

УДК 616.211-002-056.3-053.7-036

М.І.Деркач  
В.В. Чоп'як\*  
В.Ю.Гаєвський\*

## АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

Івано-Франківський національний  
медичний університет  
\*Львівський національний медичний  
університет імені Д.Галицького

**Ключові слова:** алергічний риніт,  
поліпозний риносинусит, IgE-  
синдром, алергічна специфічна  
імуноterapia.

**Резюме.** IgE-опосередкована гіперчутливість зустрічається у 25% населення індустріально розвинених країн та проявляється клінічно у вигляді різних захворювань, таких як: алергічний риніт (сезонний, цілорічний), алергічний варіант бронхіальної астми, atopічний дерматит, кропив'янка, алергічний кон'юнктивіт та системні анафілактичні реакції. Основним ускладненням алергічного риніту є поліпозний риносинусит. Відома ключова роль високоспецифічного IgE в посиленні відповіді сенсibiliзованих T-лімфоцитів. Лікування специфічними алергенами значно знижує прояви пізньої лімфоцитарноопосередкованої фази алергічного запалення. Алергічна специфічна імуноterapia запобігає можливості розвитку нової або повторної сенсibiliзації різними алергенами, а також зменшує ризик розвитку астми та поліпозного риносинуситу в пацієнтів з алергічним ринітом. Спостереження за пацієнтами, які мають алергічну патологію в Західному регіональному центрі клінічної імунології та алергології протягом 10 років показали, що кількість IgE-залежних захворювань становить 72,3% від загальної кількості обстежених 5845 хворих, а специфічну терапію отримали лише 5,3%. Необхідне більш глибоке розуміння механізмів алерген специфічної імуноterapia.

### Вступ

Як відомо, найбільш поширеною формою алергічних реакцій є IgE-опосередкована гіперчутливість, яка за даними різних авторів зустрічається у 25% населення індустріально розвинених країн. Даний різновид алергії є відповіддю на різні антигени, найчастіше білкової природи, і проявляється клінічно у вигляді різних захворювань, таких як: алергічний риніт (сезонний, цілорічний), алергічний варіант бронхіальної астми, atopічний дерматит, кропив'янка, алергічний кон'юнктивіт та системні анафілактичні реакції. Алергічне запалення, як реакція на алерген, може бути локальною (з ураженням органа-мішені у разі алергічного риніту і бронхіальної астми), так і системною (у разі анафілаксії) [1].

Незважаючи на більше, ніж столітній ювілей термін «алергія», етіологія і патогенез більшості алергічних захворювань залишаються до кінця не дослідженими. Накопичений за останні роки науковий матеріал підтверджує, що алергічні імунні реакції є складними багатофакторними процесами, залежними від генетичної схильності, шляхів проникнення алергену, дози та часу його експозиції, а в деяких випадках від структурних характеристик самого алергену.

© М.І.Деркач, В.В. Чоп'як, В.Ю.Гаєвський, 2013

Одним з найбільш поширених і виражених ускладнень алергічного риніту є поліпозний риносинусит (ПРС). Проблема ПРС є досить унікальною і вона полягає у локальному формуванні поліпів, які легко визначаються візуально і, здавалося б, є відбитком феномену locus morbi, але насправді вбирає в себе досить істотні, патогенетично значущі зміни імунної, нервової, ендокринної, дихальної та інших систем організму.

Щодо алергічного риніту ще в 1921 Prausnitz і Kustner показали, що алерген-специфічна гіперчутливість може бути передана від людини до людини шляхом введення сироватки. У 1966-67 роках цей сироватковий фактор переносу був ідентифікований як окремий клас імуноглобуліну IgE. Однак тільки в останні десятиліття стало відомо, що під час сенсibiliзації до алергену в організмі людини відбувається формування алергенспецифічних CD4+T-хелперів, які були віднесені до Th2-популяції клітин, здатних виробляти певний спектр цитокінів, IL-4 і IL-13, які відповідають за перемикання синтезу плазматичними клітинами імуноглобулінових молекул, зокрема класу IgE. [2].

Молекули алергенспецифічного IgE здатні зв'язуватися з високоафінними рецепторами

(FcεR1) на поверхні тучних клітин і базофілів, щільність яких на поверхні цих клітин у генетично-схильних пацієнтів дуже висока. Повторне надходження алергену в організм таких сенсibilізованих пацієнтів, призводить до його приєднання до комплексу IgE-FcεR1 із наступною дегрануляцією тучних клітин і базофілів та вивільненням великої кількості високоактивних амінів, таких як гістамін, простагландини, лейкотрієни, хемокіни та інших цитокінів, ефекти яких обумовлюють характер алергічного запалення. Як з'ясувалося в останні роки, IgE здатний також зв'язуватися з вказаними високоафінними рецепторами (FcεR1) на поверхні дендритних клітин і макрофагів шкіри, слизових оболонок, а також низькоафінними рецепторами (відомими як FcεRII), розташованими безпосередньо на В-лімфоцитах [3]. Необхідно відмітити, що цей процес збільшує поглинання алергену цими клітинами з подальшою презентацією алергенних пептидів специфічним CD4 + CDY+ Т-лімфоцитам (хелперам II типу), поява яких пов'язана з пізньою стадією алергічної реакції [4].

Останні експериментальні дані, одержані в умовах *in vivo* підтверджують ключову роль високоспецифічного IgE в посиленні відповіді сенсibilізованих Т-лімфоцитів стосовно до алергену, в той час, як лікування із застосуванням IgE-специфічних антитіл значно знижує прояви алерген-індукованої пізньої фази алергічного запалення. Було відзначено, що продукція серії цитокінів IL-4, IL-5, IL-9 і IL-13 алергенспецифічними Th2-клітинами сприяє стійкому виживанню, проліферації еозинофілів у вогнищі мукозального запалення, а також диференціювання тучних клітин і гіперпродукції слизу. Локальна продукція IFN-γ і TNF-α, разом з експресією CD95+ ліганда (відомого як Fas-ліганд) на поверхні Th1-клітин призводить до апоптозу епітеліальних клітин, що, в кінцевому рахунку, порушує бар'єрні функції шкіри і слизових оболонок.

Метод алергенспецифічної імунотерапії (ASIT) включає в себе повторне введення сенсibilізуючої дози алергену шляхом підшкірної ін'єкції або, нещодавно запропонованого сублінгвального введення. ASIT вперше запропонована на початку минулого століття, коли була доведена клінічна ефективність цього методу, здатного індукувати імунологічну толерантність.

ASIT запобігає можливості розвитку нової або повторної сенсibilізації різними алергенами, а також зменшує ризик розвитку астми та поліпів носа у пацієнтів з алергічним ринітом. Використання методу ASIT реально покращує якість життя пацієнтів за рахунок зменшення симптомів

захворювання та виникнення ускладнень від перманентного прийому протиалергічних лікарських засобів. Зокрема було показано зниження сезонного підйому рівня специфічного IgE і неспецифічної гіперреактивності бронхів у хворих на бронхіальну астму. У процесі проведення ASIT істотно знижується імунологічна відповідь слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів на введення інгаляційних алергенів, разом зі зниженням пізньої фази алергічного запалення [8].

З часом, для підвищення ефективності ASIT та зменшення побічних дій, екстракти алергенів були адсорбовані на допоміжні носії, в основному для тривалого вивільнення алергену з депо. Крім того, були зроблені перші спроби модифікації алергенів шляхом розщеплення, створення коротких пептидних молекул або шляхом їх хімічної модифікації [9].

У 1980-х роках за допомогою рекомбінантної ДНК-технології була проведена молекулярна характеристика амінокислотних послідовностей епітопів деяких алергенів і встановлена локалізація деяких «причинних» генів, відповідальних за розвиток алергії. Після серії наукових відкриттів було отримано велику кількість синтетичних аналогів більшості поширених епітопів і рекомбінантних алергенів для їх подальшого терапевтичного використання [10]. За останні десять років у клінічних випробуваннях ASIT почали використовуватися синтетичні пептиди, що містять Т-клітинні епітопи відомих алергенів, які були модифіковані за допомогою генної інженерії з метою зменшення їх алергезируючих властивостей, а також нові рекомбінантні «нативні» алергени, здатні зберігати природні молекулярні послідовності та конформації, пов'язані з імуностимулюючими синтетичними олігодиоксинуклеотидами, що містять CpG-мотиви [11].

Незважаючи на величезну кількість проведених досліджень, механізми, які опосередковують протизапальні ефекти ASIT залишаються до кінця не відомими. Тим не менш, деякі загальні патогенетичні варіанти розвитку подій описані досить добре. Стало відомо, що ASIT змінює реакції, опосередковані взаємодією між антигенпрезентуючими клітинами (APC), Т-і В-лімфоцитами, а також кількість і функціональну активність основних ефекторних клітин, що опосередковують алергічні реакції. Прикладом може бути зменшення кількості Th2 клітин і еозинофілів у вогнищах алергічного запалення, а також спостережуване «сезонне» зниження кількості еозинофілів, базофілів і тучних клітин у слизових оболонках, задіяних в IgE-опосередкованому вивільненні гістаміну та інших біологічно активних речовин [12].

Антигенпрезентуючі клітини (APC), зокрема дендритні клітини, здатні безпосередньо контролювати, як імунологічну відповідь на алергени, так і формувати імунологічну толерантність за допомогою інтерпретації отриманих сигналів та утворення антиген-асоційованих молекулярних патернів. Властивості толерантності дендритних клітин (DC) залежать від стадії зрілості і функціональної активності цих клітин [13]. Як виявилося, дендритні клітини здатні контролювати імунну відповідь і толерантність покривного епітелію у відношенні до нових антигенних стимулів на території слизових оболонок. При цьому дендритні клітини входять до складу інтегрованої імунологічної мережі шкіри і слизових (MALT, BALM, SALT), здатні захоплювати алерген і мігрувати в Т-клітинну зону регіонарних лімфатичних вузлів, де і зосереджуються протягом 12 годин після впливу алергену [14]. При відсутності протизапальних сигналів, як це має місце при ASIT, зрілі імунокомпетентні дендритні клітини починають експресувати ряд стимуляційних молекул, поява яких характерно для проміжних за зрілістю форм дендритних клітин, що в кінцевому підсумку призводить до порушення процесів міжклітинної взаємодії з Т-лімфоцитами в периферичних лімфатичних вузлах та індукції імунологічної толерантності. Деякі останні дослідження підтверджують роль дендритних клітин в індукції певної популяції CD4 + Т-лімфоцитів, здатних у великій кількості продукувати IL-10, зазначені в сучасній літературі терміном Т-регуляторні клітини (Treg) із фенотипом і функціональними властивостями Т-хелперів. На думку багатьох авторів, поява цієї популяції регуляторних клітин, мабуть і є основним позитивним підсумком при проведенні ASIT [15]. При багаторазовому проведенні ASIT стимуляції Т-лімфоцитів за допомогою контакту з незрілими дендритними клітинами призводить до появи цілої генерації Treg1 клітин зі слабкою здатністю до подальшої автономної регенерації. Однак така антигенна презентація причинного антигену незрілими дендритними клітинами призводить до посилення продукції IL-10 Treg клітинами, що в кінцевому підсумку з часом призводить до ослаблення алергічної запальної реакції. Останні клінічні випробування ASIT показали, що збільшення концентрації IL-10 може бути пов'язано з безпосереднім синтезом даного цитокіну іншими APC (В-лімфоцитами, моноцитами / макрофагами) і формуванням на цьому тлі генерації IL-10-секретуючих Treg клітин [16].

Останнім часом більшість вчених схиляється до думки, що індукція толерантності, пов'язана з

формуванням генерації Treg клітин, яка є важливим моментом ASIT з формування нормальної імунної реакції на причинний алерген. А під впливом ASIT периферична імунологічна толерантність може бути пов'язана не тільки зі збільшенням автокринної продукції Treg клітинами підвищеного рівня IL-10, а й інших протизапальних цитокінів (TGF- $\beta$ , IL-25 тощо) [17]. Продукція певного профілю цитокінів Treg клітинами може варіювати залежно від органу, в якому вони присутні, або шляхів, за яких проходить їх активація. Виявилося, що Treg клітини в різних експериментальних умовах здатні продукувати різну комбінацію цитокінів, наприклад: IL-10 із невеликою кількістю IFN- $\gamma$ , IL-10 у поєднанні з TGF- $\beta$ , або тільки IL-10 [18].

Було встановлено, що Treg клітини, у відповідь на вплив алергенів кліщів домашнього пилу або пилку берези на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів виробляють IL-10 і TGF- $\beta$ . Ці субкласи регуляторних клітин були позначені, як Th3 клітини. Treg клітини, індуквані активацією Toll-Like рецепторів, здатні продукувати, в основному IL-10 із невеликою кількістю IFN- $\gamma$ , а Treg1 клітини, індуквані алергенами отрути перетинчасто-крилих у відповідь на проведену ASIT переважно виробляють IL-10 [19]. Таким чином, виявилося, що множинні Treg клітини є неоднорідними, і залежно від впливу мікрооточення здатні продукувати різні комбінації цитокінів.

Попередні дослідження вказували на перехід від Th2-типу системної відповіді до Th1 клітинної відповіді у хворих у пізній стадії алергічної реакції в шкірі та слизових оболонках. Більшість сучасних досліджень вказує на те, що ASIT алергенами пилку рослин призводить до збільшення у слизовій оболонці периферичних Treg клітин, здатних синтезувати IL-10 і TGF- $\beta$ . При цьому локальна присутність CD4 + CD25 + Treg клітин у назальній епітелії і збільшення їх кількості після проведеної ASIT безпосередньо підтверджує роль цих клітин в індукції та підтримці алергенспецифічної толерантності. При цьому збільшення кількості цих клітин корелює з клінічною ефективністю проведеної ASIT і зменшенням сезонного алергічного запалення [20].

Суттєва роль у формуванні імунологічної толерантності при проведенні ASIT відводиться IL-10, ключовому цитокіну, здатному регулювати синтез антиген-специфічних IgG і IgE. Встановлено, що IL-10 залишається потужним імуносупресивним фактором, як для синтезу загального, так і алергенспецифічного IgE. Високі концентрації IL-10 призводять до системного підвищен-

ня рівня продукції плазматичними клітинами імуноглобулінів класу G4 (IgG4). Таким чином, IL-10 здатний не тільки індукувати Т-клітинну імунологічну толерантність, але і регулювати формування специфічного ізотипу плазматичних клітин зі зміною профілю високоспецифічної відповіді на алерген з IgE-залежного на IgG4-домінуючу імунологічну відповідь.

Було відзначено, що в процесі проведення ASIT у пацієнтів із проявом алергії на антигени кліща домашнього пилу, протягом 70 днів після терапії спостерігалось значне збільшення питомої ваги в сироватці IgA і IgG4, що збігається за часом із підвищенням концентрації IL-10 і TGF- $\beta$ . Це багато в чому пояснює асоціативну роль IgA і TGF- $\beta$ , а також IgG4 і IL-10 у формуванні периферичної імунологічної толерантності у впливі алергенів на здорових осіб. Цілком можливо, що зниження співвідношення IgE / IgG4 в процесі проведення ASIT супроводжується формуванням клітинної девіації від алергенспецифічних Th2 клітин до Treg клітинної популяції.

Однак, незважаючи на те, що терміни формування Treg клітинної генерації в процесі проведення ASIT обчислюються кількома днями, значне зниження рівня алергенспецифічних IgE відбувається протягом року. Причина такого тимчасового розриву ймовірно пов'язана з певним періодом «напіврозпаду» в концентрації специфічних антитіл. Значна частина часу при проведенні серій ASIT ймовірно йде на виснаження клону довгоживучих алергенспецифічних плазматичних клітин, термін життя яких може бути ще однією мішенню для проведення додаткової супутньої імуномодуляції.

Спостереження за пацієнтами, які мають алергічну патологію в Західному регіональному центрі клінічної імунології та алергології протягом 10 років показали, що кількість IgE-залежних захворювань становить 72,3% від загальної кількості обстежених 5845 хворих. Переважна кількість були хворі на поліноз – 91,8%, алергічний риніт – 84,7%, атопічний дерматит – 70,2% бронхіальну астму – 58,6% кропив'янку – 54,8%, інші IgE-залежні захворювання/реакції – 50,8%. Проведення алергенспецифічної діагностики визначає необхідність застосування АСІТ. На жаль, відсоток тих пацієнтів, які отримали цей вид терапії становить лише 5,3%. Хворі, які мали поліпи носа склали 4,2 % проконсультованих та 26,2% - від хворих на алергічний риніт, поліноз, бронхіальну астму. Причин такого низького застосування цього виду лікування багато. В сучасних умовах настала необхідність більш широкого навчання лікаря-алерголога та самих пацієнтів змінити

відношення та розуміння щодо використання СІТ та особливо сублінгвальної СІТ як доказового методу лікування з рівнем доказовості А саме IgE- залежних алергічних хвороб.

**Література.** 1. Akdis, C. A. Mechanisms of allergic disease. // *Curr. Opin Immunol.* 18, 718–726 (2006). 2. Valenta, R. Immunotherapy of allergic disease. // *Adv. Immunol.* 82, 105–153 (2004). 3. Gould, H. J. & Sutton, B. J. IgE in allergy and asthma today. // *Nature Rev. Immunol.* 8, 205–217 (2008). 4. Akdis, M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. // *Curr. Opin Immunol.* 18, 738–744 (2006). 5. Verhagen, J. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 176–183 (2006). 6. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T. & Ono, M. Regulatory T cells and immune tolerance. // *Cell* 133, 775–787 (2008). 7. Chatila, T. A. Role of regulatory T cells in human diseases. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 116, 949–959; quiz 960 (2005). 8. Kearley, J., Robinson, D. S. & Lloyd, C. M. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 122, 617–624 (2008). 9. Ling, E. M. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. // *Lancet* 363, 608–615 (2004). 10. Jutel, M. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. // *Eur. J. Immunol.* 33, 1205–1214 (2003). 11. Verhoef, A., Alexander, C., Kay, A. B. & Larche, M. T cell epitope immunotherapy induces a CD4+ T cell population with regulatory activity. // *PLoS Med.* 2, P33-38 (2005). 12. Akdis, M. 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.* 199, P1567–1575 (2004). 13. Kearley, J., Barker, J. E., Robinson, D. S. & Lloyd, C. M. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. // *J. Exp. Med.* 202, 1539–1547 (2005). 14. Jutel, M. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. // *Eur. J. Immunol.* 33, 1205–1214 (2003). 15. Akdis, M., Blaser, K. & Akdis, C. A. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 116, 961–968 (2005). 16. Akdis, C. A., Blesken, T., Akdis, M., Wuthrich, B. & Blaser, K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. // *J. Clin. Invest.* 102, 98–106 (1998). 17. Jutel, M. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. // *Eur. J. Immunol.* 33, 1205–1214 (2003). 18. Wan, Y. Y. & Flavell, R. A. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor- $\beta$  and T regulatory cells in immune regulation. // *Immunol. Rev.* 220, 199–213 (2007). 19. Meiler, F., Klunker, S., Zimmermann, M., Akdis, C. A. & Akdis, M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. // *Allergy* 63, 1455–1463 (2008). 20. Wu, K., Bi, Y., Sun, K. & Wang, C. IL-10-producing type 1 regulatory T cells and allergy. // *Cell Mol. Immunol.* 4, 269–275 (2007). 21. Akdis, C. A., Blesken, T., Akdis, M., Wuthrich, B. & Blaser, K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. // *J. Clin. Invest.* 102, 98–106 (1998). 22. Meiler, F. In vivo switch to IL-10 secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. // *J. Exp. Med.* 205, 2887–2898 (2008).

#### АЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

*М.И. Деркач, В.В. Чопьяк, В.Ю. Гаевский*

**Резюме.** IgE-опосредованная гиперчувствительность, которая по данным различных авторов встречается в 25% населения индустриально развитых стран и проявляется клинически в виде различных заболеваний, таких как: аллергический ринит (сезонный, круглогодичный), аллергический вариант бронхиальной астмы, атопический дерматит, крапивница, аллергический конъюнктивит и анафилактические

реакции. Основным осложнением аллергического ринита является полипозный риносинусит. Наблюдение за пациентами, которые имеют аллергическую патологию в Западном региональном центре клинической иммунологии и аллергологии в течение 10 лет показали, что количество IgE-зависимых заболеваний составляет 72,3% от общего количества обследованных 5845 больных. Последние экспериментальные данные, полученные в условиях *in vivo* подтверждают ключевую роль высокоспецифического IgE в усилении ответа сенсibilизированных Т-лимфоцитов на действие аллергена, в то время, как лечение с применением IgE-специфических антител значительно снижает проявления аллерген-индуцированной поздней фазы аллергического воспаления. Noon и коллеги первыми провели исследование активной иммунизации больных подкожными инъекциями пыльцевых экстрактов с целью предотвращения аллергии на пыльцу растений. Было доказано, что аллергическая специфическая иммунотерапия предотвращает возможность развития новой или повторной сенсibilизации различными аллергенами, а также уменьшает риск развития астмы у пациентов с аллергическим ринитом.

**Ключевые слова.** Аллергический ринит, полипозный риносинусит, IgE, аллергическая специфическая иммунотерапия.

UDC 616.211-002-056.3-053.7-036

#### ALLERGIC RHINITIS: A CURRENT VIEW ABOUT DIAGNOSTICS AND THERAPY

*M.I.Derkach, V. Chopiak V.Yu.Hayevsky*

**Purpose.** IgE-mediated hypersensitivity is found in 25% of the population in industrialized countries and it's clinically mani-

festated in the form of different diseases such as: allergic rhinitis, allergic asthma, atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis and systemic anaphylactic reactions. The main complication of allergic rhinitis is nasal polyposis. That is why it is so important to investigate such pathology. **Design / Approach.** Monitoring patients with allergic diseases during 10 years have shown that the number of IgE-dependent diseases is 72.3% of the total surveyed 5845 patients in Western Regional Center of Clinical Immunology and Allergology. **Findings.** Recent experimental data obtained *in vivo* confirm the key role of highly specific IgE in strengthening the response of T lymphocytes in relation to allergens while treatment with IgE-specific antibodies significantly reduces expression of allergen-induced late phase of allergic inflammation. The first study of active immunization of patients with subcutaneous injections of pollen extracts for the prevention of allergies to pollen was described by Noon and colleagues. **Conclusions.** It has been proved that allergic specific immunotherapy prevents the possibility of a new or re-sensitization of different allergens and reduces the risk of asthma in patients with allergic rhinitis.

**Keywords.** Allergic rhinitis, nasal polyposis, IgE, allergic specific immunotherapy.

Ivano-Frankivsk National Medical University  
\*Lviv National Medical University named by Danylo  
Halytskyy

*Clin. and experim. pathol.* - 2013. - Vol.12, №3 (45). - P.222-226.

Надійшла до редакції 03.09.2013

Рецензент – проф. В.Ф.Милецький

© М.І.Деркач, В.В. Чоп'як, В.Ю.Гаяевський, 2013