (см. рисунок).

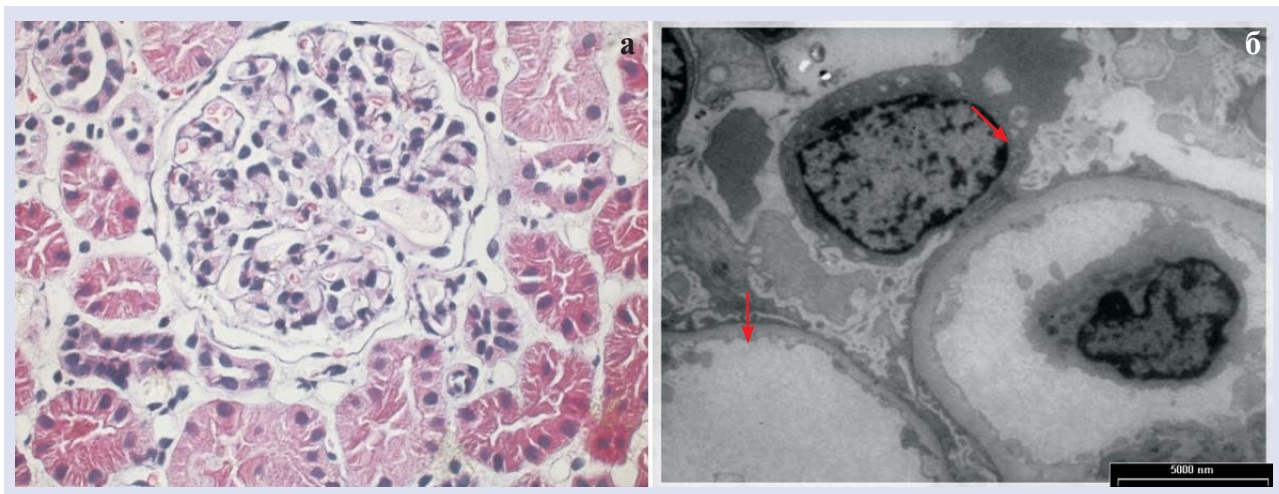
Всем детям с нефротическим синдромом, согласно рекомендациям ISKDC/APN, показано назначение глюкокортикостероидов в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в сутки или 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) в течение 6 нед, а затем через день в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг однократно или дробно в первой половине дня (максимум 40 мг/48 ч) в течение 4—6 нед с постепенным снижением дозы по 5 мг 1 раз в неделю до полной отмены [7]. Эффективность терапии глюкокортикостероидами оценивается по уровню протеинурии. В зависимости от эффекта терапии выделяют стероидчувствительный и стероидрезистентный нефротический синдром (см. таблицу).

У 80—95% детей с идиопатическим нефротическим синдромом развивается полная ремиссия, из них у 30% рецидивы заболевания не возникают, у 10—20% детей имеют место редкие рецидивы, у остальных — частые рецидивы или развивается стероидзависимость. При рецидивах нефротического синдрома большинство детей сохраняют стероидчувствительность, имеют благоприятный прогноз и стабильные почечные функции.

© В.А. Обухова, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 4:10–15

Адрес для корреспонденции: Обухова Варвара Александровна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2



**Рисунок. Гистологическая картина минимальных изменений при нефротическом синдроме.**

а — нормальный клубочек при световой микроскопии. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ ; б — диффузное распластывание (слияние) малых отростков подоцитов при электронной микроскопии.  $\times 1800$ . Материал предоставлен зав. отделом экспериментальной патоморфологии и электронной микроскопии патологоанатомического бюро Ростовской области канд. биол. наук П.Е. Повилайтите.

Длительная кортикостероидная терапия приводит к развитию серьезных осложнений (задержка роста, остеопороз, катаракта, гипогонадизм, поражение желудочно-кишечного тракта, диабет и др.), поэтому детям с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом назначаются иммуносупрессивные препараты для индукции длительной ремиссии (алкилирующие агенты, циклоспорин, микофенолата мофетил, ритуксимаб).

Механизмы, лежащие в основе развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, изучаются до настоящего

времени и окончательно неясны. Однако исследования последних лет существенно изменили понимание патогенетических механизмов развития нефротического синдрома у детей. Определяющую роль в развитии нефротического синдрома играют подоциты. Актиновый цитоскелет подоцитов является важной структурой почечного фильтра, препятствующего проникновению белков в мочу. Повреждение подоцитов под воздействием различных факторов сопровождается усиленным апоптозом и повышением проницаемости почечного фильтра.

Предложено несколько гипотез развития иди-

**Таблица. Термины и определения нефротического синдрома (модификация) [8]**

Классификация	Определение
Ремиссия	Отсутствие протеинурии в разовом или суточном анализе мочи, протеин-креатининовый индекс $< 200$ мг/г ( $< 20$ мг/ммоль) или $< 1+$ по тест-полоскам 3 дня подряд
Частичная ремиссия	Уменьшение протеинурии на 50% или более от исходного уровня, протеин-креатининовый индекс $200-2000$ мг/г ( $20-200$ мг/ммоль)
Стероидрезистентность	Отсутствию ремиссии после 8 нед терапии кортикостероидами в дозе $2$ мг/кг (не более $60$ мг/сут)
Обострение	Протеин-креатининовый индекс $\geq 2000$ мг/г ( $\geq 200$ мг/ммоль), или $\geq 300$ мг/дл или $3+$ по тест-полоскам
Редкие рецидивы	Одно обострение в течение 6 мес от начала заболевания или $1-3$ рецидива в течение 12 мес
Частые рецидивы	Два и более рецидива в течение 6 мес от начала заболевания или 4 и более рецидива в течение 12 мес
Стероидзависимость	Два последовательных рецидива на фоне кортикостероидной терапии или через 14 дней после прекращения терапии
Поздняя стероидрезистентность	Стойкая протеинурия в течение 4 нед и более терапии кортикостероидами после 1 или нескольких ремиссий

опатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, объединяющих два взаимосвязанных механизма: иммунная дисрегуляция в виде нарушения созревания, дифференцировки и регуляции Т- и В-лимфоцитов и дисфункция подоцитов.

#### **Дисфункция Т-лимфоцитов**

Ведущую роль в патогенезе нефротического синдрома с минимальными изменениями до настоящего времени отводят дисфункции Т-лимфоцитов. Еще в 1974 г. R. Shalhoub предположил наличие циркулирующих факторов проницаемости, секретируемых аномальными Т-клетками и приводящих к развитию нефротического синдрома [8]. С тех пор проведено множество исследований, чтобы доказать эту связь.

Наиболее интересным было экспериментальное исследование А. Коуама (1991), в котором показано развитие выраженной протеинурии у крыс при внутривенном введении гибридного клона Т-клеток от пациентов с активным нефротическим синдромом и отсутствие изменений при введении аналогичного клона, полученного от здоровых пациентов. Было предположено, что лимфокины, продуцируемые Т-клетками, являются гломерулярным фактором проницаемости [9]. При дальнейшем поиске факторов, влияющих на проницаемость гломерулярной мембраны, выявлена экспрессия различных цитокинов в активную фазу нефротического синдрома.

Одним из провоспалительных цитокинов, который синтезируется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и может быть вовлечен в патогенез идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, является интерлейкин-8. Он может оказывать независимое воздействие на клубочковую проницаемость, что установлено в эксперименте. Длительное введение интерлейкина-8 в левую почечную артерию крыс привело к увеличению экскреции альбумина с мочой, что связано с повышением катаболизма гепарансульфата клубочковой базальной мембраны и снижением ее отрицательного заряда [10]. Тем не менее степень протеинурии, наблюдавшаяся у крыс, была меньше нефротического уровня.

В норме экспрессия и высвобождение цитокинов Т-клетками — кратковременный процесс, который регулируется Т-супрессорами (Т-регуляторными клетками); их основная роль — контролировать длительность иммунного ответа и активацию эффекторных Т-клеток (Т-цитотоксических и Т-хелперов). Для супрессии иммунного ответа Т-регуляторные клетки выделяют различные цитокины, в частности трансформирующий фактор роста- $\beta$  и интерлейкин-10. Интерлейкин-10 — противовоспалительный цитокин, участвующий в регуляции баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов.

Т-хелперы 1-го типа секретируют интерлейкин-2,  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли- $\beta$  и участвуют в клеточно-опосредованном воспалении, в то время как Т-хелперы 2-го типа синтезируют противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, 5, 6, 10, 13 и др.), стимулируя гуморальное звено иммунитета — синтез антител IgE, IgA и IgG4. При повышении уровня интерлейкина-10 баланс сдвигается в сторону Т-хелперов 2-го типа. В экспериментальных моделях на животных показано, что у крыс, получавших инъекции интерлейкина-10 за сутки до инициации нефрита, степень протеинурии была ниже на 75% по сравнению с контролем [11]. В исследовании С. Агауа (2009) показан достоверно более низкий уровень интерлейкина-10 в крови у пациентов при обострении нефротического синдрома по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии нефротического синдрома, и группой контроля. Таким образом, снижение функции Т-регуляторных клеток может объяснить персистенцию провоспалительных цитокинов, выявляемых при нефротическом синдроме [12].

Сдвиг иммунной системы в сторону повышения активности Т-клеток 2-го типа приводит как к повышению уровня IgE в крови в активную фазу нефротического синдрома, так и к увеличению содержания IgE в моче вне зависимости от уровня в крови и его снижению при уменьшении активности нефротического синдрома. Имеются данные о повышении уровня общего IgE в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений аллергического заболевания у детей с нефротическим синдромом в период обострения и о нормализации его в период ремиссии [13]. Как показали последние исследования, протеинурия и повышение уровня IgE в сыворотке крови вызваны усилением синтеза интерлейкина-13, что обусловлено индукцией костимулирующей молекулы CD80 (B7-1) на подоцитах. Избыток интерлейкина-13 может приводить к развитию нефротического синдрома с диффузной редукцией подоцитов, определяемой при электронной микроскопии, что продемонстрировано в эксперименте [14].

Важно, что и глюкокортикоиды играют значимую роль в регуляции IgE. Гидрокортизон, например, может индуцировать синтез IgE и интерлейкина-4 в очищенных В-клетках доноров, не имеющих аллергических заболеваний [15–17]. Эти данные могут объяснить высокую частоту повышения уровня сывороточного IgE у детей с нефротическим синдромом в период обострения при отсутствии клинических симптомов IgE-опосредованного заболевания.

#### **Нуклеарный фактор транскрипции каппа**

Известно также, что развитие нефротического синдрома у детей часто ассоциируется с респира-

торными вирусными инфекциями. Одним из факторов, контролирующих иммунный ответ при вирусных и бактериальных инфекциях, является нуклеарный фактор транскрипции каппа (NF-κB). Синтез этого фактора активируется через Toll-подобные рецепторы и рецепторы к интерлейкину-1, а также фактор некроза опухоли-α. NF-κB регулирует экспрессию многих провоспалительных генов, кодирующих синтез интерлейкинов-1, 2, 6, 8, фактора некроза опухоли-α и др., повышение которого выявлено при обострении нефротического синдрома [18–20]. При недостаточном синтезе ингибиторов NF-κB происходит нарушение Т-клеточной активации и регуляции апоптоза, а также продукции противовоспалительных цитокинов. Поэтому предположено участие данного фактора в развитии дебюта и обострений нефротического синдрома, которые часто манифестируют на фоне вирусной инфекции [21]. Быстрый эффект глюкокортикоидов при нефротическом синдроме с минимальными изменениями объясняется не только подавлением синтеза провоспалительных цитокинов и снижением активации и пролиферации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, но и снижением активности NF-κB, что рассматривается в пользу гипотезы роли Т-клеточной дисфункции и участия NF-κB в патогенезе нефротического синдрома [22].

#### **Дисфункция В-лимфоцитов**

Однако не только Т-клетки, но также В-клетки и В-клеточные продукты могут быть вовлечены в патогенез идиопатического нефротического синдрома. Недавние исследования показали важную роль регуляторного белка семейства интерферонов (IFN4) в созревании и дифференцировке В-клеток. Кроме того, он способен подавлять Т-хелперы 2-го типа, повышая активность Т-регуляторных клеток. В то же время дифференцировка и функция Т-регуляторных клеток контролируются транскрипционным фактором FoxP3, при дефиците которого развиваются тяжелые аутоиммунные заболевания, обусловленные неконтролируемым синтезом цитокинов [23]. Нарушение взаимодействия Т- и В-клеток в патогенезе идиопатического нефротического синдрома косвенно подтверждается эффективным использованием микофенолата мофетила и ритуксимаба при лечении часто рецидивирующего и стероидзависимого нефротического синдрома.

#### **Незрелость Т-лимфоцитов**

Тимус является основным лимфоидным органом, участвующим в созревании и дифференцировке Т-клеток, а также в создании аутоотолерантности. Генерирование новых Т-клеток тимуса зависит от гемопоэтических стволовых клеток (CD34+). В эксперименте на мышинной модели показана роль незрелых («наивных») Т-клеток в иммунном по-

вреждении подоцитов при идиопатическом нефротическом синдроме. Так, при инъекции стволовых гемопоэтических клеток от больных с активной фазой нефротического синдрома выявлено развитие протеинурии и сглаживание ножек подоцитов. Кроме того, у больных с рецидивом нефротического синдрома выявлено повышение уровня CD34+ в 2 раза по сравнению с таковым у больных в стадии ремиссии нефротического синдрома и группой контроля, а также снижение количества В-клеток и повышение уровня естественных киллеров, что подтверждает роль дисфункции Т-клеток и участия незрелых Т-лимфоцитов в патогенезе нефротического синдрома [24, 25].

#### **Дисфункция подоцитов**

В отличие от стероидрезистентного нефротического синдрома, где доказана роль генов, кодирующих синтез структурных белков щелевой мембраны и подоцитарного скелета гломерул, идиопатический нефротический синдром всегда считался иммунным заболеванием из-за эффективности глюкокортикоидной терапии. В последнее время в литературе появились данные о прямом влиянии глюкокортикоидов на подоциты через глюкокортикоидные рецепторы, и показана их роль в стабилизации нитей актина в эксперименте на мышах [26, 27]. Кроме того, доказано прямое действие циклоспорина на актиновый цитоскелет подоцитов вне зависимости от факторов, приводящих к их дезорганизации, путем блокирования дефосфорилирования актинсвязывающего белка синаптоподина. [28]. А также предположено, что протеинурия может быть результатом ферментативной дисфункции подоцитов [29]. Эти данные позволяют предположить, что существуют различные факторы, приводящие к повреждению и/или дисфункции подоцитов, которые недостаточно изучены в настоящее время.

М. Shimada и соавт. (2011) предположили, что идиопатический нефротический синдром может быть следствием «двойного удара»: индукции CD80 (B7-1) рецепторов подоцитов, что приводит к изменению структуры актина, и нарушения Т-регуляторной функции лимфоцитов. Индукция CD80 может быть результатом либо прямого связывания цитокинов с подоцитом, либо активации Toll-подобных рецепторов на подоцитах при вирусном или аллергенном воздействии. В норме экспрессия CD80 временная, и протеинурия может быть минимальна из-за быстрого ответа Т-регуляторных лимфоцитов и обусловлена повышением активности Т-цитотоксических лимфоцитов (CTLA-4), синтезом интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста бета. Таким образом, при идиопатическом нефротическом синдроме существует дефект саморегуляции подоцитов,



что приводит к постоянной экспрессии CD80 и стойкой протеинурии [30].

В последнее время получены новые экспериментальные данные о роли белка семейства гликопротеинов, секретируемого в подоцитах, — ангиопэтинподобного белка-4 (ANGPTL4) в развитии протеинурии. В эксперименте на мышах сверхэкспрессия указанного белка приводит к развитию протеинурии и сглаживанию ножек подоцитов. Открытие роли ANGPTL4 в патогенезе нефротического синдрома объясняет многие классические особенности этого заболевания, в том числе чувствительность к глюкокортикоидам, селективность протеинурии и потерю отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы, приводящие к развитию идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями, изучались на протяжении десятилетий. Проведенные исследования показали, что идиопатический нефротиче-

ский синдром представляет собой многофакторное заболевание.

Основные гипотезы развития идиопатического нефротического синдрома, нашедшие подтверждение в экспериментальных исследованиях, предполагают участие в патогенезе заболевания нарушения механизмов созревания, дифференцировки и регуляции лимфоцитов (особенно Т-клеток), а также влияние цитокинов и различных генетически опосредуемых факторов на проницаемость гломерулярной базальной мембраны и изменение цитоскелета подоцитов. Эффективность современных иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, циклоспорин, микофенолата мофетил, ритуксимаб), применяемых при лечении стероидчувствительного нефротического синдрома, также подтверждает предложенные гипотезы. Продолжение изучения физиопатологических механизмов идиопатического нефротического синдрома и их влияния на течение заболевания играет большую роль для создания новых эффективных методов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M.* Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediat Nephrol* 2013; 28: 415—426.
2. *Ponticelli C., Glassock R.J.* Treatment of primary glomerulonephritis. Oxford University press 2009: 179—213.
3. *Andersen R.F., Thrane N., Noergaard K. et al.* Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* 2010; 25: 1299—1304.
4. *Niaudet P., Boyer O.* Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects. *Pediat Nephrol* 2009: 667—702.
5. *McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T., Fitzpatrick M.M.* Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediat Nephrol* 2001; 16: 1040—1044.
6. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981; 20: 765—771.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2: Suppl: 163—171.
8. *Shalhoub R.J.* Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 7: 556—560.
9. *Koyama A., Fujisaki M., Kobayashi M. et al.* A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 2001; 40: 453—460.
10. *Garin E.H., West L., Zheng W.* Interleukin-8 alters glomerular heparan sulfate glycosaminoglycan chain size and charge in rats. *Pediat Nephrol* 2000; 14: 284—287.
11. *Fouqueray B., Suberville S., Isaka Y. et al.* Reduction of proteinuria in anti-glomerular basement membrane nephritis by interleukin-10 gene transfer. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 9: 2259.
12. *Araya C., Diaz L., Wasserfall C. et al.* T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* 2009; 24: 1691—1698.
13. *Cheung W., Wei C.L., Seah C.C. et al.* Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroidresponsive nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* 2004; 19: 627—632.
14. *Lai K.W., Wei C.L., Tan L.K. et al.* Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 5: 1476—1485.
15. *Jabara H.H., Ahern D.J., Vercelli D., Geha R.S.* Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells. *J Immunol* 1991; 147: 1557—1560.
16. *Kimata H., Lindley I., Furusho K.* Effect of hydrocortisone on spontaneous IgE and IgG4 production in atopic patients. *J Immunol* 1995; 154: 3557—3566.
17. *Fuke Y., Endo M., Ohsawa I. et al.* Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 2002; 91: 769—770.
18. *Lama G., Luongo I., Tirino G. et al.* T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 958—965.
19. *Bustos C., Gonzalez E., Muley R. et al.* Increase of tumour necrosis factor alpha synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 799—805.
20. *Lawrence T.* The Nuclear Factor NF- $\kappa$ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: 6: a001651.
21. *Sahali D., Pawlak A., Le Gouvello S. et al.* Transcriptional and post-transcriptional alterations of I $\kappa$ B $\alpha$  in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648—1658.
22. *Stahn C., Löwenberg M., Hommes D. et al.* Molecular

- mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 15: 275 (1–2): 71–78.
23. Zheng Y., Chaudhry A., Kas A. et al. Regulatory T-cell suppressor program co-opts transcription factor IRF4 to control T(H)2 responses. *Nature* 2009; 458: 351–356.
  24. Sellier-Leclerc A., Duval A., Riveron S. et al. A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2732–2739.
  25. Lapillonne H., Leclerc A., Ulinski T. et al. Stem cell mobilization in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 :1251–1256.
  26. Ransom R.F., Lam N.G., Hallett M.A. et al. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68: 2473–2483.
  27. Schönenberger E., Ehrlich J.H., Haller H. et al. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 18–24.
  28. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 9: 931–938.
  29. Mundel P., Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; 77: 571–580.
  30. Shimada M., Araya C., Rivard C. et al. Minimal change disease: a “two-hit” podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 645–649.
  31. Clement L.C., Avila-Casado C., Macé C. et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17: 117–122.

Поступила 28.04.14