

## Эффективность аутосеротерапии и глюкозаминилмурамилдипептида при бронхиальной астме

Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

## Effectiveness of autoserotherapy and glucosaminylmuramildipeptide in bronchial asthma

A.V. Sidarenka, L.R. Vykhrystsenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

*Цель исследования* – анализ клинической эффективности аутосеротерапии и глюкозаминилмурамилдипептида (ликопид) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в реальной клинической практике.

*Материалы и методы.* В исследование включено 58 пациентов аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы с аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА в возрасте от 18 до 60 лет. Группа 1 (20 пациентов) получала стандартную фармакотерапию (ФТ) БА согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь и 10-дневный курс аутосеротерапии. 18 пациентов с клиническими проявлениями иммунодефицита (более 4-х среднетяжёлых обострений БА в год, индуцированных острыми респираторными инфекциями) – группа 2, получали 10-дневный курс иммуностимулирующей терапии глюкозаминилмурамилдипептидом (Российская Федерация, «Пептек») и ФТ. 20 пациентов (группа 3), получающих только ФТ, являлась положительным контролем. Комплексный мониторинг состояния проводился всем пациентам, оценивались: уровень контроля симптомов БА (АСТ-тест), потребность в β<sub>2</sub>-агонистах, частота обострений в течение года, эффективность терапии.

*Результаты исследования.* Через 12 месяцев лечения в группах 1 и 2 снизилась потребность в короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистах ( $p < 0,001$ ); в группе 1 контроль БА повысился до полного ( $p < 0,001$ ). Снизилось число обострений в группе 1 до полного их отсутствия ( $p < 0,001$ ) и существенно в группе 2 ( $p < 0,001$ ). 60 % (12/20) пациентов группы 1 считали эффект от лечения отличным, обострения БА отсутствовали в течение 2 лет, у пациентов группы 2 – в течение года.

*Заключение.* Аутосеротерапия и иммунотерапия ликопидом являются эффективными методами лечения: демонстрируют снижение потребности в короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистах в обеих группах, обострений на 100 % в группе 1 и на 50 % в группе 2.

### Summary

*Objectives.* To analyze the clinical efficacy of autoserotherapy and glucosaminylmuramyl dipeptide (lycopid) in patients with bronchial asthma (BA) in clinical practice.

*Materials and methods.* The study included 58 patients of the Allergy Department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital with allergic and mixed (allergic and non-allergic) BA aged 18 to 60 years. 20 patients (group 1) received standard pharmacotherapy (PT) for BA according to the protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and a 10-day course of autoserotherapy. 18 patients with clinical manifestations of immunodeficiency (more than 4 moderate exacerbations of BA per year induced by acute respiratory infections) – group 2, received a 10-day course of immunostimulating a course of immunostimulating therapy with glucosaminylmuramyl dipeptide (Russian Federation, «Peptek») and PT. 20 patients (group 3) receiving only PT served as a positive control. Multipurpose monitoring of the condition was carried out in all patients, the level of control of asthma symptoms (AST test), the need for β<sub>2</sub>-agonists, the frequency of exacerbations during the year, and the effectiveness of therapy were assessed.

*Results.* After 12 months of treatment in groups 1 and 2, the need for short-acting β<sub>2</sub>-agonists decreased ( $p < 0.001$ ); in group 1, BA control increased to complete ( $p < 0.001$ ). The number of exacerbations in group 1 decreased to their complete absence ( $p < 0.001$ ) and significantly in group 2 ( $p < 0.001$ ). 60 % (12/20) of patients in group 1 considered the effect of treatment excellent, there were no exacerbations of BA for 2 years. In patients of group 2 – during the year.

*Conclusions.* Autoserotherapy and lycopid immunotherapy are effective treatments: they show a reduction in the need for short-acting β<sub>2</sub>-agonists in both groups, 100% reduction in exacerbations in group 1 and 50 % in group 2.

## Ключевые слова

Бронхиальная астма, аутосеротерапия, глюкозаминилмурамилдипептид, иммунотерапия.

## Введение

Пациенты с БА нуждаются в максимально персонифицированном лечении, основанном на определении клинического фенотипа и предполагаемого эндотипа T2 либо неT2. При различных фенотипах БА существенно различаются уровень контроля БА и выраженность эффекта от проводимой терапии. Уже более 10 лет используется классификация с выделением БА с ожирением, с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА с поздним дебютом, аллергического, неаллергического фенотипов [1]. В Республике Беларусь используется классификация БА по МКБ-10 в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения БА [2]. В настоящее время для лечения БА предлагаются унифицированные схемы. Применяются противовоспалительные лекарственные средства (ИГКС, антагонисты антилейкотриеновых рецепторов), бронхолитики. Лечение позволяет уменьшить симптомы БА и снизить частоту обострений только при регулярном постоянном применении этих лекарственных средств, однако после их отмены симптомы БА возобновляются. Вследствие гетерогенности БА ответ на ФТ отличается большой нестабильностью и вариабельностью. Доля аллергической БА, для которой разработан метод этиопатогенетической терапии – аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), составляет более 50 %. Однако метод АСИТ требует высокой приверженности пациентов лечению, наступление эффекта может быть отсрочено.

Особое внимание следует обращать на пациентов с БА и коморбидной патологией (ожирение, хроническая обструктивная болезнь лёгких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.), которая может негативно влиять на эффективность лечения и течение БА.

Таким образом, осуществляя выбор метода терапии пациентов с БА, очень важно уделять внимание таким особенностям, как фенотип БА, наличие у пациента различной коморбидной патологии, анамнестическим данным о курсах иммунотерапии (ИТ), проведённых ранее, возможностях пациентов посещать аллерголога, эффективности и безопасности лечения.

Ранее сотрудниками кафедры клинической иммунологии и аллергологии ВГМУ были раз-

## Keywords

Bronchial asthma, autoserotherapy, glucosaminylmuramyl-dipeptide, immunotherapy.

работаны и внедрены методы неспецифической ИТ – аутосеротерапии (АСТ) и аутосерогистаминотерапии. Эти методы являются высокоэффективными, безопасными и нашли широкое применение при терапии многих аллергических заболеваний – аллергической, неаллергической, смешанной астмы, аллергического ринита, хронической крапивницы [3, 4]. Объём данных, касающихся эффективности АСТ и других методов неспецифической ИТ различных фенотипов БА в реальной клинической практике, ограничен.

Целью нашего исследования являлся анализ клинической эффективности АСТ и ликопада у пациентов с бронхиальной астмой.

## Материалы и методы

В исследование были включены 58 пациентов с аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА 18–60 лет. В зависимости от получаемой терапии пациентов разделили на 3 однородные по полу, возрасту и фенотипам группы. Группа 1 была составлена из 20 пациентов, получавших АСТ (инструкция по применению рег. № 047-0614 от 17.10.2014) и ФТ БА согласно республиканскому протоколу [2]. Группа 2 состояла из 18 пациентов с клиническими проявлениями иммунодефицита (более 4-х среднетяжёлых обострений БА в год, индуцированных острыми респираторными инфекциями), которые получали иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) и ФТ. Третья группа являлась положительным контролем и состояла из 20 пациентов, которым была назначена только ФТ. Индекс массы тела, превышающий 30 кг/м<sup>2</sup>, был зафиксирован у 11/20 (55 %) пациентов группы 1, 10/18 (55,6 %) пациентов группы 2 и 11/20 (55 %) пациентов группы 3 ( $p > 0,05$ ).

*Дизайн:* открытое ретроспективно-проспективное сравнительное исследование в реальной клинической практике. Длительность исследования составила 5 лет. Исследование получило одобрение Комитета по этике клинических испытаний.

*Лечение пациентов.* Все пациенты получали стандартную ФТ (короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты с целью купирования симптомов БА,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами

или их фиксированные комбинации, ингаляционные глюкокортикостероиды).

АСТ осуществляли в течение 10 дней, ежедневно, по методу внутрикожного введения аутосыворотки по 0,4 мл между остистыми отростками VI шейного и I грудного позвонков на 1,5 см латеральнее срединной линии в курсовой дозе 4,4 мл.

ИТ ликолипидом проводили в соответствии с инструкцией по применению: таблетку 10 мг принимали утром натощак, за 30 минут до еды в течение 10 дней [5].

*Оценка эффективности лечения.* Проводили сравнительную оценку клинической эффективности различных методов иммунотерапии и ФТ (положительный контроль) при аллергической и смешанной БА.

Уровень контроля БА оценивали по результату АСТ-теста исходно и через 12 месяцев: полный контроль БА соответствует 25 баллам, 20-24 балла – частичный контроль БА,  $\leq 19$  – нет контроля БА.

Регистрацию  $\beta 2$ -агонистов короткого действия проводили исходно и спустя год. Ситуация, при которой пациент не использовал  $\beta 2$ -агонисты короткого действия, оценивалась в 5 баллов и считалась лучшим результатом. Самым худшим результатом принято считать использование  $\beta 2$ -агонистов 3 раза в день и чаще (1 балл).

Эффективность АСТ, по мнению пациента, определяли по предложенной А.Д. Адо 4-балльной системе для аллергенспецифической иммунотерапии [6]: 4 – отличный эффект, симптомы БА полностью отсутствуют; 3 – хороший эффект, значительное уменьшение симптомов; 2 – удовлетворительный эффект, при котором незначительно уменьшаются симптомы БА; 1 – отсутствие эффекта.

Частота обострений БА с госпитализациями и без госпитализаций оценивалась ежегодно. Наблюдали за пациентами в течение 5 лет.

*Статистические исследования.* Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета Statistica 10 с применением непараметрических методов, выражались в виде медианы (Me) и квартилей [25-75]. Зависимые переменные сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, независимые – U-критерия Манна-Уитни, при  $p < 0,05$  различия считали значимыми.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, завершили курсы АСТ, иммуностимулирующей терапии, ФТ. Выбывшие из исследования отсутствовали.

## Анализ потребности в короткодействующих $\beta 2$ -агонистах

Изменение потребности в короткодействующих  $\beta 2$ -агонистах у пациентов с астмой представлено в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, исходно между группами не было выявлено различий в потребности в  $\beta 2$ -агонистах короткого действия. Через год лечения в группах 1 и 2 снизилось число использованных доз короткодействующих  $\beta 2$ -агонистов.

## Анализ уровня контроля БА у пациентов

Динамика степени контроля симптомов БА в группах продемонстрирована в таблице 2.

До курса АСТ в группах 1 и 3 БА по данным АСТ-теста была частично контролируемой ( $p_{1,3} = 0,513$ ), в группе 2 (ликолипид) – контроль БА отсутствовал ( $p_{2,3} = 0,045$ ). Через 12 месяцев в группе 1 БА достигла контроля ( $p < 0,001$ ), в группе 2 контроль повысился до частичного ( $p < 0,001$ ), в группе 3 контроль БА не изменился ( $p = 0,48$ ).

## Анализ обострений у пациентов БА в течение года

До курса АСТ число обострений БА без госпитализаций в 1-й и 2-й группах не различалось, госпитализаций в течение года, предшествовавшего включению в исследование, не было (таблица 3).

У 9 из 40 (22,5 %) пациентов групп 1 и 3 и у 100 % пациентов группы 2 обострения развивались на фоне острых респираторных вирусных инфекций, у 8 из 40 (20 %) пациентов групп 1 и 3 провоцировались контактом с триггерами. В течение 12 месяцев наблюдалось значительное уменьшение количества обострений в группе 2 (ликолипид) ( $p < 0,001$ ) и полное их отсутствие в группе 1 (АСТ) ( $p < 0,001$ ). Частота обострений у пациентов группы 3 (ФТ) не изменилась в течение 12 месяцев ( $p = 0,0735$ ). Следовательно, дополнительно назначенная АСТ к ФТ приводит к достижению ремиссии БА ( $p_{1,3} < 0,001$ ). Лечение глюкозаминилмурамилдипептидом приводит к существенному снижению обострений, индуцированных респираторными инфекциями дыхательных путей.

Наблюдение за пациентами, получавшими курс АСТ, проводилось нами в течение 5 лет. Согласно инструкции по применению АСТ рекомендовано проводить ежегодно 1-2 раза в год. Количество курсов АСТ и их эффективность в соответствии с оценкой пациента представлена в таблице 4.

3 пациента из 20 (15 %) получили один курс АСТ, 2 из 20 (10 %) – два курса, 8 из 20 (40 %) – три курса, 6 из 20 (30 %) – 4 курса, 1 из 20 (5 %) – 5 курсов АСТ. Позитивное действие АСТ отмеча-

**Таблица 1. Изменение потребности в короткодействующих β2-агонистах (количество доз за предшествующие 4 недели [Me, 25;75])**

Группы, тип лечения, число пациентов	Этапы исследования	
	исходно	через 12 месяцев
1, АСТ, n = 20	16 [9,0; 24,0]	0 [0,0; 2,0]*
2, ликопид, n = 18	23 [10,0; 32,0]	8 [2,0; 12,0]*
3, ФТ, n = 20	14 [10,0; 26,0]	12,0 [9,5; 25,5]
p-значение	$p_{1-3} = 0,98$ , $p_{2-3} = 0,21$	$p_{1-3} < 0,001$ , $p_{2-3} = 0,005$

Примечания: \*  $p < 0,001$  – различия в группе по сравнению с исходной величиной;  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – различия между группами.

**Таблица 2. Динамика степени контроля симптомов БА (баллы)**

Группы, вариант лечения	Этапы исследования	
	исходно	через год
1-я, АСТ, n = 20	20,0 [16,0; 24,0]	25 [23,0; 25,0]*
2-я, ликопид, n = 18	17,5 [14,0; 21,0]	23,5 [22,0; 25,0]*
3-я, ФТ, n = 20	20,0 [20,0; 21,0]	20,0 [20,0; 21,0]
p-значение	$p_{1-3} = 0,513$ , $p_{2-3} = 0,045$	$p_{1-3} < 0,001$ , $p_{2-3} < 0,001$

Примечания: \*  $p < 0,001$  – различия в группе по сравнению с исходной величиной;  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – различия между группами.

**Таблица 3. Динамика обострений астмы в течение 12 месяцев (количество обострений [Me, 25;75])**

Группы, вариант лечения, число пациентов	Этапы исследования	
	исходно	через год
1-я, АСТ, n = 20	2,0 [1,0; 4,0]	0 [0,0; 1,0]*
2-я, ликопид, n = 18	4,0 [4,0; 5,0]	2 [1,0; 2,0]*
3-я, ФТ, n = 20	2,0 [2,0; 3,5]	2,0 [2,0; 4,0]
p-значение	$p_{1-3} = 0,17$ , $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$ , $p_{2-3} = 0,07$

Примечания: \*  $p < 0,001$  – различия в группе по сравнению с исходной величиной;  $p_{1-2}$ ,  $p_{2-3}$  – различия между группами.

**Таблица 4. Эффективность АСТ по мнению пациента**

Показатель	Количество курсов АСТ				
	1	2	3	4	5
Удовлетворительный результат, n (%)	–	1/2 (50 %)	–	–	–
Хороший результат, n (%)	1/3 (33,3 %)	–	2/8 (25 %)	3/6 (50 %)	–
Отличный результат, n (%)	2/3 (66,7 %)	1/2 (50 %)	6/8 (75 %)	3/6 (50 %)	1 (100 %)

Примечание: n – число пациентов

лось уже после первого курса лечения – 90 % пациентов отметили отличные и хорошие эффекты.

Обострения БА отсутствовали у 8 пациентов в течение года (2 пациента получили 1 курс АСТ, 2 пациента – 2 курса, 4 пациента – 3 курса АСТ), у 12 пациентов в течение двух лет (1 пациент получил 1 курс АСТ, 4 пациента – 3 курса, 6 пациентов – 4 курса, 1 пациент – 5 курсов АСТ). Неудовлетворительного эффекта от лечения зарегистрировано не было.

Наблюдение за пациентами, получавшими курс ликопида, проводилось нами в течение 2 лет.

Позитивное действие отмечалось уже после проведения одного курса лечения – отсутствовали обострения БА у 50 % пациентов, снижалась потребность в короткодействующих β2-агонистах, повышалась степень контроля БА, хотя и оставалась при этом частично контролируемой. Достигнутый эффект сохранялся у всех пациентов только в течение года.

Каких-либо нежелательных побочных реакций во время лечения с помощью АСТ или ликопида зарегистрировано не было.

## Обсуждение и результаты

Фенотипориентированное лечение является приоритетным для контроля над симптомами БА. Патогенетические механизмы БА полиморфны и характеризуются как IgE-зависимыми, так и IgE-независимыми реакциями, механизм которых и определяет обоснованность применения АСТ. При реализации этих механизмов в сыворотке крови пациентов появляется большое количество всевозможных антител, цитокинов и биологических компонентов крови. При введении аутосыворотки в биологически активные точки происходит снижение ответа на различные аллергены и триггеры путём стимуляции синтеза антимедиаторных и антицитокиновых антител.

Особого внимания заслуживает факт сочетания БА с коморбидной патологией, которая способна негативно влиять на симптомы. Такие пациенты часто исключаются из клинических испытаний, и рекомендаций по их лечению имеется немного. Доказано негативное влияние ожирения на течение БА и ответ на ИГКС [1, 7, 8]. При клиническом фенотипе БА с ожирением преобладает эозинофильное воспаление дыхательных путей, непосредственное аллергенами, и развивается системное воспаление. Вследствие особенностей патогенеза БА у этой категории пациентов целесообразно применение аутосеротерапии, обладающей мягким иммуносупрессивным действием.

В нашем исследовании впервые описаны краткосрочные отдалённые эффекты АСТ и иммуностимулирующей терапии у пациентов с фенотипами аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА, в том числе аллергической и неаллергической БА с ожирением в реальной клинической практике.

У 11 из 20 (55 %) пациентов 1-й группы имелось сочетание астмы с ожирением, при которых комбинация аутосеротерапии с фармакотерапией продемонстрировала положительный эффект, опосредованный антимедиаторным и десенсибилизирующим действием аутосыворотки. У пациентов отмечено уменьшение частоты обострений БА, количества использованных доз  $\beta$ 2-агонистов короткого действия, повышение уровня контроля над симптомами. Позитивный эффект наблюдался даже после проведения одного курса АСТ, после чего у 10 % (2/20) пациентов обострения отсутствовали в течение 12 месяцев.

Зачастую пациенты с БА отмечают эпизоды часто возникающих у них различных инфекций дыхательных путей. Такие обострения бактериальных, вирусных и микст-инфекций объясняются дефектами либо недостаточностью мукозальной системы иммунитета или каких-либо её компонентов и являются показанием к назначению стимулирующей ИТ. Описан феномен «тренированного» иммунитета, при котором активность врождённого звена системы иммунитета повышается после контакта с патогенами. Тем самым объясняется терапевтическая активность иммуномодуляторов микробного происхождения, которые назначаются при хронических инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов [9]. Происходит повышение уровня специфических антител, стимуляция цитотоксической и бактерицидной активности фагоцитов, нормализуется баланс Th1/Th2-лимфоцитов с преобладанием Th1-лимфоцитов, увеличивается продукция интерлейкина-1, интерлейкина-12, интерлейкина-6, гамма-интерферона.

Многолетнее применение современного иммуномодулятора микробного происхождения, относящегося к третьему поколению полусинтетических иммуномодуляторов – глюкозаминилмурамилдипептида (ликопид), продемонстрировало его хорошую переносимость и высокую безопасность при БА [10, 11, 12, 13]. Достигнутый эффект ИТ ликопидом сохранялся в течение года, выразался в отсутствии обострений.

## Выводы

1. В обеих группах снизилась потребность в короткодействующих  $\beta$ 2-агонистах, повысился контроль БА в группе АСТ до полного.
2. Снизилось число обострений на 50 % при ИТ ликопидом, в группе АСТ обострения отсутствовали. Постиммунотерапевтическая ремиссия составила после АСТ 2 года, после ИТ ликопидом – 1 год.
3. Большинство пациентов (90 %) оценили эффективность терапии как отличную или хорошую.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Финансирование.* Исследование проведено без спонсорской поддержки.

*Соответствие принципам этики.* Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 GINA Report [Electronic resource]. World Health Organization. Mode of access: <http://ginasthma.org/2022-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Date of access: 10.12.2022.
2. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы. Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 05.07.2012 г. № 768. Прил. 3, 20 с.
3. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Величинская О.Г. и др. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия – высокоэффективный способ лечения аллергических заболеваний, снижающий уровень Ig E-антител. Аллергология и иммунология. 2017; Т. 18, № 1: 25–28.
4. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Аутосеротерапия аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2008; Т.9, №4: 478–480.
5. Ликопид® (Licopid) инструкция по применению [Electronic resource]. Vidal. Mode of access: [https://www.vidal.ru/drugs/licopid\\_\\_1354/](https://www.vidal.ru/drugs/licopid__1354/). Date of access: 21.12.2022.
6. Адо А.Д. Частная аллергология. Москва: Медицина, 1976, 512 с.
7. Глушкова Е.Ф., Шартанова Н.В. Влияние ожирения на течение бронхиальной астмы. Вопросы больше, чем ответов. Российский Аллергологический Журнал. 2015; № 6: 5–12.
8. Scott H.A., Wood L.G., Gibson P.G. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. Curr Allergy and Asthma Rep. 2017; Vol.17, N 8: 53.
9. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. Российский Аллергологический Журнал. 2015; №4: 45–51.
10. Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003; №4: 52–56.
11. Титова Н.Д., Новикова В.И. Оценка иммунокорригирующего эффекта глюкозаминилмурамилдипептида при бронхиальной астме у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017; №1: 31–36.
12. Малявин А.Г. Обзор возможностей использования препарата ликопид в пульмонологической и фтизиатрической практике. Терапия. 2020; Т.6, №5: 174–186.
13. Скороходкина О.В., Лунцов А.В. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии пациентов с atopической бронхиальной астмой и клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной недостаточности. Российский аллергологический журнал. 2017; Т.14, №6: 91–97.

## Сведения об авторах

Сидоренко Елена Викторовна – старший преподаватель кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии Витебского государственного медицинского университета. E-mail: [astra-ev@yandex.ru](mailto:astra-ev@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-4929-7672.

Выхристенко Людмила Ростиславна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: [ludros@mail.ru](mailto:ludros@mail.ru), ORCID: 0000-0002-6149-6973.

Поступила 21.10.2022 г.