

М.Р. Конорев

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В обзоре описаны основные свойства и механизмы действия энтеросорбентов. Приведена современная классификация и требования к энтеросорбентам нового поколения. Анализ представленных на рынке энтеросорбентов показал их различия по структуре и радиусу пор, площади активной поверхности сорбента и его сорбционной ёмкости. Наибольшей площадью активной поверхности абсорбции на 1 грамм вещества обладают энтеросорбенты IV поколения на основе диоксида кремния. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь стал доступен в качестве биологической активной добавки к пище высококачественный и экологически чистый энтеросорбент последнего поколения «Белая таблетка». «Белая таблетка» содержит в своем составе оригинальную высокодисперсную субстанцию диоксида кремния немецкой компании Degussa (Evonik) и имеет среди прочих достоинств высокую эффективность, избирательность адсорбции, удобную форму выпуска и отличный профиль безопасности.

Ключевые слова: энтеросорбенты, диоксид кремния, «Белая таблетка».

ВВЕДЕНИЕ

Энтеросорбция относится к методам эфферентной терапии. **Эфферентная терапия** (от латинского слова efferens - удаление) – лечение, направленное на выведение из организма различных патологических продуктов и субстратов. Методы эфферентной терапии известны не одну тысячу лет. Уголь для наружного и внутреннего применения использовали в Египте более трех тысяч лет назад. Описания энтеральных адсорбентов и их целительных свойств содержатся в медицинских трактатах врачей Древней Греции, в том числе и Гиппократов. Энтеросорбция в древней Руси относилась

к народным средствам лечения. Как гласит одна литературно-историческая версия, назначение знахарем березового угля продлило жизнь Александра Невского, который был отравлен монголами в 1263 году. Древесным углем вместе с порошком присыпали раны, а толченый уголь давали внутрь при поносах. После открытия в XVIII веке сорбционных свойств угля Т.Е. Ловиц теоретически обосновал метод энтеросорбции. Адсорбенты на основе лигнина нашли широкое применение для лечения диспепсий у германских военнослужащих в годы второй мировой войны. Также лигниновые сорбенты довольно успешно использовались в период чернобыльской катастрофы в зоне радиоактив-

ного заражения. К настоящему времени энтеросорбенты прошли клиническую апробацию в различных медицинских учреждениях для лечения большого количества заболеваний и их осложнений [1].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

Энтеросорбенты – группа лекарственных средств, которые обладают большой адсорбционной поверхностью, являются нерастворимыми в биологической среде и интактными к слизистым оболочкам желудочно-кишечного тракта. Энтеросорбенты осуществляют связывание экзогенных и эндогенных веществ в желудочно-кишечном тракте (в том числе токсических соединений и биологически активных веществ) путем адсорбции, абсорбции, ионообмена и комплексообразования с последующим выведением данных веществ из организма.

Основные свойства

Эффективность действия энтеросорбентов оценивается по двум основным характеристикам, которые определяют в конечном итоге выраженность действия и различия в показаниях к применению. Выраженность действия характеризует сорбционная ёмкость энтеросорбента – количество вещества, которое может поглотить сорбент на единицу своей массы. Различия в показаниях к применению определяются способностью сорбировать разного размера и массы молекулы и бактериальные клетки, что для энтеросорбентов (в отличие от сорбентов в целом) имеет большое значение.

Основные механизмы действия энтеросорбентов [2]:

1) поглощение токсических веществ (микроорганизмы, яды и ксенобиотики), поступающих в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) *per os*;

2) сорбция токсических веществ, которые выделяются в просвет ЖКТ с пищеварительными соками (желчь, секрет поджелудочной железы) или секретируются слизистой оболочкой кишечника;

3) связывание токсических метаболитов, образующихся в ЖКТ (индол, скатол, фенолы, аммиак и др.);

4) фиксация и перенос физиологически активных веществ (ферменты, желчные кислоты, стероидные гормоны и т.д.),

а также избирательность поглощения различных органических соединений (аминокислоты, холестерин, свободные жирные кислоты);

5) изменение объёма неперевариваемого остатка аналогично пищевым волокнам.

Дополнительные механизмы действия энтеросорбентов [2]:

1) обволакивающее и цитопротекторное действие;

2) образование агрегатов и флукюлятов, содержащих микробы и вирусы;

3) прямое бактерицидное действие;

4) комплексообразование и хелатирование;

5) модификация химического состава кишечного содержимого, неблагоприятная для размножения патогенной микрофлоры.

Существуют **отдельные свойства энтеросорбентов**, которые не являются отличительной особенностью данной группы, присущи многим веществам и лекарственным средствам, но производители энтеросорбентов придают им определенную степень значимости. В частности, к ним относятся степень токсичности, биосовместимость с тканями, степень травматического воздействия на ткани и слизистые оболочки и др.

Классификация энтеросорбентов [1,3]

В основу современной классификации энтеросорбентов положено несколько принципов: форма выпуска, химическая структура и природа материала, селективность действия, вид взаимодействия между сорбирующим материалом (сорбентом) и связанным веществом (сорбатом) [4,5].

– *Форма выпуска* – гранулы (угли), порошки (карболен, холестирамин, повидон), таблетки, пасты, пищевые добавки (пектины, хитин).

– *Химическая структура и природа материала* – природные пищевые волокна (отруби злаковых культур, альгинаты (Детоксал), пектины (Полисорбовит – 50, Полисорбовит – 95), Целлюлоза), углеродные адсорбенты на основе активированного угля (Карболен, Карбоктин, Гастросорб и др.), гранулированных углей (марки СКН, СКТ–6А, СУГС, СКАН и др.) и углеволокнистых материалов (Ваулен, Актилен, «Днепр»), ионообменные материалы или

смолы (Кайексилит, Холестирамин), на основе лигнина (Полифепан, Лигносорб, Фильтрум, Лактофильтрум), производные поливинилпирролидона (Энтеродез, Энтеросорб), полиметилсилоксановый полимер (Энтеросгель), диоктаэдрический смектит (Неосмектин, Смекта). Также энтеросорбентами выступают алюминийсодержащие соединения (Гидроокись алюминия, Алмагель, Гастал, Сукральфат), соединения на основе диоксида кремния (Белая таблетка), силикагели и другие.

Селективность - селективные, моно-, би-, полифункциональные, неселективные (угли активированные, природные соединения - лигнин, хитин, целлюлоза).

Механизм сорбции - адсорбенты, абсорбенты, ионообменные материалы, комплексообразователи, сорбенты с сочетанием различных механизмов действия.

Существуют **четыре основных механизма сорбции**: адсорбция, абсорбция, ионообмен и комплексообразование [1–5].

Адсорбция – взаимодействие между сорбентом, имеющим пористую структуру, и сорбатом за счет физических или химических процессов. Снижение концентрации сорбируемых веществ, растворенных в жидкостях, происходит в результате накопления и фиксации в порах адсорбента. Связывание адсорбата на адсорбенте представляет собой динамически равновесный процесс и ограничено удельной сорбционной емкостью конкретного сорбента.

Абсорбция – поглощение сорбата (абсорбата) всем объемом сорбента (абсорбента). Абсорбция является, по сути, растворением вещества, так как в качестве сорбента выступает жидкость. Объем абсорбции ограничен растворимостью вещества. Клинический эффект абсорбции при гастроинтестинальной детоксикации и метаболической коррекции наблюдается в том случае, если растворитель не всасывается или после введения через короткий период времени жидкость выводится через зонд.

Ионообмен – замещение ионов на поверхности сорбента ионами сорбата. Примерами ионообмена при энтеросорбции могут служить изменения уровня в крови желчных кислот, фосфатов, калия, кальция и других ионов.

Комплексообразование – образование комплексов между комплексообразующим

реагентом и лигандом. Комплексообразующий реагент – это молекула или ион, образующие устойчивые связи с лигандом. Образующийся комплекс может быть как растворимым, так и нерастворимым в жидкости. С помощью комплексообразования происходит нейтрализация, транспорт и выведение из организма различных веществ (антигенов, билирубина, многих ксенобиотиков и др.). Клиническое значение имеют комплексообразующие реагенты, взаимодействующие с ядами. К веществам данной группы, из класса энтеросорбентов, можно отнести поливинилпирролидон.

Таким образом, как видно из представленной классификации, энтеросорбенты представляют собой достаточно разнообразную группу средств. Энтеросорбенты имеют существенные отличия по различным критериям, таким как эффективность, безопасность, удобство применения, особенностями производимого эффекта. Данные отличия влияют на области применения конкретного энтеросорбента.

Эффективность действия энтеросорбентов зависит от площади их активной поверхности. Площадь активной поверхности обратно пропорциональна размеру частиц. Иными словами, чем меньше размеры частиц, тем больше суммарная площадь их активной поверхности и сорбционная емкость энтеросорбента. Соответственно, от сорбционной емкости зависит дозирование, которое обеспечивает должный терапевтический эффект.

Приведем, в качестве примера, угольные сорбенты, основу которых составляет активированный уголь. Согласно инструкции, доза угольных сорбентов достигает 20-30 грамм в сутки (60-120 таблеток) [6]. Прием такого большого количества средства связано с очень малой площадью активной поверхности абсорбции на 1 грамм действующего вещества, которая в десятки раз уступает современным аналогам. По этой причине, в настоящее время угольные сорбенты теряют свою клиническую значимость в широкой медицинской практике [7].

В соответствии с размером площади активной поверхности абсорбции на 1 грамм вещества энтеросорбенты можно разделить на четыре поколения (см. таблицу).

Таблица – Поколения энтеросорбентов в соответствии с площадью активной поверхности абсорбции на 1 грамм вещества

Поколения энтеросорбентов	Химическая структура и природа материала	Площадь активной поверхности абсорбции на 1 грамм вещества	Суточная доза, граммы [6]
I	Угольные сорбенты (Активированный уголь)	1,5-2 м ² /г	20-30
II	Полимерные сорбенты, сорбенты из природных глин (Полифепан, Смекта, Диосмектит)	до 100 м ² /г	9-12
III	Кремниевые, в т.ч. гидрогелевые сорбенты (Энтеросгель)	180-300 м ² /г	до 45
IV	Сверхвысокодисперсный диоксид кремния (Белая таблетка)	более 400 м ² /г	2-4

В процессе массопереноса большое значение для энтеросорбции имеет пространство сообщающихся пор или пористость. Пористость – это свойство твердых тел, которое характеризуется наличием пустот между зёрнами, слоями, кристаллами. Частицы различных энтеросорбентов отличаются друг от друга по структуре и радиусу пор.

Активированный уголь (I поколение энтеросорбентов) имеет три типа пор, которые различаются по размерам их радиуса: микропоры, имеющие радиус менее 1,5 нм, мезопоры, обладающие радиусом от 1,6 до 200 нм, и макропоры, содержащие радиус свыше 200 нм. Поры различного радиуса имеют отличия по адсорбционной способности различных молекул [7].

Микропоры (менее 1,5 нм) - мелкие поры, соизмеримые с размерами адсорбируемых молекул. Удельная поверхность микропор может достигать 800–1000 м²/г, а в ряде случаев – 2000 м² на грамм. В этом случае крупные молекулы (белковые и липопротеидные токсины, микроорганизмы), размер которых больше 1,5 нм, не могут попасть в микропоры из-за своего размера. Сорбируются в микропорах жизненно необходимые организму витамины, аминокислоты и минералы, размер которых не превышает 1,5 нм.

Мезопоры (1,6–200 нм) - поры среднего размера, заполнение поверхности адсорбируемыми молекулами средней и высокой молекулярной массы происхо-

дит послойно. Завершается наполнение мезопор по механизму капиллярной конденсации. Удельная поверхность мезопор может достигать 100–200 м²/г.

Макропоры (более 200 нм) – поры крупного размера. В процессе адсорбции заполнение макропор молекулами не происходит. Макропоры предназначены для сорбции надмолекулярных структур и клеток. Макропоры в большей степени играют роль транспортных каналов, подводя молекулы небольшого размера к поверхности адсорбирующих микропор. Удельная поверхность макропор обычно не превышает 0,2–0,5 м²/г.

В структуре адсорбционной поверхности активированного угля преобладают микропоры. Частицы активированного угля могут травмировать слизистую оболочку кишечника.

Диоктаэдрический смектит (II поколение энтеросорбентов) по структуре представляет собой пластинки с зазором 1–2 нм между слоями, соединенных в единую систему. Наличие плоской листовидной структуры с размерами слоистых образований менее 2 нм делает невозможным сорбцию в такой структуре средних и больших молекул, а также бактерий. Сорбционная емкость данных слоев сохраняется по отношению к жизненно необходимым организму веществам, которые имеют размеры молекул до 2 нм. Это может привести к развитию нежелательных эффектов, сходных с активированным углём (сорбция витаминов и

микроэлементов) и лигнином гидролизным (снижение всасывания питательных веществ) [8].

Гидрогель метилкремниевой кислоты (III поколение энтеросорбентов) имеет матрицу пористой структуры с эффективным радиусом пор более 100 нм. Строение глобулярной пористой матрицы определяет её свойства – преимущественное связывание веществ в диапазоне молекулярных масс от 70 до 1000 дальтон (мочевина, билирубин, холестерин, средномолекулярные пептиды). Вещества с молекулярной массой более 10000 а.е. (иммуноглобулины, белки) связыванию не подвергаются. Микробные ферменты, экзотоксины бактерий, большинство антигенов и аллергенов, токсины эндогенного происхождения и другие патогенные субстраты, имеющие белковую структуру, также не подвергаются связыванию. Это, в первую очередь, относится к токсинам, которые отличаются друг от друга по своим размерам: до 150 нм (токсины преимущественно дисметаболического происхождения), 150 - 250 нм (токсины, имеющие параинфекционное происхождение и ксенобиотики) и более 250 нм (токсины, которые образуются в результате резорбции продуктов клеточной деструкции). Что касается бактерий, то они имеют большие размеры и не могут проникнуть в поры сорбента (размер *Helicobacter pylori* – 500 нм на 3000 нм; *Shigella* – 500 нм на 2000 нм). Поэтому сорбция бактерий может происходить только на поверхности энтеросорбента.

Таким образом, использование энтеросорбентов первых трех поколений, которые имеют в своей структуре значительное количество микропор, может привести к выведению из организма жизненно необходимых витаминов и микроэлементов. В этом случае площадь поверхности пористых сорбентов с преобладанием микропор является пассивной. Она не способна сорбировать крупные молекулы и микробные клетки. Поэтому для характеристики энтеросорбентов, было введено понятие активной площади поверхности сорбента, которое адекватно отражает полный спектр сорбатов для конкретного вещества [9].

Согласно современным представлениям, при выборе энтеросорбента необходимо иметь данные относительно струк-

туры пористости сорбента (соотношение в энтеросорбенте пор различного радиуса и, соответственно, площадь пассивной и активной поверхности абсорбции). Это позволяет определить скорость и избирательность действия энтеросорбента, оценить площадь его активной поверхности и установить в конечном итоге удельную эффективность.

На сегодняшний день «идеальный» энтеросорбент должен удовлетворять следующим требованиям:

1. Иметь высокую эффективность за счет большой площади активной поверхности, которая дает возможность приема умеренных терапевтических доз.

2. Обладать высокой сорбционной емкостью в отношении токсинов белкового и липопротеидного происхождения.

3. Не повреждать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и иметь подтвержденную безопасность при использовании (отсутствие токсических и аллергических свойств).

4. Обладать высокой селективностью действия с минимальной потерей эссенциальных микронутриентов.

5. Иметь соответствующую фармакокинетику или соблюдать «**Правило 3-х НЕ**»: НЕ растворяться, НЕ всасываться и НЕ иметь системного действия.

6. Обладать нейтральным вкусом (не содержать вкусовые и ароматические добавки), не вызывать тошноты и рвоты.

7. Иметь удобную форму выпуска и дозировку, которую можно использовать как в условиях стационара, так и в домашних условиях.

Требованиям «идеального» энтеросорбента наиболее соответствуют сорбенты на основе диоксида кремния. Данные сорбенты обладают наибольшей площадью активной поверхности абсорбции на 1 грамм вещества и принадлежат IV поколению энтеросорбентов (см. таблицу). К таким энтеросорбентам относится биологически активная добавка к пище «Белая таблетка» (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»). При её производстве используется экологически чистая, сверхвысокодисперсная оригинальная субстанция диоксида кремния последнего поколения немецкой компании Degussa (Evonik) с размером частичек 7–10 нм, что позволило значительно повысить сорбционную емкость (с площадью

активной поверхности 400 м²/г), опередив все прочие энтеросорбенты, включая и те, которые имеют в своем составе обычный диоксид кремния [10]. Данная субстанция создана по уникальной запатентованной технологии производства таблетированной формы выпуска, соответствует европейским стандартам GMP и сертификациям ISO/HASSP/FAMI-QS, имеет удобство в применении и дозировании, обладает высокой эффективностью действия.

Сверхвысокодисперсный диоксид кремния с размером частичек 7–10 нм имеет непористую структуру и поэтому обладает высокой избирательностью адсорбции. Связано это с тем, что площадь поверхности сорбентов делится на пассивную, приходящуюся на поры, и активную площадь. Так как сверхвысокодисперсный диоксид кремния, входящий в состав «Белой таблетки», имеет непористую структуру, то вся его удельная площадь поверхности является активной, что и предопределяет оказываемый им быстрый, выраженный и избирательный терапевтический эффект в обычных терапевтических дозах. Избирательность адсорбции связана с быстрой и высокой скоростью связывания белковых молекул на поверхности частиц высокодисперсного диоксида кремния, а не в порах, как у большинства других сорбентов. Так, скорость связывания белков достигает 80% от максимальной за первую минуту инкубации с раствором белка и 90% – за первые 10 минут инкубации. В случае сорбентов, имеющих поры, время достижения адсорбционного равновесия определяется скоростью диффузии белковых глобул в поры и измеряется десятками и сотнями часов [10]. Как известно, белковую природу имеют микробные ферменты, экзо- и эндотоксины, большинство антигенов и аллергенов, токсины эндогенного происхождения и другие патогенные субстраты. Таким образом, при применении сверхвысокодисперсного диоксида кремния **адсорбции подвергаются** микроорганизмы (до 10 миллиардов микробных тел на 1 г), белки, микробные токсины (600 – 800 мг на 1 г), азотсодержащие низкомолекулярные соединения, алкалоиды, средние молекулы, индол, скатол, фенолы, аммиак, креатинин, холестерин, свободные жирные кислоты, стероидные гормоны, тяжелые металлы в комплексе с белками,

инсектициды, гербициды, дефолианты и другие бытовые яды, анальгетики, антипиретики, гипнотики, антидепрессанты. На поверхности частиц высокодисперсного диоксида кремния **не адсорбируются** некоторые аминокислоты, практически все витамины, минеральные вещества, микроэлементы, нейтральные липиды, моносахариды, дисахариды и большинство полисахаридов.

По числу научных публикаций (более 200 статей), защищенных диссертаций, патентов и клинических исследований оригинальный сверхвысокодисперсный диоксид кремния, применяемый для производства энтеросорбента «Белая таблетка», с большим отрывом лидирует среди всей группы. Клинические исследования диоксида кремния показали положительные результаты при инфекционных и неинфекционных диареях, кишечном токсикозе, ботулизме, колитах, вирусных гепатитах, хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, хронической почечной недостаточности, экземе, псориазе, атопическом дерматите, поздних гестозах беременных, в хирургии, в токсикологии, в онкологии.

Кроме сверхвысокодисперсного диоксида кремния, в состав «Белой таблетки» входит микрокристаллическая целлюлоза. Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) представляет собой пищевые волокна, получаемые из очищенной хлопковой целлюлозы, близка к натуральной природной целлюлозе, являющейся естественным компонентом многих пищевых продуктов. Попадая в желудок и кишечник, МКЦ впитывает в себя жидкость, разбухает, значительно увеличиваясь в объеме. Благодаря этому получающийся объем дает ощущение сытости и стимулирует работу кишечника. Кроме вышеперечисленных эффектов, МКЦ усиливает эффективность действия сверхвысокодисперсного диоксида кремния. Суточная доза «Белой таблетки» взрослым и детям в возрасте от 14 лет и старше – по 3–4 таблетки 3–4 раза в сутки, принимать нужно между приемами пищи за 1 час до еды, запивая питьевой водой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных на рынке энтеросорбентов показал их различия по

структуре и радиусу пор, площади активной поверхности сорбента и его сорбционной ёмкости. Наибольшей площадью активной поверхности абсорбции на 1 грамм вещества обладают энтеросорбенты IV поколения на основе диоксида кремния. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь стал доступен в качестве биологической активной добавки к пище высококачественный и экологически чистый энтеросорбент последнего поколения «Белая таблетка». «Белая таблетка» содержит в своем составе оригинальную высокодисперсную субстанцию диоксида кремния немецкой компании Degussa (Evonik) и имеет среди прочих достоинств высокую эффективность, избирательность адсорбции, удобную форму выпуска и отличный профиль безопасности.

SUMMARY

M.R. Konorev
CLINICAL PHARMACOLOGY
OF ENTEROSORBENTS OF NEW
GENERATION

This review describes the basic properties and mechanisms of action of enterosorbents. Current classification and requirements for enterosorbents of new generation are shown. Analysis on the market of enterosorbents showed differences in their structure and pore radius of the active surface area of the sorbent and its sorptive capacity. The most active surface area for absorption of 1 gram of a substance has enterosorbent of the IV generation on the basis of silica. In the pharmaceutical market of the Republic of Belarus is now available as a dietary food supplement of high quality and environmentally friendly enterosorbent of the latest generation «White tablet». «White tablet» contains in its composition the original substance of the highly dispersed silica, produced by the German company Degussa (Evonik), and has among other advantages high efficiency, selectivity of adsorption, convenient form of release and an excellent safety profile.

Keywords: enterosorbents, silica, White tablet.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энтеросорбция / под ред. проф. Н.А. Белякова. Центр сорбционной тех-

нологии. – Л., 1991. – 325 с.

2. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее / В.Г. Николаев [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – Випуск 4. – С. 7–17.

3. Беляков, Н.А. Энтеросорбция (введение в проблему) / Н.А. Беляков, А.В. Соломенников. – Л., 1990. – 35 с.

4. Топчий, Н.В. Применение Энтерозеда в общеврачебной практике / Н.В. Топчий, Ю.М. Девятаева // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 210–215.

5. Хотимченко, Ю.С. Применение энтеросорбентов в медицине / Ю.С. Хотимченко, А.В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 84–89.

6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16 изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.

7. Горелов, А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата / А.В. Горелов, Н.И. Урсова // Русский медицинский журнал. – 2006. – №19. – С. 1391–1396.

8. Бабаян, М.Л. Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / М.Л. Бабаян // Русский медицинский журнал. – 2004. – №16. – С. 972–975.

9. Нагорная, Н.В. Использование энтеросорбции в лечении атопического дерматита / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая // Современная педиатрия. – Т.9, №4. - 2005. - С. 67–70.

10. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / под ред. акад. НАН Украины А.А.Чуйко. – Киев: Наукова думка, 2003. – 416 с.

Адрес для корреспонденции:

Республика Беларусь,
210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра общей и
клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб. +375 212 211387,
тел. моб. +375 29 6266923,
e-mail: mkonorev@yandex.ru,
Конорев М.Р.

Поступила 18.11.2013 г.