



Вплив лікування із застосуванням дельтациліну на клінічні функціональні та морфологічні прояви діабетичної ретинопатії

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: діабетична ретинопатія, дельта сон-індукуючий пептид, мікроангіопатія.

На моделі стрептозотоцинового діабету раніше встановили протекторну дію дельта сон-індукуючого пептиду (ДСІП) щодо розвитку ретинопатії. Застосування препарату на основі ДСІП-дельтациліну у вигляді 2-місячних курсів щодобового внутрішньоназального введення здійснили в 52 пацієнтів із непроліферативною формою діабетичної ретинопатії (ДР) (тяжкість 20–35 за шкалою ETDRS). Встановили, що через півроку з моменту початку лікування показник оптичної щільності макулярного пігменту, що визначали в тесті гетерохроматичної флікерної фотометрії, зростав на 32,4% ($p < 0,05$) у порівнянні до такого у групі контролю (традиційне лікування 35 пацієнтів із ДР), а також перевищував показник до початку лікування на 35,1% ($p < 0,05$). У цей період спостерігалось збільшення гостроти зору на 9,4 % ($p < 0,05$), а також зниження числа вперше виникаючих мікроаневризм на 16,4% ($p < 0,05$) у порівнянні до групи контролю. Зробили висновок щодо протекторної дії дельтациліну у відношенні непроліферативної форми ДР.

Влияние лечения с применением дельтацилина на клинические функциональные и морфологические проявления диабетической ретинопатии

Н. В. Кресюн

На модели стрептозотоцинового диабета ранее установлено протекторное действие дельта сон-индуцирующего пептида (ДСИП) в отношении развития ретинопатии. Применение препарата на основе ДСИП-дельтацилина в виде 2-месячных курсов ежедневного внутриназального введения проведено у 52 пациентов с непролиферативной формой диабетической ретинопатии (ДР) (тяжесть 20–35 единиц по шкале ETDRS). Установлено, что через полгода с момента начала лечения показатель оптической плотности макулярного пигмента, определяемый в тесте гетерохроматической фликерной фотометрии, возрастал на 32,4% ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля (традиционное лечение у 35 пациентов с ДР), а также превышал показатель до начала лечения на 35,1% ($p < 0,05$). В этот период отмечалось увеличение остроты зрения на 9,4 % ($p < 0,05$), а также снижение числа вновь формируемых микроаневризм на 16,4% ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. Сделан вывод о протекторном действии дельтацилина в отношении непролиферативной формы ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, дельта сон-индуцирующий пептид, микроангиопатия.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 76–80

The influence of the treatment with daltalcyn on clinical, functional and morphological manifestations of diabetic retinopathy

N.V. Kresyun

Aim. Protective effects of delta sleep-inducing peptide (DSIP) on retinopathy has been shown earlier on the model of streptozotocin diabetes mellitus. 52 patients with non-proliferative form of diabetic retinopathy (DR) were prescribed treatment with daltalcyn intranasal administration – drug, which was composed on the DSIP basis. This medication was taken during month twice per half of year.

Methods and results. Severity of DR was 20 – 35 units in accordance to ETDRS scale. It was established that in half of year index of optical density of macular pigment, which was determined in heterochrome flicker – photometry test, increased by 32,4% ($P < 0.05$) in compare to control group of patients (traditional treatment of 35 patients with DR). And exceeded the index which was registered before treatment by 35,1% ($P < 0.05$). Vision acuteness increased by 9,4 % ($P < 0,05$), along with the reduction of the number of created microaneurysms – by 16,4% ($P < 0,05$). It was observed during this period.

Conclusion. Daltalcyn possessed protective activity against not-proliferative form of DR.

Key words: Diabetic Retinopathy, Delta Sleep-Inducing Peptide, Aneurysm.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 76–80

Патогенетичним механізмом формування діабетичної ретинопатії (ДР) є продукція вільних радикалів, що здатні зв'язуватись із пігментами сітківки лютеїном і зеаксантином [3, 10, 12]. У зоні макули найбільший вміст указаних пігментів знаходиться в зовнішніх сегментах мембран фоторецепторів [10]. Отже, ранніми проявами ДР можуть бути функціональні порушення фоточутливості сітківки, а згодом і при тривалому впливі вільних радикалів – загибель перичитів капілярів сітківки та виникнення мікроаневризм [11].

Щодо запобігання таким порушенням важливими є дослідження впливу препарату дельтарану, діючою речовиною котрого є дельта сон-індукуючий пептид [1]. Експериментальними дослідженнями на моделі стрептозотоксин-індукованої ретинопатії встановили протекторну ефективність

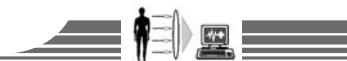
застосування вказаного нейропептиду щодо морфологічних порушень, а також функціональних характеристик сітківки ока [4]. Актуальність цього дослідження підтверджується здатністю нейропептиду викликати неспецифічні геропротекторні ефекти, бо у спектр вікових порушень входить втрата макулярного пігменту [1, 7].

Мета роботи

Дослідження показника оптичної щільності макулярного пігменту (ОЩМП), а також динаміки кількості мікроаневризм у сітківці ока пацієнтів із непроліферативною формою ДР згідно з сучасним протоколом та лікуванням із застосуванням дельтациліну.

Пацієнти і методи дослідження

Під час дослідженні спостерігали 87 пацієнтів, середній вік – 61,7+ 1,9 року. При цьому їх поділили на групи:



основну із застосуванням дельталіцину та контрольну, що отримувала традиційне лікування (52 та 35 пацієнтів відповідно). Середній рівень гемоглобіну HbA1 становив 8,2% (5,7–9,7%), а тривалість захворювання на цукровий діабет – 11,5 (7,5–16,5) року.

Критерії включення до спостереження: діагностований другий тип цукрового діабету, вік – від 40 до 75 років, м'яка форма непроліферативної ДР (20–35 рівні за класифікацією ETDRS) [8], відсутність клінічних проявів макулярного набряку, корекція зору становила більше ніж 95, за умов відповідності букв стандарту 20/25 визначення гостроти зору за ETDRS і рефракції менше від 5 діоптрій. Критеріями виключення пацієнтів зі спостереження слугували наявність катаракти, глаукоми чи інших захворювань ока, що могли б завадити дослідженню очного дна, а також перенесене раніше оперативне втручання на оці, дилатація зіниці більше ніж 5 мм, лазеротерапія (фотокоагуляція сітківки), внутрішньовітреальне введення препаратів. Також виключали пацієнтів, які не дотримувались рекомендацій контролю споживання оксикаротиноїдів, бо внаслідок їхнього надмірного надходження відбувається виражена зміна лютеїну в сітківці ока [2].

Дослідження здійснили за ретельною інформацією та письмовою згодою пацієнтів та у відповідності до вимог наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження схвалений комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

У кожного пацієнта визначали око (очне яблуко) для проведення огляду та фотографування, що здійснювали на підставі критеріїв включення пацієнтів у спостереження. У випадку, коли обидва ока відповідали критеріям до включення у спостереження, для подальших оглядів, зазвичай, обирали праве око.

Упродовж офтальмологічних оглядів виконували повний обсяг досліджень: визначали гостроту зору за стандартом ETDRS, проводили офтальмоскопію, вимірювали внутрішньоочний тиск, після чого здійснювали фотографування очного дна, а також виконували комп'ютерну томографію з метою визначення товщини сітківки («Stratus OCT», Carl Zeiss Meditec, ФРН). Наявність макулярного набряку діагностували за показником товщини сітківки, яку визначали в центральній частині очного дна – колі діаметром в 500 мкм із центром у фовеальній ямці. Крім того, за фотографічними знімками очного дна визначали наявність ексудату, а також товщину більш периферійних відділів сітківки: в полі №2 за стандартом ETDRS [8].

Проведення фотографування очного дна здійснювали за протоколом ETDRS. При цьому фотографували 7 полів очного дна, що були розташовані під кутом в 30° один від одного. Для фотографування застосовували фотокамеру Zeiss FF450 («Carl Zeiss Meditec AG»), виразність змін класифікували за протоколом ETDRS. Для автоматизованої діагностики мікроаневризм досліджували поле №2 і використовували розроблену нами технологію багатомасштабного текстурного градієнта [5]. Крім того, враховуючи патогенетичне значення накопичення перекисних сполук у формуванні

ДР, вказану технологію доповнювали визначенням показника світлості сітківки, який був зворотно пропорційний кількості втраченого пігменту структурами сітківки [5]. Автоматизована система комп'ютерної діагностики мікроаневризм також забезпечувала функцію суперпозиції знімків поля №2 в динаміці спостереження кожного з пацієнтів, а це давало можливість проводити чітку діагностику нових мікроаневризм і мікроаневризм, що демонстрували інволюційні зміни [11].

Оптичну щільність макулярного пігменту (ОЦМП) визначали на денситометрі «MacuLux Praxis» «Ebiga VISION GmbH», (ФРН) методом гетерохроматичної флікер-фотометрії та показували в умовних одиницях [6, 9].

Гостроту зору досліджували за допомогою таблиць стандарту ETDRS (Early Treatment Diabetic Study). Пацієнти основної та контрольної груп не приймали препарати, котрі містять лютеїн та зеаксантин [2]. ОЦМП вимірювали до першого курсу лікування та через 1, 2, 4 та 6 місяців спостереження. Повторний курс лікування проводили через три місяці від початку спостереження.

Дельталіцин («Біофарма», РФ, реєстрація в Україні № UA/11125/01/01 від 29.10.2010 до 29.10.2015, наказ № 930(1) від 29.10.2010) застосовували внутрішньоназально 3 рази по 1-2 краплі в середню частину кожного носового ходу після додавання в ампулу 10-12 крапель дистильованої води. Одна ампула містить 0,0003 г дельта сон-індукуючого пептиду. Пептид дельта сну є амфільним нанопептидом із молекулярною масою 850 дальтон і амінокислотною послідовністю: Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [1]. Лікування із використанням дельталіцину проводили одномісячним курсом, використовуючи у групі контролю внутрішньоназальну інстиляцію гідролізату пептиду.

Базисна терапія діабету полягала в застосуванні цукрознижувальних засобів – метформіну, піоглітазону (тіозолідиніону), а також інсуліну. Крім того, застосовували емоксипін парабульбарно, введення мельдонію, тіотриазоліну, комплекс вітамінів групи В, аскорбінової кислоти у вигляді три- та п'ятидобових курсів протягом місяця.

Обробку результатів здійснювали з використанням пакета прикладних програм статистичного аналізу Statistica 10. Для порівняння відмінностей між групами використовували метод ANOVA і критерій Newman - Keuls.

Результати та їх обговорення

Вихідна величина оптичної щільності макулярного пігменту становила $0,242 \pm 0,027$ ум.од. і не відрізнялась від відповідного показника у групі контролю (пацієнти із ДР без застосування дельталіцину) ($p > 0,05$). Через 4 місяці з початку лікування спостерігалось підвищення показника, що досліджувався, в порівнянні до вихідного значення на 18,6% ($p < 0,05$). При цьому показник перевищував такий, що був у групі контролю (ДР без лікування) на 13,4% ($p > 0,05$). Через півроку різниця з показником у групі контролю збільшувалась і відповідно становила 32,4% ($p < 0,05$) і одночасно в порівнянні до вихідного значення різниця досягла 35,1% ($p < 0,05$) (рис. 1).

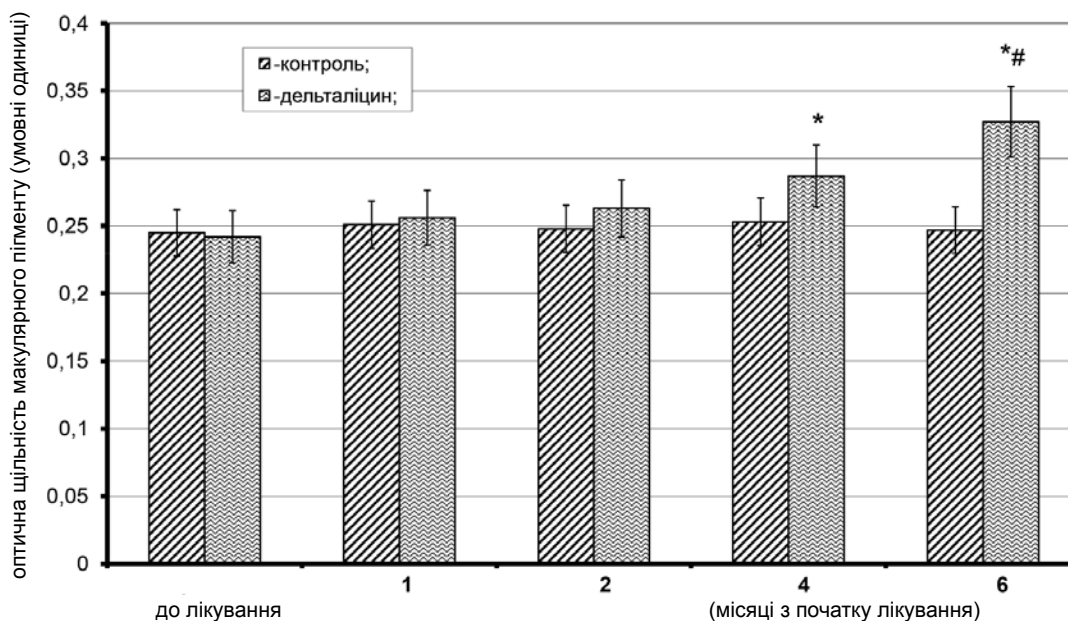


Рис. 1. Динаміка показника відносної щільності оптичного пігменту в сітківці ока за умов застосування дельталіцину в комплексній терапії ДР.
Примітки: по вісі абсцис: I – до початку лікування; II – 1, III – 2, IV – 4 та V – 6 місяців із початку лікування; по вісі ординат: відносна оптична щільність макулярного пігменту (умовні одиниці); * – $p < 0,05$ у порівнянні до вихідного значення показника; # – $p < 0,05$ у порівнянні до показника у групі контролю (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

До початку лікування у групі із використанням дельталіцину гострота зору пацієнтів становила $0,675 \pm 0,059$ ум. од., що не відрізнялось від показника у групі контролю ($p > 0,05$). Показники гостроти зору в пацієнтів із діабетичною ДР на тлі використання дельталіцину через 4 місяці з початку лікування були вищими, ніж у групі контролю на 11,2% ($p < 0,05$), а через півроку – на 9,4% ($p < 0,05$) (рис. 2). При цьому показники не перевищували такі, що спостерігались до початку застосування дельталіцину в комплексному лікуванні пацієнтів ($p > 0,05$).

Результати використовували для визначення швидкості утворення та регресу мікроаневризм. Слід відзначити, що період появи нових і зникнення раніше утворених мікроаневризм у пацієнтів досліджували протягом півроку. За цей час хворим призначалися два місячні курси застосування дельталіцину в комплексній терапії

Встановили, що лікування із використанням дельталіцину супроводжувалось зниженням показника загальної динаміки мікроаневризм – на 12,5% ($p < 0,05$) (табл. 1). Причому цей ефект переважно виникав унаслідок зменшення швидкості утворення мікроаневризм на 16,4% у порівнянні до такої у групі пацієнтів без використання дельталіцину ($p < 0,05$). При цьому число мікроаневризм, яке за цей період регресувало, також зменшувалась на 8,3% ($p > 0,05$).

Отже, результати свідчать: за умов застосування в комплексній терапії хворих на ДР препарату дельталіцину, діючою речовиною якого є дельта сон-індукуючий пептид, у пацієнтів спостерігається збільшення показника оптичної щільності макулярного пігменту. Також за цих умов спостерігається підвищення гостроти зору пацієнтів. Подібний взаємозв'язок – збільшення гостроти зору при сухій формі макулярного набряку у хворих на цукровий діабет другого

Таблиця 1

Динаміка числа мікроаневризм (МА) у хворих на діабетичну ретинопатію на тлі застосування в комплексному лікуванні пацієнтів дельталіцину (M±m)

	Пацієнти з ДР без застосування дельталіцину(52)	Пацієнти з ДР із застосуванням дельталіцину(35)	P
Число МА при першому обстеженні	$3,45 \pm 0,14$	$3,50 \pm 0,09$	$> 0,05$
Число нових МА	$1,47 \pm 0,08$	$1,23 \pm 0,07$	$< 0,05$
Число МА, що регресували	$1,32 \pm 0,10$	$1,21 \pm 0,08$	$> 0,05$
Показник динаміки числа МА	$2,79 \pm 0,11$	$2,44 \pm 0,10$	$< 0,05$

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з аналогічним показником у групі контролю (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

типу при одночасному збільшенні показника оптичної щільності макулярного пігменту, спостерігався за умов впливу лазерного випромінювання на структури сітківки [6].

Можна припустити, що в основі позитивного терапевтичного впливу дельталіцину знаходиться відновлення тіолових груп, у тому числі і підвищення синтезу глутатіону, що забезпечує антиоксидантну протекцію [1]. Можливим механізмом виникнення ефектів також може бути антицитокінова дія нейропептиду зі зниженням активності прозапальних цитокінів, вплив яких інтенсифікує перекисні процеси, неоваскулогенез і викликає прогресивний розвиток ДР [1, 4]. Саме антицитокінові механізми є відповідальними за розвиток ефекту запобігання формуванню мікроаневризм, тому що загибель перичитів (як ключовий елемент патогенезу мікроаневризм) є цитокін-залежним процесом [11].

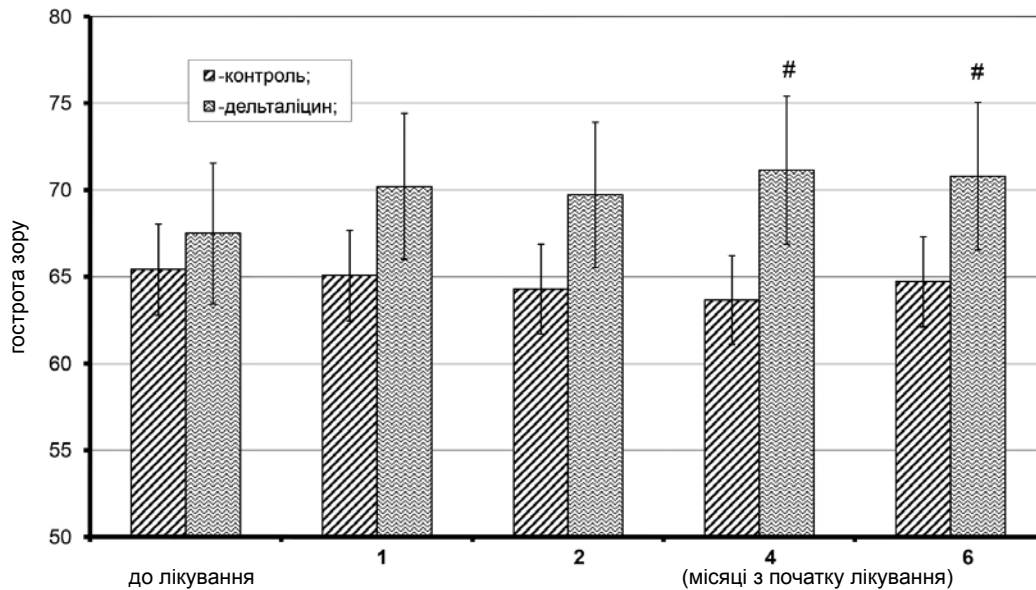


Рис. 2. Динаміка показника гостроти зору на тлі застосування дельталіцину в пацієнтів із ДР.

Примітки: по вісі абсцис: I – до початку лікування; II – 1, III – 2, IV – 4 та V – 6 місяців із початку лікування; по вісі ординат: гострота зору (умовні одиниці). # – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Слід також відзначити, що фармакотерапевтичний вплив дельта сон-індукуючого пептиду включає геропротекторну дію [1]. Подібний неспецифічний ефект може включати механізми запобігання віковій втраті макулярного пігменту [7].

Беручи до уваги, що лютеїн в організмі людини не синтезується, а надходить винятково з їжею, можемо припустити: на тлі застосування дельталіцину виникають сприятливі умови для транспорту макулярного пігменту та його включення до структури макули.

Висновок

Застосування дельталіцину в комплексному лікуванні хворих на діабетичну ретинопатію супроводжується запобіганням формуванню мікроаневризму, збільшенням оптичної щільності макулярного пігменту та підвищенням гостроти зору.

Перспективи подальших досліджень слід спрямувати на вивчення особливостей перебігу проліферативної форми діабетичної ретинопатії (за умов застосування дельталіцину), а також ефективності комбінованого застосування дельталіцину з іншими фармакотерапевтичними засобами та фізичними факторами впливу.

Список літератури

1. Войтенков В.Б. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы/ В.Б. Войтенков, И.И. Михалева // LAP Lambert Academic Publishing.– Saarbrucken, 2011. – 220 с.
2. Изменение оптической плотности макулярных пигментов и плазменных концентраций составляющих их каротиноидов после применения пищевых добавок, содержащих лютеин и зеаксантин: исследование LUNA/ М. Тришманн, С. Битти, Д.М. Нолан // Офтальмология в Беларуси. – 2009. – №2 (02). – С. 30–49.
3. К вопросу о роли окислительного стресса в патогенезе диабетической ретинопатии при сахарном диабете второго типа/ И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева// Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т.4. – С. 99–102.
4. Кресюн Н.В. Нейродегенеративные изменения сетчатой оболочки глаз крыс со стрептозотоциновым диабетом в различных условиях экспериментального лечения / Н.В. Кресюн// Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 21–25.
5. Кресюн Н.В. Патент України на корисну модель за №91251 від 25.06.2014. Система для діагностики стану сітківки ока за Кресюн Н.В.
6. Сергієнко А.М. Вплив низькоенергетичної світлової терапії на оптичну щільність макулярного пігменту і гостроту зору у хворих із сухою формою вікової макулярної дегенерації/ А.М. Сергієнко, Н.О. Дзюба, О.С. Пекарник // Український медичний часопис. – 2014. – Т. 1(99). – №1/II. – С. 118–120.

7. Comparison of macular pigment in patients with Age-Related Macular Degeneration and healthy control subjects - a study using spectral fundus reflectance / S. Kaya, G. Weigert, B. Pemp et al. // Acta. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 90. – № 5. – P. 399–403.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie house classification. ETDRS report number 10. // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98. – P. 786–806.
9. Howells O. Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin / O. Howells, F. Eperjesi, H. Bartlett // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54. – №4. – P. 2711–2719.
10. Lutein and zeaxanthin as protectors of lipid membranes against oxidative damage: the structural aspects/ A. Sujak, J. Gabrielska, W. Grudziński et al.// Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – Vol. 371. – № 2. – P. 301–307.
11. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy/ S. Nunes, I. Pires, A. Rosa et al. // Ophthalmologica. – 2009. – Vol. 223. – P. 292–297.
12. Streptozotocin induced diabetic retinopathy in rat and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptor International/ C.Y. Gong, B. Lu, Q.W. Hu, L.L. Ji // Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol. 6(5). – P. 573–577.

References

1. Vojtenkov, V. B., & Michaleva, I.I. (2011) Delta Sleep-inducing peptide: conclusions and perspectives. LAP Lambert Academic Publishing.–Saarbrucken. [Germany].



2. Trishmann, M., Bitti, S., Nolan, D.M. et al. (2009) Zmienenie opticheskoy plotnosti makulyarnykh pigmentov i plazmennyykh koncentracij sostavlyayuschikh ikh karotinoidov posle primeniya pischevykh dobavok, sodержaschikh lyutein i zeaksantin: issledovanie LUNA [The change in optical density of macular pigment and plasma concentrations of the constituent carotenoids after using supplements containing lutein and zeaxanthin: LUNA study]. *Oftal'mologiya v Belarusi*, 2 (02), 30–49. [in Belarus].
3. Alekseev, I. B., Kochergin, S.A., Vorob'eva, I.V., & Mikhaleva, L.G. (2013) K voprosu o roli oksiditel'nogo stressa v patogeneze diabeticheskoy retinopatii pri sakharnom diabete vtorogo tipa [On the question of oxidative stress role in the pathogenesis of diabetic retinopathy in diabetics with second type of diabetes]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*, 4, 99–102. [in Russian].
4. Kresyun, N. V. (2014) Nejrodegenerativnye izmeneniya setchatoj obolochki glaz kryso streptozotocinovyim diabedom v razlichnykh usloviyakh eksperimental'nogo lecheniya [Neurodegenerative changes of the retina in rats with streptozotocin diabetes under different conditions of experimental treatment]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4, 21–25. [in Ukrainian].
5. Kresyun, N. V. (2014) Declarative Patent of Ukraine №91251 dated 25.06.2014. The system on the diagnostics of the eye retina state after Kresyun N.V. [in Ukrainian].
6. Sergienko, A.M., Dzyuba, N.O., & Pekarik, O.S (2014) Vplyv nyzkoenerhetychnoi svitlovoi terapii na optychnu shchilnist makuliarnoho pigmentu i hostrotu zoru u khvorykh iz sukhoiu formoiu vikovoi makuliarnoi deheneratsii [The influence of low energy light therapy on the optical density of macular pigment and acuteness of vision in patients with sick form of aging macular degeneration]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1 (99), I/II, 118–120. [in Ukrainian].
7. Kaya, S., Weigert, G., Pempet, B., Sacu, S., Werkmeister, R., Dragostinoff, N. et al. (2012) Comparison of macular pigment in patients with Age-Related Macular Degeneration and healthy control subjects – a study using spectral fundus reflectance. *Acta-Ophthalmol.*, 90(5), 399–403. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02423.x.
8. (1991) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airline house classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*, 98, 786–806.
9. Howells, O., Eperjesi, F., & Bartlett, H. (2013) Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54(4), 2-2719. doi: 10.1167/iovs.12-10957.
10. Sujak, A., Gabrielska, J., Grudziński, W., Borc, R., Mazurek, P., Gruszecki, W., et al. (1999) Lutein and zeaxanthin as protectors of lipid membranes against oxidative damage: the structural aspects. *Arch. Biochem. Biophys.*, 371(2), 301–307.
11. Nunes, S., Pires, I., Rosa, A., Duarte, L., Bernardes, R., & Cunha-Vaz, J., et al. (2009). Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. *Ophthalmologica*, 223, 292–297. doi: 10.1159/000213639.
12. Gong, C.Y., Lu, B., Hu, Q.W., Ji, L.L. (2013) Streptozotocin induced diabetic retinopathy in rat and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptor International. *Journal of Ophthalmology*, 6(5), 573–577. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.03.

Відомості про автора:

Кресюн Н. В., к. мед. н., доцент каф. офтальмології, Одеський національний медичний університет, E-mail: godlevsky@odmu.edu.ua.

Поступила в редакцію 26.09.2014 г.