

Оценка уровня кишечного белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови у детей в условиях гипоксии

О.В.Костина[✉], Е.А.Галова, Э.Н.Федулова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

[✉]Верхне-Волжская наб., 18, г. Нижний Новгород, Россия, 603155. olkosta@rambler.ru

Резюме

Гипоксия является патогенетической основой множества патологических процессов, способствующих дисфункции органов при заболеваниях самой различной этиологии. Недостаточность снабжения кислородом тканей может иметь критическое значение в развитии кишечного воспаления и приводить к повреждению интестинального барьера. В настоящее время кишечный белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) рассматривается как один из чувствительных и специфичных маркеров повреждения кишечника. *Цель исследования* – провести сравнительный анализ содержания кишечного белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови у детей при острой (ожоговая болезнь) и хронической гипоксии (воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона и неспецифический язвенный колит).

Материалы и методы. Обследовано 28 детей с воспалительными заболеваниями кишечника и 24 ребенка в острый период ожоговой болезни. Всем пациентам выполнялось определение в сыворотке крови уровня лактата и кишечного белка, связывающего жирные кислоты.

Результаты исследований. Проведенные исследования выявили повреждение интестинального барьера, оцениваемое по уровню кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в условиях гипоксии как острой (ожоговая болезнь), так и хронической (воспалительные заболевания кишечника). При воспалительных заболеваниях кишечника повышение исследуемого белка было более выраженным, чем в острый период ожоговой болезни, причем у детей, страдающих болезнью Крона, его содержание было максимальным. У обожженных детей обнаружена корреляция содержания в крови кишечного белка, связывающего жирные кислоты, с тяжестью ожогового поражения и уровнем лактата, тогда как при воспалительных заболеваниях кишечника подобной зависимости не было выявлено. Уровень лактата в сыворотке крови существенно отличался от показателей здоровых детей только у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Заключение. Определение кишечного белка, связывающего жирные кислоты, является перспективным методом диагностики повреждения кишечного барьера, позволяющим неинвазивно выявлять глубину поражения интестинальной зоны.

Ключевые слова: кишечный белок, связывающий жирные кислоты; острая гипоксия; хроническая гипоксия; воспалительные заболевания кишечника; ожоговая болезнь; дети.

Для цитирования: Костина О.В., Галова Е.А., Федулова Э.Н. Оценка уровня кишечного белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови у детей в условиях гипоксии. Трудный пациент. 2021; 19 (1): 44–47. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-44-47

Assessment of Blood Serum Levels of Intestinal Fatty Acid-Binding Protein in Children under Hypoxic Conditions

Olga V. Kostina[✉], Elena A. Galova, Elvira N. Fedulova

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

[✉]18 Verkhne-Volzhskaya emb. Nizhniy Novgorod, 603155 Russia. olkosta@rambler.ru

Abstract

Hypoxia is the pathogenetic basis of many pathological processes that contribute to organ dysfunction in diseases of various etiologies. Insufficient oxygen supply to tissues can be critical in the development of intestinal inflammation and lead to damage of the intestinal barrier. Currently the intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) is considered as one of the sensitive and specific markers of intestinal barrier damage.

The aim of the study is to conduct a comparative analysis of I-FABP content in the blood serum of children with acute (burn disease) and chronic hypoxia (inflammatory bowel diseases).

Materials and methods. 24 children with burn disease and 28 children with inflammatory bowel diseases were examined. I-FABP and lactate were measured in the blood serum of all patients.

Results. The conducted studies revealed damage to the intestinal barrier, estimated by the level of I-FABP under hypoxic conditions – both acute (burn disease) and chronic (inflammatory bowel disease). The increase of I-FABP was more pronounced in inflammatory bowel diseases than in the acute period of burn disease; the maximum content was observed in children with Crohn's disease. A correlation was found in children with burns between the content of I-FABP and the severity of the burn injury and the lactate level, while in inflammatory bowel diseases no such relationship was found. Only in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis did the serum lactate level differ significantly from those of healthy children.

Conclusion. Determination of intestinal fatty acid-binding protein is a promising method for diagnosing intestinal barrier damage, allowing non-invasive detection of the depth of intestinal zone damage.

Keywords: intestinal fatty acid-binding protein; acute hypoxia; chronic hypoxia; inflammatory bowel disease; burn disease; children.

For citation: Kostina O.V., Galova E.A., Fedulova E.N. Assessment of the blood serum levels of intestinal fatty acid-binding protein in children under hypoxic conditions. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (1): 44–47. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-44-47

Недостаточность снабжения кислородом тканей организма является патогенетической основой множества патологических процессов. Будучи универсальным неспецифическим процессом, гипоксия может привести к целому спектру метаболических нарушений и дисфункции органов при заболеваниях самой различной этиологии [1].

Среди патологий, сопровождающихся развитием хронической гипоксии, большое внимание уделяется воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и неспецифический язвенный колит [2]. При хронических воспалительных состояниях повышенная потребность в кислороде резидентными и инфильтрирующими иммунными клетками кишечника в сочетании с сосудистой дисфункцией приводит к заметному снижению концентрации кислорода в слизистой оболочке [3, 4]. В свою очередь, хроническая гипоксия способствует длительности провоспалительной реакции, нарушениям регенеративной, пролиферативной способности энтероцитов, ведущим к повреждению целостности кишечного барьера [5].

Одним из примеров патологии, сопровождающихся быстро развивающимся нарушением сатурации кислорода, является ожоговая травма [6]. Ожоговая болезнь характеризуется активацией синтеза нейроэндокринных медиаторов, дисбалансом между про- и антиоксидантами, про- и противовоспалительными маркерами, повышением проницаемости сосудов, нарушениями микроциркуляции и свертываемости крови, способствующим развитию дисфункции органов. Развивающаяся при этом гипоксия рассматривается как одно из важнейших звеньев механизма развития полиорганной недостаточности. Среди осложнений при тяжелых ожогах особое место занимают повреждения слизистой оболочки кишечника [7, 8], которые могут усугублять течение ожоговой болезни, способствуя транслокации бактерий, усилению системного воспалительного ответа, развитию полиорганной недостаточности и сепсиса [9].

В настоящее время в качестве среди маркеров повреждения интестинального барьера вследствие недостаточности кислорода выделяют кишечный белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP), как обладающий высокой чувствительностью и тканевой специфичностью [10, 11].

Цель исследования – провести сравнительный анализ содержания I-FABP в сыворотке крови у детей при острой (ожоговая болезнь) и хронической гипоксии (воспалительные заболевания кишечника).

Материалы и методы

Исследование носило пилотный описательный характер.

Обследовано 28 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (1-я группа): 14 детей с болезнью Крона (БК), из них 8 больных с индексом активности заболевания PCDAI (Pediatrics Crohn's Disease Activity Index) – 14–30 баллов (средняя степень), 6 больных – с индексом 35–67 (тяжелая степень); 14 детей с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), из которых у 8 человек индекс активности заболевания PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) составил 10–30 баллов (легкая степень), у четырех – 40–64 баллов (средняя степень), у двух пациентов – 65 баллов (тяжелая степень).

Вторую группу составили 24 ребенка с ожогами кожных покровов от 20 до 80% поверхности тела, которым применялась стандартная терапия, приня-

тая в клинике термических поражений. Исследования проводили на 2–6 сутки после получения термической травмы (острый период).

Содержание I-FABP исследовали методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа с использованием наборов реагентов фирмы Hycult Biotech (США) на иммуноферментном анализаторе Tecan Infinite 50 (Швейцария). Ориентиром для определения значений нормы принималось отсутствие I-FABP в сыворотке крови, как заявлено производителем в инструкции к набору реагентов.

В качестве маркера гипоксии использовали уровень молочной кислоты в сыворотке крови. Содержание лактата оценивали на анализаторе Biosen C-line (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft, Inc.). Проверка нормальности распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании данных, распределение которых отличалось от нормального закона, рассчитывались медиана и границы межквартильного диапазона, представляющие собой 25-й и 75-й процентиля, соответственно. Данные представлены в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Статистическая значимость различий значений определялась с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент гамма-корреляции (γ). Критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что концентрация кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови имела существенные колебания (от 22,67 пг/мл до 642,17 пг/мл) и была повышена у пациентов обеих групп ($p < 0,05$). Вместе с тем, у детей с ВЗК уровень I-FABP был в 1,9 раза выше, чем у обожженных детей ($p = 0,038$). При этом уровень лактата в сыворотке крови существенно отличался от показателей здоровых детей только у пациентов с ВЗК ($p = 0,001$) (таблица).

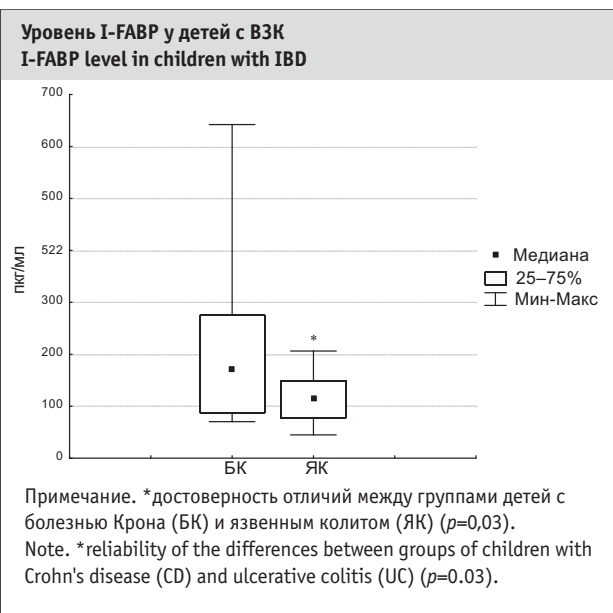
При индивидуальном анализе повышенные уровни лактата у детей с ВЗК встречались существенно чаще (71% против 16%, соответственно, $p = 0,001$).

Выявленные отличия могут быть связаны с тем, что воспалительные заболевания кишечника характеризуются длительным течением и зачастую прогрессирующим воспалительным процессом, который усугубляет гипоксию тканей. Хроническое нарушение адаптивных механизмов ведет к более глубокой и обширной альтерации кишечника. Предполагаем, что причинами гиперсекреции лактата при ВЗК может быть не только усиление процессов гликолиза в условиях гипоксии и воспаления, но и увеличение синтеза D-лактата микробиотой кишечника вследствие дисбиоза, снижение утилизации бактериями D-лактата и повышенная проницаемость кишечного барьера, в результате чего этот изомер попадает в кровь, увеличивая общий пул молочной кислоты [12]. В острый период ожоговой болезни возможно сохранение компенсаторных защитных механизмов, сдерживающих повреждение энтероцитов вследствие многообразия механизмов повреждения слизистой оболочки с существенным значением гипоксии.

У детей, пострадавших от термических ожогов, в начальный период болезни, сопровождающийся острой гипоксией, наблюдалась широкая вариация значений I-FABP (22,67–385,18 пг/мл). Такой раз-

Содержание I-FABP и лактата у детей с хронической и острой гипоксией I-FABP and lactate content in children with chronic and acute hypoxia			
Показатель	Норма	ВЗК (хроническая гипоксия)	Ожоговая болезнь (острая гипоксия)
I-FABP, пг/мл	0	145,42 (82,73; 228,55)*, $p=0,04$	78,72 (51,97; 179,89)*
Лактат, ммоль/л	1,1–2,8	3,2 (2,7; 3,6)*; $p=0,001$	2,2 (1,7; 2,6)

Примечание. * достоверность различий по сравнению с нормой ($p<0,05$); p – достоверность отличий между группами пациентов.
Note. *reliability of the differences in comparison with the norm ($p <0.05$); p - reliability of the differences between groups of patients.



брос значений может быть обусловлен различной тяжестью ожоговой травмы и, как следствие, повреждением интестинального барьера разной степени выраженности, что подтверждает обнаруженная нами корреляционная зависимость концентрации I-FABP от площади ожога ($\gamma=0,43$; $p=0,048$).

В острый период ожоговой болезни превышение верхней границы диапазона нормальных значений уровня молочной кислоты наблюдалось у 16% пациентов и сопровождалось более высоким (в 2,6 раза) уровнем кишечного белка, связывающего жирные кислоты, чем у детей с нормальной концентрацией лактата ($p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ подтвердил сопряженность содержания I-FABP и уровня лактата ($\gamma=0,43$, $p=0,04$), что может указывать на роль гипоксии в альтерации барьерной функции кишечника.

При индивидуальном анализе внутри группы детей с ВЗК обращало внимание, что у пациентов с болезнью Крона степень увеличения концентрации I-FABP была в 1,3 раза выше по сравнению со значениями исследуемого показателя у детей с язвенным колитом (рисунок), тогда как статистически значимой разницы между содержанием лактата не наблюдалось.

Более высокая степень повреждения клеток кишечника, оцениваемая по уровню I-FABP, может быть связана с тем, что в отличие от язвенного колита, воспалительный очаг при болезни Крона характеризуется трансмуральным воспалением с более выраженным некрозом эпителия, тогда как при НЯК поражается поверхностная слизистая оболочка толстой кишки [13, 14]. Следует также учитывать, что «мишенью» при болезни Крона может быть не только толстый кишечник, содержание I-FABP в котором минимально по сравнению с другими отделами кишечного тракта [15].

При оценке связи активности ВЗК с уровнем I-FABP, вопреки нашим ожиданиям, не было выявлено корреляции уровня исследуемого белка с

индексами PUSAT при НЯК и PCDAI у детей с БК. Обнаруженные литературные сведения, касающиеся этого вопроса, имеют разнонаправленный характер. Так, результаты нашего исследования противостоят результатам, опубликованным M.Sarikaya и соавт. [16] и A.K.Al-Saffar [17], исследовавшими I-FABP у пациентов с болезнью Крона. В то же время, наши данные согласуются с результатами, полученными A.G.Bodelier и соавт. [18], которые утверждают, что I-FABP не может рассматриваться как маркер активности ВЗК.

Заключение

Проведенные исследования выявили повреждение интестинального барьера, оцениваемое по уровню I-FABP в сыворотке крови, в условиях гипоксии как острой (ожоговая болезнь), так и хронической (воспалительные заболевания кишечника). При ВЗК повреждение кишечника было более выраженным, чем в острый период ожоговой болезни, причем у детей, страдающих болезнью Крона, содержание I-FABP было максимальным. У обожженных детей обнаружена корреляция содержания в крови I-FABP с тяжестью ожогового поражения и уровнем лактата, тогда как при ВЗК подобной зависимости не было выявлено, что может свидетельствовать о различных механизмах повреждения энтероцитов, изучение которых представляет задачу будущих исследований.

Определение кишечного белка, связывающие жирные кислоты, является перспективным методом диагностики повреждения кишечного барьера, позволяющим неинвазивно выявлять глубину поражения интестинальной зоны. Введение исследования I-FABP в рутинную лабораторную практику сможет помочь своевременно выработать и целенаправленно корректировать тактику лечения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011; 9 (3): 31–47.
[Zarubina I.V. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2011; 9 (3): 31–47. (in Russian)]
- Федулова Э.Н., Шумилова О.В., Халецкая О.В., Прахов А.В. Состояние микроциркуляторного русла и клеточного состава слизистой оболочки толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 7(167): 29–33.
[Fedulova E.N., Shumilova O.V., Khaletskaya O.V., Prakhov A.V. The state of the microvasculature and the cellular composition of the colon mucosa in inflammatory bowel diseases in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019; 7 (167): 29–33. (in Russian)]
- Van Welden S., Selfridge A.C., Hindryckx P. Intestinal hypoxia and hypoxia-induced signalling as therapeutic targets for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14 (10): 596–611.
- Левин Г.Я., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н. и др. Роль нарушений реологических свойств эритроцитов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2017; 4: 45–52.

- [Levin G.Ya., Popovicheva A.N., Sosnina L.N. et al. Role of disorders of erythrocytes rheological properties in pathogenesis of inflammatory bowel diseases in children. 2017; 4: 45-52. [in Russian]]
5. Высоцкая В.А. Роль гипоксии в воспалительных заболеваниях кишечника. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы». 2016; 61-64. [Vysokaya V.A. Rol' gipoksii v vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Problemy sovremennoy meditsiny: aktual'nye voprosy». 2016: 61-64. Available at: <http://izron.ru/articles/problemsy-ovremennoy-meditsiny-aktualnye-voprosy-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodnoy-n-sektsiya-7-gastroenterologiya-spetsialnost-14-01-28/rol-gipoksii-v-vospalitelnykh-zabolevaniyakh-kishechnika/> [in Russian]]
 6. Зиновьев Е.В., Нестеров Ю.В., Лагвилава Т.О. Экспериментальная оценка влияния реамберина и цитофлавина на течение и исходы острого периода ожоговой болезни. Экспериментальная и клин.фармакология. 2013; 76: 4: 39-44. [Zinoviev E.V., Nesterov Yu. V., Lagvilava T.O. Experimental evaluation of reamberin and cytoflavin effects on the course and outcome of acute burn injury. 2013; 76 (4): 39-44. [in Russian]]
 7. Казымов И.Л. Гастродуоденальные кровотечения у больных с тяжелыми термическими ожогами. Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. 2007; 12: 65-68. [Kazymov I.L. Gastroduodenal bleeding in patients with severe thermal burns. Zhurnal im.N.I.Pirogova. 2007; 12: 65-68. [in Russian]]
 8. Величкин В.Ю., Кожанов А.Г., Майстровский К.В. Опыт применения парентеральной формы омепразола для лечения острых язв слизистой оболочки желудка, осложненных кровотечением, у ребенка с тяжелой термической травмой. Современные проблемы науки и образования. 2012; 6: 243. [Velichkin V.Yu., Kozhanov A.G., Majstrovskij K.V. Experience in using the parenteral form of omeprazole for the treatment of acute ulcers of the gastric mucosa complicated by bleeding in a child with severe thermal trauma. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012; 6: 243. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7852> [in Russian]]
 9. Нагуманов С.В., Жидовинов А.А., Красовский К.И., Пермяков П.Е. Диагностические аспекты нарушения проницаемости стенки тонкой кишки при ожоговой травме у детей. Астраханский мед.журнал. 2010; 5: 4: 15-20. [Nagumanov S.V., Zhidovinov A.A., Krasovskij K.I., Permyakov P.E. Diagnostic aspects of violation of the permeability of the small intestine wall in children with burn injury. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2010; 5 (4): 15-20. [in Russian]]
 10. Treskes N., Persoon A.M., van Zanten A.R.H. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med. 2017 May 6. doi: 10.1007/s11739-017-1668-y. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-017-1668-y#citeas>
 11. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. Ann Transl Med. 2018; 6 (17): 341.
 12. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И. и соавт. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7 (143): 4-50. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Tkachenko E.I. et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. 2017; 7 (143): 4-50. [in Russian]]
 13. Shapiro J.M., Subedi S., LeLeiko N.S. Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Rev. 2016; 37 (8): 337-47.
 14. Wehkamp J., Götz M., Herrlinger K., Steurer W., Stange E.F. Inflammatory Bowel Disease. Deutsches Arzteblatt international. 2016; 113 (5): 72-82.
 15. Pelsers M.M., Namiot Z., Kisielewski W., et al. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. Clinical Biochemistry. 2003; 36 (7): 529-535.
 16. Sarikaya M., Ergül B., Doğan Z., Filik L., Can M., Arslan L. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a promising test for Crohn's disease: a preliminary study. Clin Lab. 2015; 61 (1-2): 87-91.
 17. Al-Saffar A.K., Meijer C.H., Gannavarapu V.R., et al. Parallel Changes in Harvey-Bradshaw Index, TNF α , and Intestinal Fatty Acid Binding Protein in Response to Infliximab in Crohn's Disease. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 1745918.
 18. Bodelier A.G., Pierik M.J., Lenaerts K., de Boer E., Olde Damink S.W., Hameeteman W.M., Masclee A.A., Jonkers D.M. Plasma intestinal fatty acid-binding protein fails to predict endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016; 28 (7): 807-813.

Информация об авторах / Information about the authors

Костина Ольга Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0001-7529-2544. SPIN-код: 7366-7607. Scopus Author ID.:54883803600. WOS ID: AAB-5209-2021

Галова Елена Анатольевна – к.м.н., заместитель директора Университетской клиники по науке ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-2933. SPIN-код: 8468-0029. Scopus Author ID: 55560873400. WOS ID: S-3458-2019

Федулова Эльвира Николаевна – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая 1-м педиатрическим отделением Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-1774-0692. SPIN-код: 9730-0765. Scopus Author ID: 558889808800

Olga V. Kostina – Ph. D. in Biology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7529-2544. SPIN-код: 7366-7607. Scopus Author ID.:54883803600. WOS ID: AAB-5209-2021

Elena A. Galova – Ph. D. in Medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9574-2933. SPIN-код: 8468-0029. Scopus Author ID: 55560873400. WOS ID: S-3458-2019

Elvira N. Fedulova – D. Sc. in Medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1774-0692. SPIN-код: 9730-0765. Scopus Author ID: 558889808800

Статья поступила / The article received: 21.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.07.2020