Экспериментальные исследования | **The Experimental Researches**

УДК 615.07:615.015:616.98

ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЛАВАНВМІСНИХ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

Васюк[1] В. Л., Фурдичко[2] А. І.

[1]Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)
[2]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Досліджені антидисбіотичні та гепатопротекторні властивості двох нових засобів: леквін (лецитин+кверцетин+цитрат кальцію) і лекасил (лецитин+макуха розторопші-+цитрат кальцію) в порівнянні з препаратом квертулін (кверцетин+інулін+цитрат кальцію). Встановлено, що нові препарати більш ефективні ніж препарат порівняння.

Ключові слова: *гепатит, дисбіоз, флаван, гепатопротектор, антидисбіотичний засіб.*

Вступ

В патогенезі токсичного гепатиту значне місце посідає мікробний фактор. Так, є дані про роль Helicobacter pylori в розвитку запально-дистрофічних процесів в паренхімі печінки [1, 2]. Суттєву роль в альтерації печінки відіграє кишковий ендотоксин (ліпополісахарид) [3]. Порушення стану печінки спостерігаються при наявності дисбіозу [4, 5].

Печінка служить бар'єром на шляху кишкових бактерій та їх токсинів, забезпечуючи захист всього організму (антимікробна функція печінки [6]).

Мікробне «навантаження» на печінку суттєво збільшується в умовах кишкового дисбіозу. Якщо в такій ситуації виникає за різними причинами токсичне ураження печінки, це значно підсилює патологічний процес.

Для протидії дисбіозу використовують антидисбіотичні засоби, зокрема про- і пребіотики, імуномодулятори, адаптогени, антиоксиданти [7].

Встановлена антидисбіотична дія флаванвмісних сполук (біофлавоноїдів). Ці ж сполуки володіють і достатньо високой гепатопротекторной активністю [8].

Метою нашої роботи стало визначення гепатопротекторної активності трьох флаванвмісних препаратів, які володіють антидисбіотичною активністю. Це препарати: квертулін (кверцетин + інулін + цитрат кальцію) [9], леквін (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію) [10], лекасил (лецитин + макуха розторопші + цитрат кальцію) [11].

Матеріали і методи дослідження

Усі флаванвмісні препарати виробництва НВА «Одеська біотехнологія» і представляють собой порошки.

Досліди було проведено на 35 білих щурах лінії Вістар (самиці, 7 місяців, середня жива маса 216 г). Усіх щурів було поділено на 5 рівних груп: 1-а – інтактні (норма), 2-а, 3-я, 4-а і 5-а – у них відтворювали токсичний гепатит шляхом введення гідразин сульфату (внутрішньочеревно, в дозі 50 мг/кг трьохкратно на 8-й, 9-й і 10-й дні досліду) [12]. Антидисбіотичні препарати давали *per os* щоденно з першого дня досліду в дозі 300 мг/кг. Тривалість досліду становила 14 днів, після чого здійснювали евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Отримували сироватку крові, виділяли печінку. В печінці визначали активність уреази (показник мікробного обсіменіння)

[13], лізоциму (фактор неспецифічного імунітету) [14], біохімічні маркери запалення [15]: вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність еластази, а також активність лужної фосфатази, як показника холестазу [16], і активність антиоксидантного ферменту каталази [15].

В сироватці крові визначали рівень печінкових маркерів [17]: вміст білірубіну, активність АЛТ і активність лужної фосфатази. Також в сироватці крові визначали активність уреази і лізоцима і за їх співвідношенням розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [18]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [15].

Результати дослідів піддавали стандартній статобробці [19].

Результати та їх обґоворення

В таблиці 1 представлено результати визначення в сироватці крові ступеня дисбіозу за умов токсичного гепатиту та його профілактики за допомогою флаванвмісних засобів. Видно, що за умов токсичного гепатиту спостерігається суттєве збільшення (в 2,6 разів) ступеня дисбіозу, який суттєво знижують усі використані нами препарати. Більше за всіх знижували ступінь дисбіозу леквін та лекасил.

В таблиці 2 представлено результати визначення в печінці активності уреази і лізоциму та розрахункові показники ступеня дисбіозу. Видно, що за умов гепатиту суттєво збільшується активність уреази (на 43 %), а активність лізоциму, навпаки, знижується (на 28 %). Під дією флаванвмісних засобів активність уреази знижується, а активність лізоциму зростає (в більшій мірі при застосуванні леквіну і лекасилу).

Ступінь дисбіозу в печінці щурів за умов гепатиту зростає в 2 рази, а при введенні препаратів знижується, особливо під впливом леквіна та лекасила.

В таблиці 3 представлено результати визначення в печінці рівня маркерів запалення: вмісту МДА і активності еластази. Видно, що у щурів з гепатитом достовірно зростає рівень обох маркерів. Введення флаванвмісних

Таблиця 1

Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на ступінь дисбіозу в сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом (*M ± m, n*=7 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Ступінь дисбіозу, од.
1	Інтактні (норма)	1,00 ± 0,10
2	Гепатит токсичний (ГТ)	2,60 ± 0,23 $p < 0,01$
3	ГТ + квертулін	1,62 ± 0,18 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
4	ГТ + леквін	1,17 ± 0,14 $p > 0,3$; $p_1 < 0,01$; $p_2 > 0,05$
5	ГТ + лекасил	1,02 ± 0,13 $p > 0,8$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$

Примітки: p – в порівнянні з гр. 1; p_1 – в порівнянні з гр. 2, p_2 – в порівнянні з гр. 3.

Таблиця 2

Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на активність уреази, лізоцима і ступінь дисбіоза в печінці щурів з токсичним гепатитом (*M ± m, n*=7 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу
1	Інтактні (норма)	1,54 ± 0,14	76 ± 6	1,00 ± 0,13
2	Гепатит токсичний (ГТ)	2,20 ± 0,22 $p < 0,05$	55 ± 5 $p < 0,05$	1,99 ± 0,20 $p < 0,05$
3	ГТ + квертулін	1,89 ± 0,10 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	58 ± 6 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	1,62 ± 0,18 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	ГТ + леквін	1,80 ± 0,14 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,3$	70 ± 5 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,27 ± 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
5	ГТ + лекасил	1,98 ± 0,24 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$ $p_2 > 0,3$	68 ± 3 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,43 ± 0,16 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 3

Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення в печінці щурів з токсичним гепатитом (*M ± m, n*=7 в усіх групах)

№№ пп	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1	Інтактні (норма)	101,1 ± 8,1	193,7 ± 3,5
2	Гепатит токсичний (ГТ)	122,5 ± 4,8 p<0,05	255,6 ± 12,4 p<0,01
3	ГТ + квертулін	107,3 ± 8,0 p>0,3; p_1>0,05	210,1 ± 9,4 p>0,05; p_1<0,05
4	ГТ + леквін	116,3 ± 7,5 p>0,5; p_1>0,3; p_2>0,3	207,3 ± 3,8 p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,5
5	ГТ + лекасил	102,8 ± 2,9 p>0,5; p_1<0,05; p_2>0,3	198,4 ± 9,9 p>0,5; p_1<0,05; p_2>0,3

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 4

Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на активність лужної фосфатази в сироватці крові і в печінці щурів з токсичним гепатитом (*M ± m, n*=7 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Лужна фосфатаза	
		сироватка, мк-кат/л	печінка, мк-кат/кг
1	Інтактні (норма)	1,60 ± 0,11	1,46 ± 0,27
2	Гепатит токсичний (ГТ)	6,56 ± 0,40 p<0,001	4,05 ± 0,24 p<0,01
3	ГТ + квертулін	5,46 ± 0,36 p<0,001; p_1>0,05	2,11 ± 0,17 p>0,05; p_1<0,05
4	ГТ + леквін	4,46 ± 0,73 p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,05	2,11 ± 0,17 p>0,05; p_1<0,05; p_2=1
5	ГТ + лекасил	3,35 ± 0,44 p<0,01; p_1<0,01; p_2<0,01	2,11 ± 0,31 p>0,05; p_1<0,05; p_2=1

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 5

Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на активність каталази і індекс АПІ в печінці щурів з токсичним гепатитом (*M ± m, n* = 7 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	Інтактні (норма)	6,42 ± 0,12	0,61 ± 0,02
2	Гепатит токсичний (ГТ)	6,29 ± 0,09 p>0,3	0,51 ± 0,01 p<0,01
3	ГТ + квертулін	6,27 ± 0,05 p>0,05; p_1>0,5	0,58 ± 0,02 p>0,3; p_1<0,05
4	ГТ + леквін	6,42 ± 0,04 p=1; p_1>0,05; p_2<0,05	0,55 ± 0,02 p>0,05; p_1>0,05; p_2>0,3
5	ГТ + лекасил	6,26 ± 0,05 p>0,05; p_1>0,5; p_2>0,8	0,61 ± 0,03 p=1; p_1<0,02; p_2>0,3

Примітки: див. табл. 1.

препаратів знижує рівень маркерів запалення, особливо активність еластази. Найкращий результат отримано в разі використання лекасилу.

В таблиці 4 представлено результати визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові і в печінці. Видно, що активність цього фермента значно зростає в сироватці крові (в 4 рази) і в печінці (в 2,8 разів4), що свідчить про розвиток холестазу [20]. Усі препарати майже вдвічі знижують активність фермента в печінці, а в сироватці крові вдвічі знижує активність фосфатази лекасил; леквін знижує в 1,5 рази і квертулін в 1,2 рази.

В таблиці 5 представлено результати визначення активності каталази та рівень індекса АПІ. Видно, що активність каталази в печінці не змінюється при гепатиті і дії препаратів, однак індекс АПІ достовірно знижується при гепатиті і зростає при дії квертуліну і лекасилу.

На рисунку показано результати визначення рівня печінкових маркерів в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом, які отримували флаванвмісні препарати. З цих даних видно, що рівень усіх маркерів достовірно зростає у щурів з гепатитом і повністю нормалізується під впливом флаванвмісних препаратів для вмісту білірубіну і активності АЛТ. Активність лужної фосфатази знижується,

особливо під впливом лекасилу, однак до норми не повертається.

Таким чином, отримані нами результати показали, що нові антидисбіотичні засоби, а саме леквін і лекасил, володіють гепатопротекторною активністю, яка перевищує активність препарату порівняння квертуліну.

Більш висока лікувально-профілактична дія леквіну і лекасилу дає підстави для їх подальшого клінічного дослідження. Особливо слід підкреслити високу терапевтичну активність лекасилу, який містить комплекс флаволігнанів розторопші. Важливо підкреслити, що використання в складі цього препарата макухи з насіння розторопші суттєво знижує його вартість.

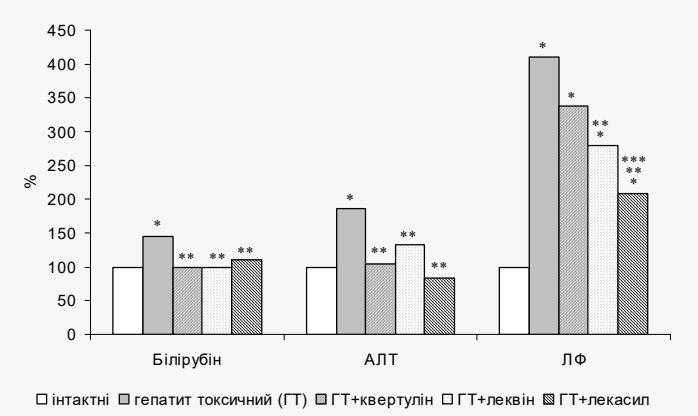

Рис. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень печінкових маркерів в сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом
*– $p < 0,05$ в порівнянні з гр. «інтактні»; **– $p < 0,05$ в порівнянні з гр. «ГТ»; ***– $p < 0,05$ в порівнянні з гр. «ГТ+квертулін»

Висновки

1. Флаванвмісні препарати квертулін, леквін і лекасил володіють антидисбіотичною і гепатопротекторною активністю за умов токсичного гепатиту.
2. Леквін і особливо лекасил за своєю лікувально-профілактичною дією перевищують препарат порівняння квертулін.

Література

1. Исаева Г. Ш. Возможное участие бактерий рода Helicobacter в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 14-22.
2. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения Helicobacter pylori-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
3. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В. А. Петухов // Трудный пациент (Архив). – 2006. – № 4. – С. 10-16.
4. Давыдова Т. Р. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Т. Р. Давыдова, Я. Н. Карасенков, Е. Ю. Хавкина / / Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 23-24.
5. Альтерация печени при экспериментальном дисбиозе у крыс / А. С. Созинов, С. Р. Абдулхаков, А. П. Киясов [и др.] // БЭБИМ. – 2003. – т. 136, № 7. – С. 23-26.
6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю.В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
7. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.
8. Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.
9. Патент на корисну модель, Україна 71429, МПК A61P 1/16. Гепатопротектор (Квертулін) / Левицький А. П., Левченко О. М., Скидан М. І. [та ін.]. – Опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13.
10. Патент на корисну модель, Україна 108536. Антидисбіотичний засіб «Леквін» / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 25.07.2016, Бюл. № 14.
11. Фурдичко А. І. Вплив гепатопротектору з вмістом розторопші та лецитину на стан пародонта у щурів з токсичним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2016. – № 2(95). – С. 9-13.
12. Пустовойт П. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях жел-

чевыводящих путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П. И. Пустовойт. – Львов, 1983. – 22 с.

13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
15. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
16. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
17. Г орячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике [3-е изд.] / А. М. Горячковский. Одесса: Экология, 2005. - 616 с.
18. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
19. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.
20. Широкова Е. Н. Современные подходы к диагностике и лечению холестаза / Е. Н. Широкова // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2008. – № 4. – С. 33-39.

References

1. Isaeva G. Sh. The possible participation of Helicobacter bacteria in pathogenesis of hepatobiliary diseases. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 4: 14-22.
2. Tsodikov G. V., Zyakun A. M., Klimova E. V. The achievements and projects of study of Helicobacter pylori-infections. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2011; 2: 46-49.
3. Petukhov V. A. Dysbiosis, endotoxin agressia, disturbance of liver function and disfunctia of endothelium in surgery. The modern view on the problem. Trudnyi patsient (Arkhiv). 2006; 4: 10-16.
4. Davydova T. R., Karasenkov Ia. N., Khavkina E. Iu. The dysbiosis problem in stomatologicae practice. Stomatologiia. 2001; 1: 23-24.
5. Sozinov A. S., Abdulkhakov S. R., Kiyasov A. P. [et al.]. Alteration of the rats liver in experimental dysbiosis. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsynu. 2003; 136(7): 23-26.
6. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobic function of liver].Odessa, KP OGT, 2011: 141.
7. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. Visnyk stomatologii. 2014; 4(89): 89-92.
8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Levchenko O. M. [et al.]. Bioflavonoidnye gepatoprotektory [Bioflavonoid hepatoprotectors]. Odessa: KP OGT, 2014: 86.
9. Levitsky A. P., Levchenko O. M., Skidan M. I. [et al.]. Hepatoprotector. Patent of Ukraine 71429. IPC A01P 1/16. Application number u 2012 00359. Date of filling: 26.01.2012. Publ.: 10.07.2012. Bul. № 13.
10. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Antidysbiotic preparation "Lekvin". Patent of Ukraine 108536. IPC (2016.01) A61K 36/00, A61P 3/00. Date of filling: 23.12.2015. Publ.: 25.07.2016. Bul. № 14.
11. Furdychko A. I. The influence of hepatoprotector with Silybum marianum and lecithin upon the state of periodontium in rats with toxic hepatitis. Visnyk stomatologii. 2016; 2(95): 9-13.
12. Pustovoyt P. I. Clinical-experimemtal substantiation of the use of inhibitors of proteases at the diseases of bile passages: author's abstract of candidate's thesis in medicine. Lviv, 1983: 22.
13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue: 49-50.
14. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
15. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti:

metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.

16. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005:50.
17. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.
18. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
19. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program "Statistika" [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]. Moskva, Media Sfera, 2002.
20. Shurokova E. N. The modern approaches to cholestase diagnostic and treatment. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii. 2008; 4: 33-39.

Резюме

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛАВАНСОДЕРЖАЩИХ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Васюк В.Л., Фурдычко А.И.

Исследованы антидисбиотические и гепатопротекторные свойства двух новых препаратов: леквин (лецитин+кверцетин+инулин+цитрат кальция) и лекасил (лецитин+жмых расторопши+цитрат кальция) в сравнении с препаратом квертулин (кверцетин+инулин+цитрат кальция). Установлено, что новые препараты более эффективны, чем препарат сравнения.

Ключевые слова: *гепатит, дисбиоз, флаван, гепатопротектор, антидисбиотические средства.*

Summary

THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE EFFICACY OF THE FLAVANIC ANTIDYSBIOTIC MEANS IN THE RATS WITH TOXIC HEPATITIS

Vasyuk V.L., Furdychko A.I.

The aim: To determine hepatoprotective activity of 3 flavanic antidysbiotic means (quertulin, lequin and lekasil).

The materials and methods: Quertulin (quercetin+inuline+citrate Ca), lequin (lecithin+quertulin) and lecasil (lecithin+oil cake Silybum marianum+citrate Ca) were used in dose 300 mg/kg per os in the rats wits hydrazin sulphate hepatitis. The experiment was 15 days. The markers of inflammation (the content MDA and the activity elastase) were determined in liver. The hepatitis markers (the content bilirubine, the activity ALT and activity alcaline phosphatase) were determined in serum.

The findings: The levels of the markers of inflammation raised in liver of rats with hepatitis, but after flavance means introducing they decreased. The levels of liver markers in serum raised in rats with hepatitis, but they decreased after flavanic means introducing. The lequin and lecasil were more active than quertulin.

The conclusion: The were flavanic means lequin and lecasil has antidysbiotic and hepatoprotective effectiveness.

Key words: *hepatitis, dysbiosis, flavane, hepatoprotectors, antidysbiotic means.*

Впервые поступила в редакцию 12.04.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования