

**Ключові слова:** еритроцити, метаболізм, ретикулоцити, тренувальний макроцикл, селен-актив.

#### Резюме

Романюк К.Б., Гаврилин В.О. Влияние "селен актива" на структуру и метаболизм эритроцитов спортсменов, которые занимаются бегом на короткие дистанции.

Дополнительное использование в реабилитационных мероприятиях у спортсменов, которые занимаются бегом на короткие дистанции, препарата "Селен актив" имеет существенное антиоксидантное действие, повышает активность системы антиоксидантной защиты, энергетический потенциал, улучшает показатели структурного состава эритроцитов. Полученные данные могут служить базой для дальнейших разработок реабилитационных мероприятий для спортсменов.

**Ключевые слова:** эритроциты, метаболізм, ретикулоцити, тренувальний макроцикл, селен-актив.

#### Summary

Romaniuk K.B., Gavrilin V.O. The influence of "Selenium-active" on the structure and metabolism of erythrocytes of athletes, who are jogging for short distances.

Additional usage of "Selenium-active" in rehabilitation activities of athletes who are jogging for short distances, has a significant antioxidant effect, increases the activity of the antioxidant defense system, the energy potential, improves the structural composition of red blood cells. Received findings can serve as a basis for further development of rehabilitation for athletes.

**Key words:** erythrocytes, metabolism, reticulocytes, training macrocycle, selenium-active.

*Рецензент: д.мед.н., проф. М.О. Пересадин*

УДК 616.322.053: 578.36.02

## ПОКАЗНИКИ СИНДРОМА ЕНДОГЕННОЇ "МЕТАБОЛІЧНОЇ" ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ ТОНЗИЛІТОМ

В.О. Терьошин, Р.А. Нужний

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

#### Вступ

Оригінальна концепція синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації (СЕМІ) була створена видатним українським клінічним біохіміком професором Л.Л. Громашевською на підставі багаторічних досліджень [4]. Вказана концепція полягає в тому, що при більшості патологічних процесів, особливо при тих, що тривало перебігають, у крові та інших біологічних рідинах організму накопичується значна кількість патологічних продуктів метаболізму, більшість з яких входить до пулу так званих "середніх молекул" (СМ), тобто речовин середньої молекулярної маси (від 300 - 500 до 5000 D), які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі [3, 4]. Відомо, що більшість СМ (65-75%) відноситься до середньомолекулярних пептидів, які характеризуються значною токсичністю; у хімічному плані містять у своєму складі від 6-7 до 9-11 амінокислот та відсутні в організмі при нормальному шляху метаболічних процесів [4]. Як підкреслює проф. Л.Л. Громашевська, у клінічній практиці досить точним критерієм наявності та вираженості СЕМІ в організмі є концентрація СМ у сироватці крові хворих [19].

Було також встановлено, що концентрація СМ у сироватці крові у значному ступені корелює з підвищенням вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а саме - кінцевого продукту ліпопероксидації - малонового діальдегіду (МДА) та проміжних продуктів ПОЛ - дієнових кон'югат (ДК) [19]. В сучасних умовах вельми розповсюдженою хронічною патологією гастроентерологічного профілю в Україні та інших країнах СНД та світу вважають хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [20, 24]. Для бага-

тьох хронічних хвороб, та поперед усього, гастроентерологічного профілю, в сучасних умовах характерна наявність коморбідності та навіть поліморбідності, тобто виявлення водночас двох та більш нозологічних одиниць в одного й того ж хворого [22, 23]. Клінічний досвід показує, що ХНХ нерідко сполучається з хронічною тонзиллярною патологією, що негативно впливає на перебіг холециститу та обумовлює збільшення частоти загострень хронічного запального процесу у жовчному міхурі (ЖМ) [7, 17]. Виходячи з цього, ми вважали доцільним проаналізувати показники СЕМІ та ПОЛ у хворих на ХНХ, поєднаний із хронічним тонзилітом (ХТ).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним тонзилітом" (№ держреєстрації 0109U008841).

**Метою** роботи було вивчення вмісту СМ та продуктів ПОЛ - МДА і ДК у сироватці крові хворих на ХНХ, поєднаний із ХТ.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Було обстежено 68 хворих на ХНХ, поєднаний із ХТ, у віці від 19 до 50 років (чоловіків - 26, жінок - 42). Усі хворі були під наглядом у періоді чергового загострення ХНХ або ХТ з відповідною клінічною картиною захворювання [8, 9, 11, 12]. У всіх хворих, що знаходилися під наглядом, обов'язково вивчалися маркери вірусних гепатитів (ВГ) В та С у сироватці крові за допомогою методу ІФА, та в подальшому до обстеження залучалися особи лише при відсутності маркерів ВГ. З роботи виключалися також пацієнти, що надмірно вживали алкогольні напої.

Хворі отримували загальноприйняте лікування у відповідності зі Стандартизованими протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.) [16]: при загостренні ХНХ - спазмолітики, протизапальні, жовчогінні препарати, за показами - антибактеріальні засоби. Після досягнення ремісії ХНХ хворим, як правило, додатково призначали фізіотерапевтичні засоби - аплікації парафіну або озокериту на ділянку ЖМ, або

електрофорез із спазмолітиками - папаверином або платифіліном, а також фітотерапію [6, 13, 14, 18].

При загостренні ХТ призначали антибактеріальні, антигістамінні, протизапальні препарати, фізіотерапевтичні процедури - КУФ або УФВ ротоглотки, при необхідності - УВЧ або ЗВЧ на ділянку регіонарних (підщелепних) лімфатичних вузлів [5, 10, 17]. Після досягнення ремісії ХТ у періоді диспансерного нагляду проводили промивання лакун піднебінних мигдаликів розчином Люголя та здійснювали фітотерапію [5, 10].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали рівень СМ у сироватці крові за методом [15], а також вміст продуктів ПОЛ - МДА [1] та ДК [2] у крові спектрофотометрично. Дослідження виконували у динаміці - у фазі загострення хронічного патологічного процесу у ЖМ, після досягнення клінічної ремісії ХНХ та у подальшому в періоді диспансерного обстеження. Вивчали можливі кореляційні зв'язки між рівнем СМ та показниками ПОЛ з обчисленням коефіцієнту лінійної кореляції  $r$  [21]. Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000 Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [21].

#### **Отримані дані та їх аналіз**

У періоді загострення патологічного процесу у ЖМ в обстежених хворих на ХНХ на тлі ХТ було встановлено підвищення концентрації СМ у сироватці крові у середньому в 4,3 рази відносно норми ( $2,23 \pm 0,12$  г/л при нормі  $0,52 \pm 0,03$  г/л;  $P < 0,001$ ). Водночас відмічено також суттєве підвищення вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові, а саме МДА - в 2 рази відносно норми ( $6,25 \pm 0,15$  мкмоль/л при нормі  $3,1 \pm 0,09$  мкмоль/л;  $P < 0,001$ ) та ДК - в 1,9 рази ( $17,2 \pm 0,3$  мкмоль/л при нормі  $9,2 \pm 0,18$  мкмоль/л;  $P < 0,001$ ).

При вивченні корелятивних взаємозалежностей було встановлено, що між рівнем СМ та МДА у сироватці крові встановлений позитивний корелятивний взаємозв'язок високого ступеня щільності ( $r = +0,699$ ). Виявлено також позитивний корелятивний взаємозв'язок значного ступеня щільності ( $r = +0,687$ ) між концентрацією

СМ та вмістом ДК у крові. З таблиці 1 видно, що межі коливань усіх вивчених показників були суттєво вищими норми, що свідчить про значні порушення метаболічного гомеостазу.

Таблиця 1

**Рівень СМ та вміст продуктів ПОЛ у крові хворих на ХНХ, поєднаний з ХТ у фазі загострення (M±m)**

Біохімічні показники	Норма	Обстежені хворі		P
		M±m	Межі коливань	
СМ г/л	0,52±0,03	2,23±0,12	2,02 – 2,39	<0,001
МДА мкмоль/л	3,1±0,09	6,25±0,15	5,8 – 6,6	<0,001
ДК мкмоль/л	9,2±0,18	17,2±0,3	15,4 – 18,2	<0,001

При повторному вивченні біохімічних показників в обстежених хворих у періоді ремісії патологічного процесу (через 15 - 20 днів після першого дослідження) було встановлено, що рівень СМ знизився до 1,36±0,06 г/л, тобто в 1,64 рази відносно вихідної концентрації (P<0,01); вміст МДА у крові - до 4,48±0,11 мкмоль/л, тобто в 1,4 рази відносно вихідної концентрації (P<0,01); ДК - до 11,3±0,2 мкмоль/л, тобто в 1,5 рази (P<0,01).

Таким чином, відмічена чітка тенденція до покращення біохімічних показників відносно вихідного рівня. При цьому, усі ці показники залишалися вищими відносно норми: концентрація СМ - у середньому в 2,6 рази (P<0,01), рівень МДА - в 1,45 рази (P<0,01), вміст ДК - в 1,2 рази (P<0,05), що свідчило про збереження у хворих ознак СЕМІ та підвищеного рівня ПОЛ (табл. 2).

Таблиця 2

**Концентрація СМ та вміст продуктів ПОЛ у крові хворих на ХНХ, поєднаний з ХТ у фазі ремісії (M±m)**

Біохімічні показники	Норма	Обстежені хворі		P
		M±m	Межі коливань	
СМ г/л	0,52±0,03	1,36±0,06	1,1 – 1,55	<0,01
МДА мкмоль/л	3,1±0,09	4,48±0,11	4,15 – 4,82	<0,01
ДК мкмоль/л	9,2±0,18	11,3±0,2	10,8 – 12,1	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що у хворих на ХНХ, поєднаний з ХТ, має місце суттєві зсуви біохімічних показників, а саме підвищення концентрації СМ та продуктів ПОЛ - МДА та ДК, що свідчить про наявність СЕМІ та посиленні процесів пероксидації ліпідів біомембран.

Відомо, що активація процесів ПОЛ закономірно відмічається при загостренні ХНХ, причому по вмісту продуктів ПОЛ у

крові можна судити про інтенсивність загострення хронічного запального процесу у ЖМ [4]. У той же час підвищення рівня СМ у крові свідчить про наявність СЕМІ [4]. Оскільки нами виявлений позитивний корелятивний взаємозв'язок високої щільності між концентрацією СМ та продуктів ПОЛ у крові хворих на ХНХ, поєднаний із ХТ, можна вважати, що дані процеси мають загальну патогенетичну підставу. Показово, що і в періоді реконвалесценції, після досягнення ремісії загострень патологічного процесу, в обстежених хворих встановлено вірогідне підвищення концентрації СМ та продуктів ПОЛ відносно норми, що свідчить про збереження деяких порушень метаболічного гомеостазу. Отримані дані потрібно мати на увазі при розробці раціональних підходів до лікування та медичної реабілітації хворих на ХНХ, поєднаний із ХТ.

**Висновки**

1. При загостренні ХНХ, поєднаного з ХТ, в обстежених відмічено підвищення концентрації СМ у сироватці крові у середньому в 4,3 рази відносно норми, що свідчить про розвиток СЕМІ.

2. Поряд з розвитком СЕМІ в обстежених хворих на ХНХ, поєднаний з ХТ, відмічається підвищення вмісту у сироватці крові продуктів ПОЛ, а саме кінцевого - МДА - в середньому в 2 рази стосовно норми та проміжних - ДК - у середньому в 1,9 рази стосовно норми. Це свідчить про наявність у пацієнтів, які знаходилися під наглядом, активації процесів ліпопероксидації.

3. Встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку високої щільності між концентрацією СМ у крові та вмістом продуктів ПОЛ (як МДА, так і ДК) у хворих при загостреннях ХНХ на тлі ХТ.

4. Після досягнення клінічної ремісії загострення ХНХ, поєднаного із ХТ (тобто після завершення основного курсу лікування), проаналізовані біохімічні показники (рівень СМ, вміст МДА та ДК) суттєво знижуються стосовно вихідного рівня, але при цьому залишаються все ж таки вірогідно вище норми, а саме концентрація СМ - у середньому в 2,6 рази, рівень МДА - в 1,45 рази, вміст ДК - в 1,2 рази, що свідчило про збереження у хворих СЕМІ та підвищеного рівня ПОЛ. Таким чином, проведення лише загальноприйнятого лікування не забезпечує повністю ліквідацію СЕМІ та збільшеного рівня ліпопероксидації.

4. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення патогенетичних особливостей ХНХ, поєданого з ХТ, а саме вивчення показників системи антиоксидантного захисту.

### Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 11. - С. 41 - 43.

2. Гаврилов Б.В. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 2. - С. 60-63.

3. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // *Лаборатор. диагностика*. - 1997. - №1. - С. 11-16.

4. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // *Лаборатор. диагностика*. - 2006. - №1 (35). - С. 3 - 13.

5. Диагностика и лечение острых ангины и хронического тонзиллита: методические рекомендации / В.М. Фролов, В.Р. Деменков, Н.А. Пересадин [та інші.]. - Луганск, 1993. - 23 с.

6. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / под ред. И.В. Маева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 96 с.

7. Заболотный Д.И. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита / Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников. - Киев: Здоров'я, 1999. - 122 с.

8. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. - М.: Атмосфера, 2006. - 416 с.

9. Ильченко А.А. Хронический бескаменный холецистит / А.А. Ильченко // *Гепатология*. - 2004. - № 1. - С. 26-30.

10. Лечение ангины и хронического тонзиллита: метод. рекомендации / В.Р. Деменков, В.М. Фролов, Д.И. Заболотный. - Киев; Луганск, 1997. - 23 с.

11. Полунина Т.Е. Хронический холецистит / Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // *Лечащий врач*. - 2004. - № 4. - С. 40-44.

12. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. - СПб.: изд-во "Крылов", 2008. - 192 с.

13. Скворцов В.В. Актуальные вопросы терапии хронического некалькулезного холецистита [Электронный ресурс] /

В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // *Лечащий врач*. - 2009. - Режим доступа до журналу: *Лечащий врач* / *articles/paper09363*. 2009.htm

14. Современные подходы к терапии при заболеваниях билиарной системы / А.Р. Галиуллин, Г.А. Хакамова, В.В. Ульямаева, Г.А. Латыпова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2010. - Т. 1, № 4. - С. 109-113.

15. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // *Лабораторное дело*. - 1991. - № 10. - С. 13-18.

16. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. - Київ, 2005. - 56 с.

17. Терешин В.А. Современное лечение обострений хронического тонзиллита при смешанной вирусно-бактериальной этиологии у больных молодого возраста / В.А. Терешин, С.В. Степаненко // *Вестник морского врача (Севастополь)*. - 2006. - № 2 (2). - С. 131-312.

18. Тюрюмин Я.Л. Новые подходы к лечению хронического некалькулезного холецистита / Я.Л. Тюрюмин, Н.М. Козлова // *Сибирский медицинский журнал*. - 2010. - Т. 99, № 8. - С. 97-100.

19. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

20. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // *Сучасні медичні технології*. - 2010. - № 2 (6). - С. 56-59

21. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМЕДА, 2005. - 292 с.

22. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // *Acta Medica*. - 2006. - № 5. - P. 70-73.

23. Van Weel C. Comorbidity and guidelines conflicting interests / Van Weel C. // *Lancet*. - 2006. - Vol. 367. - P. 350-551.

24. Weismuller T.J. Biliary diseases - new insights and developments / T.J. Weismuller, T.O. Lankisch // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 2011. - Vol. 136. - P. 713-716.

### Резюме

Терьшин В.О., Нужний Р.А. Показники синдрому ендогенної "метаболическої" інтоксикації та ліпопероксидації у хворих на хронічний некалькулезний холецистит, сполучений з хронічним тонзилітом.

При загостренні хронічного некалькульозного холецистити (ХНХ), поєднаного з хронічним тонзилітом (ХТ), у хворих суттєво підвищується вміст у сироватці крові "середніх молекул" (СМ), що свідчить про наявність синдрому ендогенної "метаболическої" інтоксикації (СЕМІ) та відмічається накопичення у крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - малонного діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК). Після досягнення клінічної ремісії загострення ХНХ, поєднаного з ХТ, відмічено зниження вмісту у крові проаналізованих біохімічних показників (СМ, МДА, ДК), однак їхні значення залишаються вірогідно вище норми, що свідчить про збереження порушень метаболического гомеостазу.

**Ключові слова:** хронічний некалькульозний холецистит, хронічний тонзиліт, ендогенна "метаболическа" інтоксикація, перекисне окислення ліпідів, "середні молекули", малонний діальдегід, дієнові кон'югати, патогенез.

#### Summary

**Tereshin V.O., Nuzhnyi R.A. Indicators of endogenous "metabolic" intoxication syndrome and lipoperoxidation at the patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with chronic tonsillitis.**

At an exacerbation of a chronic uncalculous cholecystitis (CUC), combined with chronic tonsillitis (CT), at the patients the maintenance in the blood serum of raise the level of "average molecules" (AM) that testifies to presence of endogenous "metabolic" intoxication syndrome (SEMI). Besides, at the surveyed patients accumulation in the blood products of lipoperoxidations - malone dialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC). After achievement of clinical remission of exacerbation CUC, combined with CT, it is noted maintenance depression in blood of the analysed biochemical indicators (AM, MDA, DC), however them dates remained authentically over norms that testifies to conservation of disturbances of a metabolic homeostasis.

**Key words:** chronic uncalculous cholecystitis, chronic tonsillitis, endogenous "metabolic" intoxication, lipoperoxidations, "average molecules", malone dialdehyde, diene conjugates, pathogenesis.

#### Резюме

**Терешин В.А., Нужный Р.А. Показатели синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации и липопероксидации у больных хроническим некалькульозным холециститом, сочетанным с хроническим тонзилитом.**

При обострении хронического некалькульозного холецистита (ХНХ), сочетанного с хроническим тонзилитом (ХТ), у больных существенно повышается содержание в сыворотке крови "средних молекул" (СМ), что свидетельствует о наличии синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации (СЭМИ) и наблюдается накопление в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонного диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК). После достижения клинической ремиссии обострения ХНХ, сочетанного с ХТ, отмечено снижение содержания в крови проанализированных биохимических показателей (СМ, МДА, ДК), однако их значения оставались достоверно выше нормы, что свидетельствует о сохранении нарушенной метаболического гомеостазу.

**Ключевые слова:** хронический некалькульозный холецистит, хронический тонзилит, эндогенная "метаболическая" интоксикация, перекисное окисление липидов, "средние молекулы", малонный диальдегид, диеновые конъюгаты, патогенез.

**Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька**

## КОНЦЕНТРАЦІЯ "СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛ" У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ В ДИНАМІЦІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

В.І. Торопчин

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

#### Вступ

В теперішній час як в Україні та інших країнах світу проблема хронічної патології печінки та гепатобілярної системи (ГБС) в цілому займає одне з найбільш провідних місць у загальній структурі внутрішніх хвороб [18]. За даними сучасних статистичних та епідеміологічних досліджень, які присвячені загальному огляду захворюваності населення України на внутрішні хвороби, досить значну питому вагу в структурі хронічної патології печінки невірусного генезу займає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що в теперішній час трактується як найбільш важлива складова неалкогольної жирової хвороби печінки [2-4, 14, 24, 25]. Поширеність НАСГ, за даними сучасної медичної статистики, в загальній популяції дорослого населення вагається різних країнах світу від 3 до 58%, та в середньому складає біля 23% [24]. Наводяться дані, що в європейських країнах НАСГ діагностують приблизно у 11% пацієнтів, яким проводять біопсію печінки у зв'язку з підвищеним рівнем амінотрансаминаз сироватки крові [25]. Насправді поширеність НАСГ може бути ще вище за рахунок хворих з відсутністю маніфестної клінічної симптоматики патології печінки, що не вживають алкоголь, але хворіють на цукровий діабет 2-го типу та/або ожиріння [3, 14]. Встановлено, що НАСГ дуже часто перебігає на тлі інших патологічних станів, виходячи з цього, відмічається формування коморбідних та навіть поліморбідних патологічних станів [27, 28]. Клінічний досвід показує, що перебіг хронічної патології ГБС часто супроводжується розвитком межевих психо-