

УДК 616-097

DOI: 10.14427/jipai.2015.4.10

Возможности оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии

Е.С. Коровкина¹, И.М. Воронцова²¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, РФ² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, РФ

The assessment of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy

E.S. Korovkina¹, I.M. Vorontsova²¹ Mechnikov's research institute for vaccines and sera, Moscow, Russia² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Аннотация

Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют о доказательной эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Однако среди пациентов, получающих указанную терапию, есть группы, демонстрирующие как высокий, так и средний терапевтический эффект, а иногда и его отсутствие. До сих пор не разработаны объективные критерии, позволяющие прогнозировать эффективность АСИТ. Необходимо внедрение объективных лабораторных маркеров, определяющих целесообразность проведения АСИТ у конкретных индивидуумов, оценивающих динамику в процессе мониторинга терапии, а также разработать систему прогностической оценки различных форм аллерген-специфической иммунотерапии.

Ключевые слова

АСИТ, лабораторные маркеры, качество жизни, прогностическая оценка, механизмы АСИТ.

Основным патогенетическим методом лечения атопических заболеваний признана аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая воздействует практически на все значимые звенья патогенеза аллергической реакции. Целью АСИТ является как уменьшение клинической выраженности симптомов аллергического заболевания, так и снижение или полное отсутствие

Summary

The results of clinical trials have demonstrated the effectiveness of allergen-specific immunotherapy (AIT). However, among patients receiving AIT there were groups that demonstrated not only high and medium therapeutic effect, but also in some cases a lack of any effect whatsoever. It is necessary to introduce the objective laboratory markers that determine the rationality of ASIT in some individuals, evaluating the dynamics in the process of monitoring therapy, and prognostic assessment of various forms of allergen-specific immunotherapy.

Keywords

AIT, laboratory markers, quality of life, prognostic assessment, mechanisms of AIT.

потребности в приеме фармакологических препаратов.

Результаты многочисленных клинических испытаний с высокой степенью доказательности свидетельствуют об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, которая при правильном выборе пациентов и при соблюдении рекомендованных схем и длительности терапии

может достигать 70 – 90% по данным разных авторов. Однако среди пациентов, получающих АСИТ, есть группы, демонстрирующие как высокий, так и средний терапевтический эффект, а иногда и его отсутствие. В связи с этим, эффективность АСИТ продолжает обсуждаться, несмотря на убедительные доказательства эффективности метода. До сих пор не разработаны объективные критерии, позволяющие прогнозировать конечный результат аллерген-специфической иммунотерапии. Например, в настоящее время продолжает оставаться неясным, какую роль в отборе пациентов для проведения АСИТ играет соотношение уровней общего и специфических IgE, а также повышение уровня эозинофилов в периферической крови [1].

Учитывая, что АСИТ является дорогостоящим методом лечения, проводимым в течение длительного периода времени (от 3 до 5 лет), для его планирования необходимо определение ведущего в развитии заболевания аллергена. У некоторых пациентов достаточно подробного сбора анамнеза и проведения традиционного аллергообследования (кожные пробы и/или определение специфических IgE), например, как в случае аллергии на пыльцу растений с четко определенными сроками пыления. Однако сложность диагностики увеличивается, когда пациент демонстрирует поливалентную сенсибилизацию при проведении диагностических тестов на основе аллергенных экстрактов, что встречается достаточно часто.

Исходя из этих соображений, на сегодняшний день практикующему врачу и исследователям необходимы маркеры успешной аллерген-специфической иммунотерапии, позволяющие объективно оценить потенциальную эффективность и последующий ответ на лечение [2]. Предполагается, что благодаря использованию таких маркеров появится возможность на этапе планирования выделить пациентов, наиболее подходящих для проведения АСИТ. Кроме того, станет возможным использовать эти биомаркеры в качестве критериев эффективности при мониторинге проводимой АСИТ, для решения вопроса о длительности курса лечения, а также для прогнозирования возможных рецидивов заболевания после прекращения курса терапии.

Потенциальные маркеры эффективности АСИТ, согласно Canonica et al. [3], можно разделить на две группы:

1. Тесты, проводимые *in vivo*

- Кожные прик-тесты и поздняя кожная гиперреактивность.

- Шкалы оценки качества жизни.
- 2. Тесты, проводимые *in vitro*
- Иммунологические показатели - общий и аллерген-специфические IgE, подклассы IgG, секреторный IgA, субпопуляции лимфоцитов, цитокины, локальные и системные маркеры воспаления (молекулы адгезии, лейкотриены, сывороточный эозинофильный катионный протеин (ЕСР), содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе).

МАРКЕРЫ *in vivo*

Кожные тесты

В качестве биомаркеров иммунной реакции были предложены несколько параметров, ведущим из которых является результат кожного алерготестирования. Значительное снижение кожной реактивности на аллерген было продемонстрировано в нескольких контролируемых исследованиях по сублингвальной и подкожной иммунотерапии при сезонных и круглогодичных аллергических ринитах и/или бронхиальной астме [4, 5]. Однако потенциальным недостатком данного метода оценки является разница в стандартизации диагностических аллергенных экстрактов [6]. Диагностические аллергены в большинстве своем основаны на использовании экстрактов аллергенов, полученных путем экстракции и очистки белков. Качество такого экстракта зависит от того, сколько главных и второстепенных белков-аллергенов входит в его состав, а также от степени их сохранности. Этим объясняется тот факт, что экстракты одного и того же аллергена от разных производителей могут содержать смеси белков-аллергенов, качественно и количественно отличающиеся друг от друга. Кроме того, наличие у пациентов тенденции к снижению ранней и поздней кожной реактивности в процессе успешной иммунотерапии не может служить прогностическим маркером оценки клинического исхода лечения.

У пациентов с сезонной аллергией оценка клинической эффективности осложняется вариабельностью сезона паллиации. Низкое количество пыльцы в атмосфере может привести к отсутствию значительных клинических проявлений заболевания, в то время, как в период значительного увеличения содержания пыльцы у пациентов может наблюдаться усиление симптомов, несмотря на хороший эффект проводимой аллерген-специфической иммунотерапии [7, 8]. Для оценки эффективности АСИТ может быть предложено использование провокационных на-

зальных, конъюнктивальных или бронхиальных тестов, однако на сегодняшний момент не существует стандартной процедуры тестирования [9]. Также надо заметить, что реальная жизнь характеризуется постоянной экспозицией аллергена на протяжении какого-то временного отрезка, в то время как при проведении провокационных тестов аллерген дается на незначительное время. Следовательно, даже если провокационные тесты и являются ценным инструментом оценки эффективности лечения, совсем необязательно они являются и средствами прогнозирования длительности клинической ремиссии. В качестве более надежного метода обследования была предложена провокационная камера с контролируемой экспозицией аллергена, но в настоящее время лишь немногие центры оборудованы должным образом [10].

Оценка качества жизни

В последние годы пристальное внимание уделяется оценке качества жизни пациента, его взглядам на заболевание и результаты терапии [11]. Понятие качества жизни включает в себя влияние заболевания, его последствий и проводимого лечения на самочувствие пациента. Следует отметить, что качество жизни тесно коррелирует с симптоматикой заболевания и изменением ряда биологических/функциональных параметров. Именно по этой причине оценка качества жизни была предложена в качестве немаловажного параметра при оценке эффективности различных методов аллерген-специфической (в том числе сублингвальной и пероральной) иммунотерапии, а также используется при проведении клинических испытаний новых ее методов [3, 12, 13, 14]. Стоит заметить, что для лучшего понимания и повышения информативности метода необходимо изучение анкет за длительный период наблюдения, что, в свою очередь, накладывает определенные ограничения в применении данного подхода в качестве критерия эффективности АСИТ.

Маркеры *in vitro*

Иммунологические маркеры

В соответствии с современными представлениями, в процессе АСИТ происходит ряд последовательных процессов, а именно, генерация Т-регуляторных клеток (Treg) и переключение иммунного ответа с Th2 на Th1. На сегодняшний день описано два ведущих подкласса Treg с различными фенотипами и механизмами действия:

FoxP3+CD4+CD25+ Treg, с высоким уровнем экспрессии фактора транскрипции FoxP3, и индуцибельные ИЛ-10-продуцирующие Treg клетки 1-го типа (Tr1), играющие ключевую роль в формировании аллерген-специфической толерантности при проведении АСИТ [14, 15]. Treg контролируют активность эффекторных клеток аллергического воспаления, таких как эозинофилы, базофилы и тучные клетки, например, путем непосредственного ингибирования FcεRI-зависимой дегрануляции тучных клеток, за счет чего происходит снижение порога активации тучных клеток и базофилов и уменьшение IgE-опосредованного высвобождения гистамина [16, 17]. АСИТ активирует периферическую Т-клеточную толерантность, которая характеризуется увеличением количества Treg, способных осуществлять иммуносупрессию как путем непосредственного клеточного контакта, так и посредством таких цитокинов как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF-β) [14]. Treg регулируют выработку специфических IgE и способны индуцировать выработку IgG4.

TGF-β, синтезируемый Treg, играет важную роль в формировании толерантности, ингибируя В-клеточную пролиферацию и дифференцировку. Выработку IgG4 приписывают ИЛ-10-продуцирующим регуляторным В-клеткам человека (BR1 клетки или CD73-CD25+CD71+ В-клетки). Аллерген-специфические IgG4-антитела обладают блокирующим действием: предотвращают индуцированное аллергеном IgE-опосредованное высвобождение биологически активных медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, напрямую конкурируя с IgE на поверхности этих клеток. Таким образом, баланс между специфическими IgE и IgG4 играет важную роль в случае успешной АСИТ [17], а аллерген-специфические IgG4-антитела с мощной ингибирующей активностью против IgE сохраняются после завершения терапии в течение длительного времени [18]. Стоит иметь в виду, что аллерген-специфические IgG4 могут быть направлены против иных эпитопов, нежели IgE. Эффективная АСИТ связана с увеличением IgG-блокирующей активности сыворотки крови, которая обусловлена не только количеством IgG-АТ. Похоже, что более важным, чем количественное определение сывороточного IgG, является измерение блокирующей активности и аффинности специфических IgG и их подклассов (IgG4 и IgG1) [19]. Высказывается мнение о том, что синтез IgG4 может быть отражением условий,

благоприятствующих развитию иммунной толерантности, выражающейся в образовании Treg, в то время как продукция ИЛ-10 регуляторными В-лимфоцитами способствует выработке IgG4 [20].

Однако стоит упомянуть, что в ряде исследований были представлены группы пациентов с хорошим клиническим ответом на АСИТ, которые не имели значительного повышения уровней специфических IgG4-антител в сыворотке крови, в то время, как другие группы пациентов с повышенными уровнями специфических IgG4-антител, не показали должного клинического ответа на проведенное аллерген-специфическое лечение. В связи с этим можно предположить, что функционально значимы только высокоаффинные и высокоavidные аллерген-специфические IgG4, а также, что высокие уровни специфических IgG4 могут отражать высокие уровни аллергенного воздействия, а не играть столь важную роль в ходе успешной АСИТ [17, 19].

В настоящее время производятся попытки оценить эффективность АСИТ посредством измерения уровней специфических IgE-антител. В исследованиях предыдущих лет было предложено анализировать соотношение специфических IgE/общего IgE, в отличие от отдельных измерений уровней специфических и общего IgE [1]. Данные литературы, касающиеся ценности указанного индекса противоречивы. Одни исследователи показывают, что пациенты с исходно низким индексом sIgE/tIgE демонстрировали уменьшение выраженности симптомов и количества потребленных медикаментов в процессе СЛИТ пыльцевыми аллергенами, в отличие от пациентов и исходно высоким соотношением sIgE/tIgE [21]. Напротив, в другом исследовании после 4-х-летнего курса СЛИТ и АСИТ пыльцевыми и бытовыми аллергенами было выявлено, что исходное соотношение sIgE/tIgE было выше у пациентов, хорошо отвечающих на лечение [1].

Также в качестве маркера клинической эффективности АСИТ может быть использовано определение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови, как продукта деятельности Tr1-лимфоцитов, однако на сегодняшний день актуальность этого теста в клинической практике обсуждается [22, 23]. Одновременно с этим обсуждается и вопрос необходимости определения уровней TGF- β , который является ключевым цитокином в случае успешной АСИТ, поскольку ингибирует пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции Th1 и Th2 субпопуляций, способствует образованию Th17 и Treg лимфоцитов и

синтезу ИЛ-10, и подавляет выработку аллерген-специфических IgE. Интересно, что в ходе сублингвальной АСИТ наблюдается повышение содержания в слизистой полости рта количества Т-лимфоцитов, отвечающих за синтез TGF- β и показана положительная корреляция между клиническим улучшением и увеличением содержания сывороточного TGF- β [24]. Однако не стоит забывать, что уровни TGF- β значительно повышаются и у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы, сопровождающей выраженным эозинофильным воспалением [25, 26].

Особый интерес представляет оценка эффективности сублингвальной АСИТ. В качестве биомаркера у таких пациентов может использоваться определение уровней секреторных аллерген-специфических IgA в слюне, а также определение уровней сывороточных аллерген-специфических IgA1 и IgA2, количество которых нарастает в ходе успешного лечения [27, 28, 29, 30].

Известно, что важную роль в развитии аллергического процесса играют эозинофилы, и уменьшение их количества в назальном секрете является показателем успешно проведенной АСИТ, как подкожной, так и сублингвальной, в то время, как снижение числа эозинофилов в периферическом кровотоке является более спорным; одновременно следствием успешной АСИТ является снижение уровня ЕСР в назальном секрете, а не в сыворотке крови [31, 32].

Существует ряд исследований, касающихся изучения маркеров воспаления, в частности, маркеров активации эозинофилов. Было обнаружено, что уровни различных лейкотриенов не меняются в процессе лечения [33], также как и не меняются уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе (изменения касаются только лишь случаев подкожной rush-АСИТ), в то время как содержание молекул адгезии ICAM-1 значительно уменьшается в ходе успешной АСИТ [34]. Стоит добавить, что существенной проблемой для оценки данных маркеров местного воспаления является то, что пациенты зачастую используют противовоспалительные препараты, в частности топические ГКС.

Заключение

Несмотря на более чем столетнее использование аллерген-специфической иммунотерапии, до сих пор продолжается поиск маркеров эффективности данного метода лечения, которые будут удовлетворять нескольким требованиям, а именно: быть достоверными, экономически выгодными, эффективными и легко доступными.

В настоящее время использование шкал оценки качества жизни, изучение ранней и поздней кожной реактивности, определение уровней общего и специфических IgE и IgG антител проводится достаточно широко. Одновременно с этим определение ИЛ-10, TGF- β , Treg, маркеров активации эозинофилов в качестве критериев эффективности АСИТ представляется достаточно перспективным, данные исследования могут быть легко выполнены в большинстве лабораторий. Тем не менее, актуальность использования этих

методов диагностики должна быть подтверждена у большого количества пациентов, в том числе и с полисенсibilizацией, что достаточно широко встречается в повседневной клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 May;123(5):1103-10.
2. Senna G, Calderon M, Makatsori M, et al. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;11(4):375-80.
3. Canonica GW, Baena Cagnani CE, Boussquet J et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):317-24.
4. Loureiro G, Tavares B, Chieira C, et al. Effect of dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007; 39:5-8.
5. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 507-514.
6. Rossi R, Monasterolo G, Passalacqua G. The biological potency of different extracts for sublingual immunotherapy assessed by skin prick test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010; 42:112-14.
7. Bullens DMA. Monitoring the effect of allergen immunotherapy: a clinician's dream comes true? *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 958-61.
8. Мокроносова М.А., Коровкина Е.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенным экстрактом пыльцы деревьев, адсорбированным на суспензии фосфата кальция. *Российский аллергологический журнал* 2010; №4: 79-84.
9. Dordal MT, Lluch-Bernal F, Sanchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation test: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(1):1-12.
10. Horak F, Zieglermayer P, Zieglermayer R, et al. Early onset of action of 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:471-7.
11. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2010; 65(3):290-5.
12. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, et al. UK Immunotherapy Study Group Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:319-25.
13. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К., Янченко В.В. Исследование безопасности и эффективности низкодозовых пероральных аллерговакцин для лечения бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2011; №2: 70-81.
14. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 621-31.
15. Fujita H., Soyka M.B., Akdis M., et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012 Jan 5; 2(1): 2.
16. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity*. 2008 Nov 14;29(5):771-81.
17. Новиков П.Д., Выхристенко Л.Р. Анализ спектра антител к бытовым аллергенам после пероральной аллерговакцинации больных бронхиальной астмой. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2005; №3: 50-61.
18. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004 Jun 7;199(11):1567-75.
19. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004, 4(4):313-8.
20. Aalberse R. The role of IgG antibodies in allergy and immunotherapy. *Allergy*. 2011; 66 Suppl 95: 28-30.
21. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin Immunol*. 2011 Apr;139(1):65-74.
22. Yamanaka K, Yuta A, Kakeda M. Induction of IL-10 producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):842-5.
23. Piconi S, Trabattoni D, Rainone V, et al. Immunological effect of sublingual immunotherapy: clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10 and IgG4. *J Immunol*. 2010 Dec 15;185(12):7723-30.
24. Ajduk J, Marinic I, Aberle N, et al. Effect of house dust mite immunotherapy on transforming growth factor beta 1-producing T cells in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Apr;100(4):314-22.
25. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996 Sep;15(3):404-9.
26. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. *Respir Med*. 2014 Oct;108(10):1409-23.

27. Liu YH, Tsai JJ. Production of salivary immunoglobulin A and suppression of dermatophagoides pteronyssinus-induced airway inflammation by local nasal immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 Oct;138(2):161-8.
28. Scadding G.W., Shamji M.H., Jacobson M.R., et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increase in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cell. *Clin Exp Allergy.* 2010 Apr; 40(4): 598-606.
29. Балаболкин И.И., Беляева Е.В., Соснина О.Б., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозах у подростков. *Российский аллергологический журнал*, 2013, №1, с.47-51.
30. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л. и др. Изменения иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом. *Мед. иммунол.* 2013; Т. 13, №1: 51-54.
31. Klimek L, Wolf H, Mewes T, et al. The effect of short term immunotherapy with molecular standardized grass and rye allergens on eosinophil cationic protein and tryptase in nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Jan; 103 (1 Pt 1): 47-53.
32. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):969-75.
33. Kopp MV, Mayatepek E, Engels E, et al. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti IgE (omalizumab). *Pediatr Allergy Immunol.* 2003 Oct;14(5):401-4.
34. Wachholz P.A., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(4): 313-318.

Сведения об авторах:

Коровкина Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний. 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а
 Телефон: +7 495 917-05-15, факс: +7 495 917-49-00,
 Моб. Тел. +7 916 717 61 15
 e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Воронцова Инесса Михайловна, кандидат биологических наук, асс. каф. поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом общеврачебной практики ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ МЗ РФ
 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
 Тел.: (4852) 30-56-51
 e-mail: vorontsova@yma.ac.ru

Поступила 5.10.2015 г.