

Взаимосвязь нарушений гормонов жировой ткани и интерлейкинов у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией

Б. А. Шелест

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель работы – повышение эффективности диагностики артериальной гипертензии (АГ) с коморбидной патологией (сахарный диабет (СД) и ожирение) путём изучения гормонов жировой ткани (лептин и адипонектин) и маркеров воспаления интерлейкинов 6 и 10.

Материалы и методы. Обследовано 195 больных АГ, которые были разделены на 2 группы. Первую составили 96 пациентов с АГ I стадии, куда вошли больные с изолированной АГ – 21, с АГ и СД – 27, с АГ и ожирением – 25 и с АГ, СД и ожирением – 23 больных. Во вторую группу вошли 99 пациентов с диагностированной АГ II стадии, которые были разделены на 4 подгруппы: 1 составили 23 пациента с изолированной АГ, 2 – 24 больных АГ с СД, 3 – 27 пациентов с ожирением и 4 – 25 больных АГ с СД и ожирением. В исследование были включены также 20 человек без признаков АГ, СД и ожирения в качестве контрольной группы. Исследуемые показатели определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Исследованием установлено, что у больных АГ при изолированном течении и в сочетании с СД повышен уровень лептина и снижен уровень адипонектина, и только при сочетании с ожирением и при коморбидной патологии с ожирением и СД они достигали достоверности. Уровни интерлейкинов 6 и 10 у больных изолированной АГ и при сочетании с СД повышены в сравнении с контрольной группой и только при сочетании с ожирением и в коморбидности с СД и ожирением такое повышение было достоверным. Достоверных отличий исследуемых показателей между стадиями артериальной гипертензии не установлено.

Выводы. Изучение лептина и адипонектина, а также маркеров воспаления интерлейкинов 6 и 10 способствует улучшению диагностики артериальной гипертензии с коморбидной патологией (сахарным диабетом и ожирением).

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, интерлейкины, адипонектин.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 135–138

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95560

E-mail: shelestb@ua.fm

Взаємозв'язок порушень гормонів жирової тканини та інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідною патологією

Б. О. Шелест

Мета роботи – підвищення ефективності діагностики артеріальної гіпертензії (АГ) із коморбідною патологією (цукровий діабет (ЦД) та ожиріння) шляхом вивчення гормонів жирової тканини (лептину та адипонектину) та маркерів запалення інтерлейкінів 6 і 10.

Матеріали та методи. Обстежили 195 хворих на АГ, яких поділили на 2 групи. Першу становили 96 пацієнтів з АГ I стадії, до неї ввійшли хворі з ізольованою АГ – 21, з АГ і ЦД – 27, з АГ та ожирінням – 25 і з АГ, ЦД та ожирінням – 23 хворі. У другу групу ввійшли 99 пацієнтів із діагностованою АГ II стадії, які були поділені на 4 підгрупи: 1 підгрупу становили 23 пацієнти з ізольованою АГ, 2 – 24 хворі на АГ із ЦД, 3 – 27 пацієнтів з ожирінням і 4 – 25 хворих на АГ із ЦД та ожирінням. До контрольної групи включили 20 осіб без ознак АГ, ЦД та ожиріння. Досліджувані показники визначали імуноферментним методом.

Результати. Встановлено, що у хворих на АГ при ізольованому перебігу та в поєднанні з ЦД був підвищений рівень лептину та знижений рівень адипонектину, й тільки при поєднанні з ожирінням і при коморбідній патології з ожирінням і ЦД вони досягали вірогідності. Рівні інтерлейкінів 6 і 10 у хворих на ізольовану АГ і при поєднанні з ЦД були підвищені порівняно з контрольною групою, тільки при поєднанні з ожирінням і в коморбідності з ЦД та ожирінням таке підвищення було вірогідним. Вірогідних відмінностей досліджуваних показників між стадіями артеріальної гіпертензії не встановлено.

Висновки. Вивчення лептину та адипонектину, а також маркерів запалення інтерлейкінів 6 і 10 сприяє поліпшенню діагностики артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією (цукровий діабет та ожиріння).

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, інтерлейкіни, адипонектин.

Запорожський медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 135–138

Relationship between disorders of adipose tissue hormones and interleukins in patients with hypertension and comorbid pathology

B. O. Shelest

The purpose of research – was to improve the efficiency of diagnostics of arterial hypertension (AH) with comorbid disorders (diabetes mellitus (DM) and obesity) by studying hormones of adipose tissue (leptin and adiponectin) and the inflammatory markers – interleukin 6 and 10.

Material and methods. The study involved 195 hypertensive patients, who were divided into 2 groups. 1st group consisted of 96 patients with stage I hypertension, which included patients with isolated AH – 21 patients with hypertension and diabetes – 27 patients with hypertension and obesity, and 25 patients with hypertension, diabetes and obesity of 23 patients. 99 patients, who had been diagnosed with hypertension stage II, were included into the II-nd group. The 2nd group was divided into 4 subgroups: the 1st subgroup consisted of 23 patients with isolated AH, 2nd – 24 hypertensive patients with diabetes, 3rd – 27 patients with obesity and 4th – 25 hypertensive patients with diabetes and obesity. The study also included 20 people with no signs of hypertension, diabetes and obesity as a control group. The test parameters were determined by ELISA.

Key words:

hypertension, obesity, diabetes mellitus, interleukins, adiponectin.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 135–138

Results. It was founded that leptin level were increased and adiponectin level was decreased in hypertensive patients with or without combination with diabetes, and only when combined both with obesity and diabetes, patients have achieved credibility. Interleukin 6 and 10 levels were increased in patients with isolated hypertension and in conjunction with DM in comparison with the control group. This increase was significant only in combination with obesity and both with diabetes and obesity. Any significant differences were not established in studied parameters between the stages of hypertension.

Conclusions. Leptin and adiponectin level detection, as well as inflammatory markers – interleukin 6 and 10, help to improve diagnosis of hypertension with comorbid pathologies (diabetes and obesity).

Формирование ожирения сопровождается нарушением белково-липидного обмена [1]. При ожирении усиливается развитие гиперлипидемии, кетогенеза, развивается метаболический ацидоз, что способствует риску развития раннего атеросклероза и патологии сердечно-сосудистой системы.

Наибольшие изменения происходят в жировой ткани, которая обладает ауто-, эндо- и паракринными функциями. Она является важным эндокринным органом и вырабатывает гормоноподобные вещества, адипокины и различные медиаторы. Одним из гормонов, которому на сегодня уделяется много внимания, является лептин (leptos – тонкий), открытый в 1994 году. Связываясь с рецепторами гипоталамуса, лимбической системой, лептин угнетает аппетит и, соответственно, ведёт к уменьшению потребления пищи (он информирует центральную нервную систему о состоянии энергетического статуса) [2]. Этот гормон повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину и ограничивает накопление жира (тесно коррелирует с массой жировой ткани – повышение секреции лептина способствует повышению массы тела). Этим он влияет на развитие атеросклероза, фактором риска которого является ожирение [3].

Изучение физиологии и патофизиологии лептина расширяет наши знания о механизмах, регулирующих массу тела и обмен энергии, нейроэндокринную функцию. Понимание этих механизмов будет способствовать новым подходам к лечению и профилактике ожирения, так как предыдущие многолетние исследования не дали желаемых результатов. Да, они расширили наши знания по механизмам поддержания энергетического гомеостаза и лептина, однако много вопросов остаётся нерешёнными. Это вынуждает пересмотреть методы традиционной диагностики с учётом новых сведений, в частности, о лептине, о значении которого накоплены убедительные данные.

Поскольку ожирение значительно ухудшает прогноз, способствует прогрессированию сосудистых изменений и развитию сахарного диабета, является фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), то определение влияния ожирения и сахарного диабета (СД) на звено патогенеза воспаления у больных артериальной гипертензией имеет большое значение.

Связь между ожирением и артериальной гипертензией рассматривается как причинно-следственные отношения через потенциальную двустороннюю взаимосвязь между повышенным артериальным давлением (АД) и ожирением [4].

О роли воспаления в этих процессах свидетельствует повышение иммунокомпетентных клеток, факторов роста и хемоадгезивных молекул, медиаторов воспаления и особенно интерлейкинов (ИЛ) [4]. Последние представляют собой сигнальные полипептидные молекулы иммунной системы, которые синтезируются клетками

только при наличии патогенного агента в организме. Это способствует развитию иммунной реакции, которая охраняет постоянство внутренней среды организма от всего генетически чужеродного [5].

Цель работы

Повышение эффективности диагностики у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией на основе углублённого изучения нарушений гормонов жировой ткани и интерлейкинов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 195 больных АГ, которые были разделены на 2 группы. Первую составили 96 пациентов с АГ I стадии, куда вошли больные с изолированной АГ – 21, с АГ и СД – 27, с АГ и ожирением – 25 и с АГ, СД и ожирением – 23 больных. Во вторую группу (сравнения) вошли 99 пациентов с диагностированной АГ II стадии, которые были разделены на 4 подгруппы: 1 составили 23 пациента с изолированной АГ, 2 – 24 больных АГ с СД, 3 – 27 пациентов с ожирением и 4 – 25 больных АГ с СД и ожирением. Средний возраст обследованных – $62,7 \pm 6,4$ года (от 45 до 74 лет). Средние значения систолического артериального давления (САД) у обследованных больных составляли ($166,2 \pm 5,6$ мм рт. ст.), а среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) – $97,3 \pm 2,6$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) равнялась $86,7 \pm 2,4$ удара в 1 мин. Хроническая сердечная недостаточность была не выше IIА степени. Контрольную группу составили 20 человек без АГ, СД и ожирения (средний возраст – $52,4 \pm 5,4$ года, от 40 до 59 лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии.

Критерием включения больных в исследование – наличие у них клинических признаков АГ, подтверждённых данными дополнительных методов обследования. Клинический диагноз устанавливали на основании жалоб больного, анамнеза заболевания, данных объективного обследования. Диагноз верифицировали с использованием лабораторно-инструментальных методов согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2012–2013). Из инструментальных методов применяли электрокардиографию в 12 стандартных отведениях в положении лёжа после 5 минут отдыха; трансторакальную эхокардиографию (аппарат «Philips HD11XE», США, по общепризнанной методике эхо-импульсным методом с частотой ультразвука 7,5 МГц).

Для исследования сывороточных концентраций интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) использовали иммуноферментные наборы («Протеиновый контур», СПб, РФ) для количественного определения интерлейкинов, пользуясь инструкцией производителя. Уровень лептина в сыво-

ротке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «Leptin (Sandwich) ELISA» (DRG Instruments GmbH, ФРГ). Определение уровня адипонектина проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы Assay Max Human Adiponectin ELISA Kit производства фирмы «ASSAYPRO» (США) на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия).

Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунными и ревматологическими заболеваниями, больные АГ с уровнем ФВ < 50 %, анемией, почечной недостаточностью, эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предыдущих 3 месяцев, нарушениями ритма и проводимости, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Массу тела оценивали по индексу массы тела (ИМТ), рекомендуемому ВОЗ. Оптимальным считался ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м². Критерием избыточной массы был ИМТ 25–29,9 кг/м² и ожирения – более 30,0 кг/м². Антропометрический показатель у больных – индекс массы тела – равнялся 30,6 ± 1,4 кг/м², что свидетельствует о первой стадии ожирения. Кроме массы тела и роста в расчёт брались соотношение объёма талии к объёму бёдер, устанавливали тип распределения жировой клетчатки: висцеральный тип считался у женщин при ОТ/ОБ > 0,85; у мужчин – ОТ/ОБ > 1,0.

Работа проведена в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, директивы Совета Европейского экономического сообщества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.1986), устава Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GCP (1992), согласно требованиям и нормам ИПН GCP (2002), типовым положениям по вопросам этики МЗ Украины № 66 от 13.02.2006. Все пациенты выразили информированное согласие на участие в исследовании и были полностью осведомлены о методах и объёме исследования.

Поскольку распределение количественных показателей во всех сравниваемых группах было приближено к нормальному, нами применены параметрические методы. Критической величиной уровня значимости α выбрана 0,05. Во время выборочного анализа качественные и количественные показатели оценивали с помощью абсолютных и относительных (в процентах)

частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показателей вычисляли приведением среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (m), результаты представляли в виде выражения: $M \pm m$. Статистическую гипотезу об отсутствии различий между двумя сравнимыми группами проверяли с использованием подходящего варианта критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). Математические расчёты проводились в Statsoft Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение

В проведённом исследовании у больных артериальной гипертензией I и II стадий уровень провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 1) оказался достоверно выше ($p > 0,1$), чем в контрольной группе. Такое повышение наблюдалось и при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом. В группе больных при сочетании АГ с ожирением и в сочетании АГ с ожирением и сахарным диабетом повышение ИЛ-6 и ИЛ-10 было достоверным ($p < 0,05$). Это свидетельствует о наличии субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. При сочетании с сахарным диабетом также есть повышение ИЛ-6 и ИЛ-10, не достигающее порога статистической достоверности. Очевидно, такой процесс можно рассматривать как следствие ожирения, сопровождающегося действием промежуточных токсических веществ, продуктов метаболизма жирных кислот и пролиферацией клеток макрофагального типа в жировой ткани [5,6].

У больных сахарным диабетом при его сочетании с артериальной гипертензией уровень глюкозы был существенно повышен во всех группах ($p < 0,05$).

В группе больных изолированной артериальной гипертензией уровень лептина у больных обеих стадий АГ был заметно выше контрольной группы, но не достигал порога достоверности (табл. 1). При сочетании АГ с сахарным диабетом при обеих стадиях лептин также повышался, и только при сочетании АГ с ожирением и в группе коморбидной патологии с ожирением и сахарным диабетом такое повышение было достоверным ($p < 0,05$).

Анализ исследования адипонектина показал тенденцию к снижению его концентрации у больных изолированной артериальной гипертензией и в группе при сочетании её с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой ($p > 0,1$). При сочетанном течении артериальной гипертензии с ожирением и в группе с коморбидной патологией АГ с ожирением и сахарным диабетом было отчётливое снижение адипонектина в

Таблица 1. Гормоны жировой ткани и интерлейкины у больных АГ с коморбидной патологией ($M \pm m$)

Группы больных, показатели	Контрольная группа, n=20	АГ	АГ+СД	АГ+ожирение	АГ+СД+ожирение
АГ I ст. Лептин нг/мл	5,58 ± 0,27	6,12 ± 0,31	6,15 ± 0,33	6,36 ± 0,41*	6,43 ± 0,42*
Адипонектин нг/мл	11,96 ± 0,86	10,47 ± 0,84	10,31 ± 0,56	9,87 ± 0,49*	9,23 ± 0,36*
ИЛ-6 пг/мл	7,86 ± 0,28	8,14 ± 0,32	8,26 ± 0,34	8,48 ± 0,32*	8,63 ± 0,54*
ИЛ-10 пг/мл	10,47 ± 0,52	11,41 ± 0,44	11,45 ± 0,47	11,61 ± 0,53*	11,78 ± 0,61*
АГ II ст. Лептин нг/мл	5,58 ± 0,27	6,42 ± 0,43	6,54 ± 0,49	6,68 ± 0,53	6,73 ± 0,57*
Адипонектин нг/мл	11,96 ± 0,86	10,38 ± 0,57	10,27 ± 0,43	9,76 ± 0,51	9,18 ± 0,39
ИЛ-6 пг/мл	7,86 ± 0,28	8,18 ± 0,31	8,23 ± 0,39	8,42 ± 0,46	8,74 ± 0,61
ИЛ-10 пг/мл	10,47 ± 0,52	11,43 ± 0,38	11,39 ± 0,51	11,57 ± 0,48*	11,84 ± 0,63*

*: $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

сравнении с контролем ($p < 0,05$). Достоверных отличий содержания адипонектина у больных с I и II стадиями АГ не было найдено.

Жировая ткань является сложным гормонально активным органом, который играет важную роль в регуляции гомеостаза всего организма и энергетического баланса в целом [7]. В ней секретируются вещества адипокины, которые приводят к разнообразным метаболическим эффектам. Они влияют на функции и системы организма в мозге, печени, мышцах, эндотелии, иммунной системе [8].

Воспалительные нарушения при АГ можно рассматривать как фактор, определяющий во многом возникновение и течение заболевания, и причину его ухудшения, развитие и прогрессирование АГ. Механизмы воспалительных воздействий могут иметь как иммунологическую, так и гемодинамическую, интоксикационную и генетическую основу.

Механизмы повреждающего действия иммунологических нарушений представляют собой гиперкоагуляцию вследствие нарушения регуляторной функции прокоагулянтов, активацию β -липоцититов и комплемента с образованием иммунных комплексов, а также образование провоспалительных цитокинов [9]. Оценка этих изменений может служить индексом коморбидности и, таким образом, отягощать течение АГ с коморбидной патологией и, возможно, являться дифференциально-диагностическим критерием прогрессирования заболевания.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией при изолированном течении и в сочетании с сахарным диабетом был повышен уровень лептина и снижен уровень адипонектина и только при сочетании с ожирением и при коморбидной патологии с ожирением и сахарным диабетом они достигали достоверности.

2. Уровни интерлейкинов 6 и 10 у больных изолированной артериальной гипертензией и при сочетании с сахарным диабетом были повышены в сравнении с контрольной группой и только при сочетании с ожирением и в коморбидности с сахарным диабетом и ожирением такое повышение было достоверным.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение гормонов жировой ткани и маркеров воспаления будет способствовать улучшению диагностики артериальной гипертензии с коморбидной патологией (сахарным диабетом и ожирением).

Список литературы

- [1] Josefson J. The Impact of Pregnancy Nutrition on Offspring Obesity / J. Josefson // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 111. – №1. – P. 50–52.
- [2] Лептин и метаболический синдром / О.А. Беркович, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева, Е.А. Чубенко // *Российский физиологический журнал*. – 2010. – №10. – Т. 96. – С. 945–965.
- [3] Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н. Титов // *Клиническая медицина*. – 2014. – №4. – С. 20–29.
- [4] Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М.А. Дружиллов, О.Ю. Дружилова, Ю.Е. Бетелева, Т.Ю. Кузнецова // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – №4(120). – С. 111–117.
- [5] Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 408 с.

- [6] 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 α), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men / J. Helmersson-Karlqvist, K. Björklund-Bodegård, A. Larsson, S. Basu // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 5(2). – P. 145–53.
- [7] Соломонова Е. Жировая ткань и адипокины: метаболические эффекты адипокинов при ожирении и сопутствующих ему заболеваниях / Е. Соломонова, А. Вербовой. – Saarbrücken: Lambert acad. publ., 2012. – 115 с.
- [8] Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55. – №1. – С. 38–44.
- [9] Levi M. Inflammation and coagulation / M. Levi, T. van der Poll // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 26–34.

References

- [1] Josefson J. (2011). The Impact of Pregnancy Nutrition on Offspring Obesity. *Pediatrics*, 111, 50–52. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.015.
- [2] Berkovich, O. A., Baranova, E. I., Belyaeva, O. D., & Chubenko, E. A. (2010). Leptin i metabolicheskiy sindrom [Leptin and metabolic syndrome]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*, 10, 945–965. [in Russian].
- [3] Titov, V. N. (2014). Leptin i adiponektin v patogeneze metabolicheskogo sindroma [Leptin and adiponektin in pathogenesis of metabolic syndrome]. *Klinicheskaya medicina*, 4, 20–29. [in Russian].
- [4] Druzhilov, M. A., Druzhilova, O. Yu., Beteleva, Y. E., & Kuznetsova, T. Y. (2015). Ozhirenie kak faktor serdечно-sosudistogo riska: akcent na kachestvo i funktsional'nuyu aktivnost' zhirvoy tkani [Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 4, 111–117. [in Russian]. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
- [5] Kettlinskiy, S. A., & Simbircev, A. S. (2008). Citokiny [Cytokines]. Saint Petersburg: Foliant. [in Russian].
- [6] Helmersson-Karlqvist, J., Björklund-Bodegård, K., Larsson, A., & Basu, S. (2012). 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 α), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 5, 145–53.
- [7] Solomonoval, E., & Verboval, A. (2012). Zhirovaya tkan' i adipokiny [Adipose tissue and adipokines]. Saarbrücken: Lambert acad. publ. [in Russian].
- [8] Schwarz, B. (2009). Zhirovaya tkan' kak e'ndokrinnyy organ [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Problemy e'ndokrinologii*, 55, 38–44. [in Russian].
- [9] Levi, M., & van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Crit. Care Med.*, 38, 26–34.

Сведения об авторе:

Шелест Б. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних и профессиональных болезней, Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины.

Відомості про автора:

Шелест Б. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх і професійних хвороб, Харківський національний медичний університет МОЗ України.

Information about the author:

Shelest B. O., PhD, Assistant Professor of Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University Ministry of Health, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 05.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 19.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 10.02.2017