

УДК 616-08-06:616.411-089:616.37-08-006

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© 2012 г. А.А. Маслов, Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Н.Д. Ушакова, С.А. Малинин

Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт,  
ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,  
rnoi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,  
14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037,  
rnoi@list.ru

В исследовании освещены изменения динамики концентрации провоспалительных цитокинов при различных способах профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита после спленэктомии у онкологических больных. Провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 – являются одними из основных медиаторов острой фазы воспаления, и повышение их продукции может указывать на развитие воспалительного процесса. 44 больных были подвергнуты хирургическому лечению, включающему в качестве основного или дополнительного компонента оперативного вмешательства спленэктомию, и разделены на 2 группы – основная (20 чел.) и контрольная (24 чел.). Учитывая высокий риск развития острого послеоперационного панкреатита, в комплекс лечения была включена экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ) гордоксом (основная группа) и введение гордокса по стандартной методике (контрольная группа). При анализе полученных результатов выявлена благоприятная динамика изменений сыровоточного содержания исследуемых провоспалительных цитокинов за счет более выраженной тенденции к снижению на протяжении послеоперационного периода у пациентов, получавших ЭФТ гордоксом, по сравнению с больными, которым препарат вводили по стандартной методике.

**Ключевые слова:** цитокины, спленэктомия, провоспалительные цитокины, острый послеоперационный панкреатит, профилактика.

The study illustrates changes in dynamics of pro-inflammatory cytokines concentration at various ways of prophylaxis and treatment of acute postoperative pancreatitis after splenectomy in oncologic patients. Pro-inflammatory cytokines – IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 – are among main mediators of acute inflammation phase, and increase of their production may be evidence of inflammatory process development. 44 patients underwent surgical treatment that included splenectomy as the main or complementary component of surgical treatment. The patients were divided into 2 groups – the study group (20 patients) and the control group (24 patients). Taking into account the high risk of acute postoperative pancreatitis development, extracorporeal pharmacotherapy with gordox was included into treatment complex (the study group), against standart method of gordox administration (the control group). Analysis of the results showed favourable dynamics in changes of concentration of pro-inflammatory cytokines under study due to more manifested tendency to decrease during the whole postoperative period in patients receiving extracorporeal pharmacotherapy with gordox, in comparison with patients receiving gordox by standart method.

**Keywords:** cytokines, splenectomy, pro-inflammatory cytokines, acute postoperative pancreatitis, prophylaxis.

Одним из частых осложнений у онкологических больных с абдоминальной патологией является острый послеоперационный панкреатит (ОПП). Частота его встречаемости варьирует от 15,6 до 47 %; летальность при развитии тяжелых форм этого осложнения достигает 50–90 % [1–3].

На данный день установлена мультифакторность в развитии ОПП. По данным разных авторов, основной причиной формирования ОПП является ишемия поджелудочной железы, возникающая после системных или регионарных расстройств кровообращения [4, 5]. В патогенезе ОПП может иметь место и аутоиммунная агрессия после удаления селезенки как иммунокомпетентного органа. Некоторые авторы считают пусковым механизмом ОПП травматизацию поджелудочной железы во время проведения оперативного вмешательства как при удалении селезенки, так и при обширных хирургических вмешательствах на желудке [6].

В настоящее время известно, что цитокины являются молекулами короткодистантных межклеточных взаимодействий. Уровень их продукции возрастает в стимулированной культуре мононуклеарных клеток. В сыворотке крови здоровых лиц их содержание незначительно [7, 8]. ФНО- $\alpha$  колеблется от 0 до 50 пг/мл, ИЛ-1 $\beta$  – от 1,7 до 19, ИЛ-6 – от 1,3 до 6,2, ИЛ-8 – от 2 до 122 пг/мл [9, 10]. Общими главными свойствами

цитокинов, объединяющими их в самостоятельную систему регуляции, являются плейотропизм и взаимозаменяемость биологического действия, индуцибельный характер синтеза, отсутствие антигенной специфичности действия, саморегуляция продукции и образование цитокиновой сети. Цитокины отвечают за эффекторные и регуляторные функции иммунного и воспалительного ответа. Монокины продуцируются в основном макрофагами и опосредуют воспалительный ответ через воздействие на различные типы клеток, включая и сами макрофаги. Лимфокины секретируются главным образом хелперноиндукторной субпопуляцией Т-лимфоцитов и способствуют развитию воспалительного ответа через модулирование функций макрофагов. Взаимодействие противоположных по своим эффектам цитокинов обуславливает перекрестную регуляцию иммунного ответа.

Повышение продукции цитокинов наблюдается при развитии различных патологических процессов: воспалении, травме, опухолевых процессах, аутоиммунных заболеваниях и др. Провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 – являются одними из основных медиаторов острой фазы воспаления, а повышенная их продукция может указывать на развитие воспалительного процесса.

Цель настоящего исследования – оценить метод экстракорпоральной фармакотерапии гордоксом при профилактике и лечении острого послеоперационного панкреатита после спленэктомии у онкологических больных в динамике послеоперационного периода с помощью исследования изменений сывороточного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8).

### Материал и методы исследования

Были отобраны 44 человека, получавших лечение в клинике РНИОИ в период с 2007 по 2010 г. Из них 27 женщин и 17 мужчин в возрасте от 20 до 79 лет. Средний возраст – 56 лет. Все больные были подвергнуты хирургическому лечению, включающему в качестве основного или дополнительного компонента оперативного вмешательства спленэктомию. Из них 24 больному спленэктомию была произведена по поводу лимфопролиферативного заболевания, 20 – в качестве компонента расширенной гастрэктомии при раке желудка.

В РНИОИ был разработан и внедрен в клиническую практику способ профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита. Суть метода заключается в применении экстракорпоральной фармакотерапии гордоксом в дозе 200 тыс. Ед., инкубированным на аутоплазме, обогащенной лейкоцитами, полученной в процессе лейкоцитафереза, при температуре 37 °С в течение 45 мин, проводимой интраоперационно в первые сутки послеоперационного периода.

Соответственно тактике ведения исследуемых больных в периоперационном периоде они были разделены на две группы. В основную группу вошли 20 человек, в комплекс лечения которым была включена экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ) гордоксом. Контрольную группу составили 24 больных, ве-

дение гордокса которым проводили по стандартной методике в/в капельно.

Наряду с общеклиническим обследованием изучали содержание в сыворотке крови различных провоспалительных цитокинов, продуцируемых преимущественно активированными клетками моноцитарно-макрофагального звена: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Исследования проводили иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Цитокин» (Санкт-Петербург) и «Вектор-Бест» (Новосибирск). Уровень данных медиаторов в сыворотке крови изучали до операции, интраоперационно, на 1, 3 и 7-е сут послеоперационного периода. Изменение содержания этих биологически активных веществ рассматривали с позиций активации воспалительной реакции, связанной с развитием ОПП.

### Результаты исследования

Анализ полученных результатов у больных основной группы, в комплексе периоперационного периода которым в целях предупреждения развития острого послеоперационного панкреатита применяли ЭФТ гордоксом, выявил более благоприятную динамику изменений сывороточного содержания исследуемых провоспалительных цитокинов по сравнению с контролем. Кроме этого, случаев развития ОПП у больных в основной группе не наблюдалось, но у пациентов контрольной группы послеоперационный панкреатит диагностирован в 6 случаях (25 %).

Как видно из табл. 1 и 2, отражающих динамику уровней ИЛ-6 соответственно в абсолютных и логарифмических величинах, существенных отличий в изменениях этого показателя у больных как основной, так и контрольной группы не выявлено ( $p > 0,05$ ), что может быть связано с вариабельностью индивидуальных результатов, часто наблюдающейся при определении уровня цитокинов.

Таблица 1

Динамика изменений сывороточной концентрации ИЛ-6 (абсолютные величины) у больных основной и контрольной групп (M $\pm$ m)

Группа больных	Значения показателей на этапах исследования, пг/мл				
	До операции	Интраоперационно	1-е сут	3-и сут	7-е сут
Основная (n=20)	58,1 $\pm$ 35	26,7 $\pm$ 3,32** ***	110,5 $\pm$ 38,7**	63,8 $\pm$ 37,6	78,5 $\pm$ 40
Контрольная (n=24)	48,8 $\pm$ 25,9	85 $\pm$ 24,5	110,4 $\pm$ 22,9	103,8 $\pm$ 23	90,0 $\pm$ 13,8

\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; \*\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями на этапах исследования.

Таблица 2

Динамика изменения сывороточной концентрации ИЛ-6 (логарифмические величины) у больных основной и контрольной групп (M $\pm$ m)

Группа больных	Значения показателей на этапах исследования, lg/мл				
	До операции	Интраоперационно	1-е сут	3-и сут	7-е сут
Основная (n=20)	1,44 $\pm$ 0,169	1,25 $\pm$ 0,124** ***	1,776 $\pm$ 0,143 ***	1,53 $\pm$ 0,14	1,34 $\pm$ 0,229
Контрольная (n=24)	1,24 $\pm$ 0,14	1,635 $\pm$ 0,13*	1,84 $\pm$ 0,0945*	1,72 $\pm$ 0,075*	1,53 $\pm$ 0,16

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными показателями; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; \*\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями на этапах исследования.

Следует отметить, что при определении концентрации ИЛ-6 интраоперационно, после завершения травматичного в отношении поджелудочной железы этапа хирургического лечения и введения гордокса, у больных основной группы регистрировали более низкие значения уровня ИЛ-6 по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Анализ изменений логарифмических значений сывороточной концентрации ИЛ-6 в группах исследования также продемонстрировал ряд существенных различий в динамике этих показателей в группах исследования (табл. 2).

У больных контрольной группы отмечено повышение сывороточного уровня содержания в крови ИЛ-6, начинающееся в интраоперационном периоде и продолжающееся на 1 и 3-и сут после операции ( $p < 0,05$ ) с последующим возвращением к исходным значениям этого показателя только к 7-м сут послеоперационного периода. У больных основной группы каких-либо значимых изменений сывороточного содержания ИЛ-6 в динамике исследования не выявлено. При сопоставлении уровней ИЛ-6 у больных основной и контрольной групп также выявлено более низкое содержание ИЛ-6 при интраоперационном исследовании по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Учитывая отмеченную выше индивидуальную вариабельность сывороточного содержания ИЛ-6, нами была проанализирована не только динамика среднего уровня этого показателя по группам, но и ее направленность у различных больных внутри каждой группы. Результаты представлены на рис. 1.

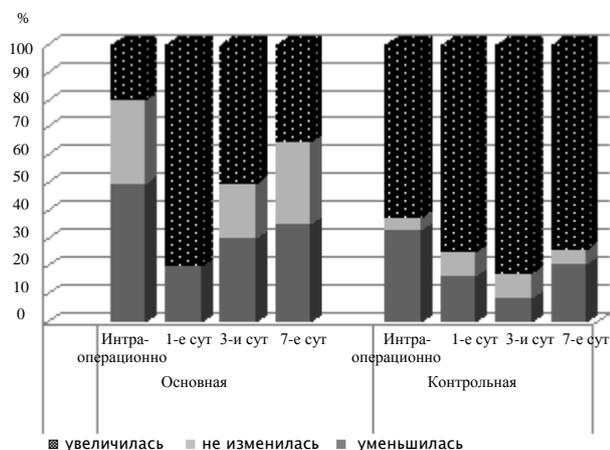


Рис. 1. Направленность изменения сывороточной концентрации ИЛ-6

При рассмотрении такой характеристики ИЛ-6 было отмечено, что интраоперационно показатели ИЛ-6 повышались у 21,0 % больных основной и у 57,7 % больных контрольной группы. Снижение же значений этого показателя на данном этапе исследования наблюдали у 50 % больных основной и только у 31 % больных контрольной группы. На 1-е сут после операции направленность изменения уровня ИЛ-6 выглядела сходным образом у больных обеих групп и выражалась в повышении уровня ИЛ-6 у 79 % больных основной и 72 % – контрольной группы. На 3-и сут характер изменений менялся.

Как следует из рис. 1, в основной группе отмечено повышение уровня ИЛ-6 по сравнению с исходным в 50 % наблюдений, а в контрольной группе – в 79 %. Описанная тенденция продолжалась и к 7-м сут послеоперационного периода. На данном этапе исследования у 33 % больных основной группы уровень ИЛ-6 превышал исходный, у такого же количества больных он достигал значений ниже исходного, тогда как в контрольной группе он остался повышенным у 73,7 %, а снижался только у 21 % больных.

Те же причины (индивидуальный разброс значений) побудили нас разбить группы на подгруппы с высоким, средним и низким исходным значением сывороточного содержания ИЛ-6. Результаты представлены в табл. 3.

Как следует из таблицы, до операции в основной и в контрольной группах наблюдалось сходное число больных с показателями ИЛ-6, превышающими 100 пг/мл и находящимися в области 50–100 пг/мл. Значения ИЛ-6 от 10 до 50 пг/мл чаще встречались у больных основной группы (58 %), чем контрольной (35 %), тогда как низкие значения (ниже 10 пг/мл) преобладали у больных контрольной группы (39 против 14 % в основной). Это может свидетельствовать об исходно более выраженном воспалительном компоненте у больных основной группы, в нозологии которой преобладали лимфопролиферативные заболевания (80 %). При интраоперационном исследовании уровня ИЛ-6 установлено, что ни у одного из больных основной группы уровень ИЛ-6 не превышал 100 пг/мл, а среди больных контрольной группы такие значения встречались в 19,2 % случаях. Значения 50–100 пг/мл наблюдались у 7 % больных основной группы и у 27 % – контрольной. Уровни ИЛ-6 в пределах 10–50 пг/мл регистрировали у 72 % больных основной группы и у 50,7 % – контрольной, а содержание этого цитокина ниже 10 пг/мл наблюдали у 21 % в основной группе и только у 3,9 % больных в контрольной.

Таблица 3

### Сывороточная концентрация ИЛ-6 у больных основной и контрольной групп

Этап исследования	Диапазон концентраций в группах исследования, пг/мл															
	>100				50–100				10–50				<10			
	Основная		Контроль		Основная		Контроль		Основная		Контроль		Основная		Контроль	
	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%
До операции	1	7	2	7,8	2	14	3	11,7	8	58	9	35	2	14	10	39
Интраоперационно	0	0	5	19,2	1	7	7	27,3	10	72	13	50,7	3	21	1	3,9
1-е сут	5	36	10	38,4	3	21	5	19,5	4	29	9	35	2	14	1	3,9
3-и сут	1	7	7	26,9	0	0	6	23,4	11	79	10	39	1	7	1	3,9
7-е сут	2	14	5	26,3	0	0	4	21	7	50	5	26,3	3	33	5	26,3

На 1-е сут после операции данные по высоким значениям уровня ИЛ-6 у больных обеих групп сравнялись, однако, содержание ИЛ-6 ниже 10 пг/мл определялось у 14 % больных основной группы и только у 3,9 % – контрольной.

На 3-и сут после операции уровни ИЛ-6 у 79 % больных основной группы составляли от 10 до 50 пг/мл, и только у 7 % наблюдались показатели, превышающие 100 пг/мл. В контрольной группе, напротив, эта цифра составляла 26,9 %. Кроме того, уровни от 50 до 100 пг/мл составляли 23,4 %, а число больных с содержанием ИЛ-6 от 10 до 50 пг/мл было в 2 раза меньше, чем в основной группе, и составляло 39 %.

На 7-е сут после операции в контрольной группе отмечалось равномерное распределение процента больных (21–26,3 %) с различным уровнем ИЛ-6. В основной группе уровень ИЛ-6 превышал 100 пг/мл в 14 % случаев, находился в пределах от 10 до 50 пг/мл в 50 % наблюдений и был ниже 10 пг/мл у 36 % больных.

Таким образом, анализ динамики уровней сывороточного ИЛ-6 показывает, что она более благоприятна, т.е. характеризуется более выраженной тенденцией к снижению на протяжении послеоперационного периода, у пациентов основной группы, получавших ЭФТ гордоксом, по сравнению с контрольной группой, в которой препарат больным вводили по стандартной методике в/в капельно.

Изучение динамики уровня абсолютных величин ИЛ-8 в сыворотке крови больных основной и контрольной групп показало, что значительных изменений этого параметра на этапах исследования как в основной, так и в контрольной группе не отмечено (табл. 4). Вместе с тем при проведении межгруппового сравнения у больных основной группы наблюдали более низкую концентрацию ИЛ-8 в интраоперационном периоде и на 7-е сут послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой исследования ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

**Динамика изменений сывороточной концентрации ИЛ-8 (абсолютные величины) у больных основной и контрольной групп (M±m)**

Группа больных	Значения показателей на этапах исследования, пг/мл				
	До операции	Интраоперационно	1-е сут	3-и сут	7-е сут
Основная (n=20)	114,5±46,8	26,49±14,77** ***	149,4±32,46** ***	188±52,2 ***	78,8±39,3
Контрольная (n=24)	125,7±24,35	120±32	68±22***	201,5±23***	152,2±29,2***

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными показателями; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; \*\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями на этапах исследования.

Более выраженные различия между содержанием в сыворотке крови ИЛ-8 у больных основной и контрольной групп также обнаружены и при их оценке в lg/мл (табл. 5). Диагностировано более низкое содержание ИЛ-8 у больных основной группы при интра-

операционном исследовании и на 7-е сут после операции ( $p < 0,05$ ). Однако, учитывая, что до операции этот показатель в основной группе также был ниже контроля, полученные результаты межгрупповых отличий не могут быть показательны.

Таблица 5

**Динамика изменения сывороточной концентрации ИЛ-8 (логарифмические величины) у больных основной и контрольной групп (M±m)**

Группа больных	Значения показателей на этапах исследования (lg/мл)				
	До операции	Интраоперационно	1-е сут	3-и сут	7-е сут
Основная (n=20)	1,08±0,2**	0,99±0,18** ***	1,495±0,17 ***	1,62±0,188* ***	1,196±0,18**
Контрольная (n=24)	1,6±0,115	1,43±0,136 ***	1,5±0,114	1,84±0,148***	1,78±0,148

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными показателями; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; \*\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями на этапах исследования.

На рис. 2 представлена направленность изменений уровня сывороточного ИЛ-8 у больных обеих групп.

Как видно из рисунка, в ранние сроки исследования (интраоперационно и на 1-е сут) в основной группе, в отличие от контрольной, преобладали больные, демонстрирующие снижение уровня ИЛ-8.

Из табл. 6 видно, что при интраоперационном исследовании в основной группе процент больных с высоким сывороточным содержанием ИЛ-8 (50–100 и выше 100 пг/мл) ниже, чем в контрольной. На 1 и 3-и сут после операции, напротив, в основной группе выявлено повышение числа больных с высокими показателями сывороточного ИЛ-8, превышающими контроль в 1,5–2 раза.

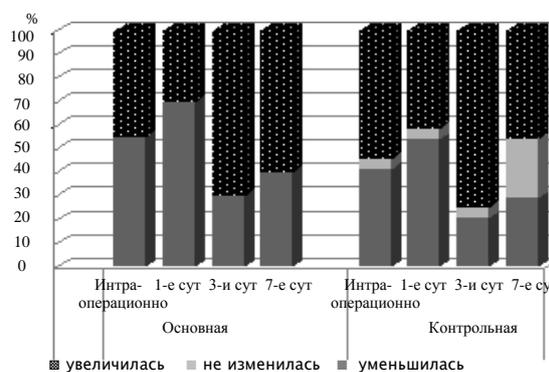


Рис. 2. Направленность изменений сывороточной концентрации ИЛ-8

На 7-е сут число больных с высоким уровнем ИЛ-8 в основной группе снова снижалось. Следует отметить, что в основной группе процент больных с низким

уровнем ИЛ-8 во все сроки исследования был выше, чем в контрольной группе (табл. 6).

Таблица 6

### Сывороточная концентрация ИЛ-8 у больных основной и контрольной групп

Этап исследования	Диапазон концентраций в группах исследования, пг/мл															
	>100				50–100				10–50				<10			
	Основная		Контроль		Основная		Контроль		Основная		Контроль		Основная		Контроль	
	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%	Абс. величина	%
До операции	4	28	8	32	0	0	1	4	1	7	6	24	9	63	6	24
Интраоперационно	1	7	7	28	0	0	2	8	5	35	8	32	8	56	7	28
1-е сут	5	35	5	20	0	0	4	16	4	28	12	48	5	35	4	16
3-и сут	6	42	5	21	0	0	2	8,3	2	14	7	29	6	42	3	12,6
7-е сут	2	14	7	37	1	7	2	10,5	4	28	7	37	6	42	3	16

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что изменения сывороточного содержания ИЛ-8 у больных основной группы на этапах исследования более благоприятны по сравнению с результатами, полученными у больных контрольной группы, хотя различия между группами менее демонстративны, чем изменения концентрации ИЛ-6.

При изучении динамики сывороточной концентрации в крови больных ФНО- $\alpha$ , а также ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  как в основной, так и в контрольной группе, а также при межгрупповом сравнительной анализе, проводимом на разных этапах исследования, каких-либо объективных закономерностей их изменений выявлено не было. Это может быть связано с индивидуальной вариабельностью изменений этих показателей, более высокой резистентностью их продукции к хирургической травме и изменениям гомеостаза при проведении анестезиологического пособия по сравнению с другими изучаемыми в настоящем исследовании цитокинами.

Из вышеизложенного следует, что изменение сывороточного содержания провоспалительных цитокинов у больных основной и контрольной групп происходит неодинаково. Как динамика на протяжении всего периоперационного периода, так и различия между группами лучше выражены при оценке уровней ИЛ-6 и ИЛ-8.

Динамика изменений этих медиаторов воспаления может свидетельствовать о более значимой эффективности ЭФТ гордоксом в сравнении со стандартной методикой его применения в отношении профилактики и лечения ОПП у онкологических больных после

произведенного хирургического вмешательства, включающего в себя спленэктомию.

### Литература

1. Острый панкреатит и травмы поджелудочной: руководство для врачей / Р.В. Вашетко [и др.] СПб., 2000. 320 с.
2. Гостищев В.К., Заитов С.В. Послеоперационный панкреатит (обзор литературы) // Хирургия. 1983. № 9. С. 134–139.
3. Cooper M.I., Williamson C.N. Splenectomy: indications, hazards and alternatives // Brit. J. Surg. 1984. Vol. 71, № 3. P. 173–180.
4. Ischemic necrotizing pancreatitis. Two case reports and review of the literature / G.H. Sakorafas [et al.] // Int. J. Pancreatol. 1998. Vol. 24, № 2. P. 117–121.
5. Abdominal complications following cardiac surgery / G.G. Tsiotos [et al.] // Am. J. Surg. 1994. Vol. 167, № 6. P. 553–557.
6. Бойко Ю.Г., Прокопчик Н.И. Послеоперационный панкреатит. Минск, 1992. 91 с.
7. Рябова Л. В., Зурочка А.В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания // Мед. иммунология. 2007. Т. 9, № 4–5. С. 493–497.
8. Постспленэктомический панкреатит / В.В. Уткин [и др.] // Вестн. хирургии. 1988. Т. 141, № 7. С. 102–105.
9. Цитокины и патогистологическая картина злокачественных новообразований при раке желудочно-кишечного тракта / А.И. Аутеншлюс [и др.] // Медицинская иммунология. 2009 Т. 11, № 1. С. 29–34.
10. Изучение цитокинового статуса больных реактивным артритом / Т. В. Гапонова [и др.] // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2–3. С. 167–172.
11. Иммуномодулирующее действие миелопида при его включении в комплексную терапию пациентов с проникающим ранением глаза / Т.В. Гаврилова [и др.] // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2–3. С. 239–244.