

Сравнительная оценка эффективности фибратов и статинов при изолированной и сочетанной гипертриглицеридемии в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма

Г.С. Маль

Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия

Comparing efficacy of fibrates and statins in isolated and combined hypertriglyceridemia and various types of oxidative metabolism

G.S. Mal'

Kursk State Medical University. Kursk, Russia

Цель. Изучить в сравнении эффективность статина II поколения – симвастатина и фибрата III поколения – ципрофибрата при различных типах гиперлипидемий (ГЛП) с учетом фармакокинетических особенностей фибратов.

Материал и методы. Под наблюдением находились 156 мужчин с первичной ГЛП в возрасте 41-59 лет. Критерии включения: исходное содержание холестерина (ХС) > 190 мг/дл, триглицеридов (ТГ) > 150 мг/дл, ХС липопротеидов высокой плотности > 35 мг/дл. Использовались методы обследования: клинические, биохимические, фармакокинетические.

Результаты. Анализ показателей липид-транспортной системы у больных с изолированной гипертриглицеридемией (ГТГ) при 8-недельной терапии ципрофибратом выявил снижение содержания ТГ на 39,2% ($p_{III-V} < 0,05$), коэффициента атерогенности (КА) – на 28,6% ($p_{III-V} < 0,05$). У больных с сочетанными ГТГ и гиперхолестеринемией (ГХС) обнаружено достоверное уменьшение уровня ХС на 13,1% ($p_{III-V} < 0,05$), реализованное за счет снижения уровня ХС липопротеидов низкой плотности на 33,1% ($p_{III-V} < 0,001$). Анализ связи между степенью снижения ТГ ципрофибратом и показателями окисления выявил преобладание доли больных с недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди «быстрых» окислителей по сравнению с группой «медленных» окислителей. В группе больных с «быстрым» фенотипом окисления прием ципрофибрата вызывал умеренный гипотриглицеридемический эффект у 67% ($p < 0,05$) пациентов.

Заключение. При сочетанных ГТГ и ГХС выраженная гипотриглицеридемическая активность ципрофибрата отмечена у лиц с «медленным» фенотипом окисления, т.к. концентрация ТГ снизилась на 35% ($p < 0,001$). В группе у лиц с «быстрым» фенотипом окисления уровень ТГ уменьшился на 30% ($p < 0,05$). У больных с изолированной и сочетанной ГТГ отмечена общая тенденция выраженного гипотриглицеридемического эффекта от фармакотерапии ципрофибратом при наличии «медленного» фенотипа окисления.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, ципрофибрат, фенотип окисления, симвастатин.

Aim. To compare efficacy of simvastatin, a II generation statin, and ciprofibrate, a III generation fibrate, in various types of hyperlipidemia (HLP) and fibrate pharmacokinetic variants.

Material and methods. The authors examined 156 males with primary HLP, aged 41-59. Inclusion criteria were: initial cholesterol (CH) >190 mg/dl; triglycerides (TG) >150 mg/dl; high-density lipoprotein CH >35 mg/dl. Clinical, biochemical, pharmacokinetic, and statistical methods were used.

Results. Analysis of lipid-transport system in patients with isolated hypertriglyceridemia (HTG) during 8-week ciprofibrate therapy demonstrated decreases in TG (by 39.2%; $p_{III-V} < 0.05$), and atherogenicity index, AI (by 28.6%; $p_{III-V} < 0.05$). In patients with HTG and hypercholesterolemia (HCH), CH level was significantly reduced (by 13.1%; $p_{III-V} < 0.05$), mostly due to 33.1% decrease in low-density lipoprotein CH ($p_{III-V} < 0.001$). Analysis of the association between ciprofibrate-induced TG decrease and oxidative parameters demonstrated greater numbers of the patients with inadequate hypotriglyceridemic effect among “fast” oxidative metabolisers than among “slow” ones. Among individuals with “fast” oxidation phenotype, ciprofibrate therapy had a moderate hypotriglyceridemic effect in 67% of subjects ($p < 0.05$).

Conclusion. In combined HTG and HCH, substantial hypotriglyceridemic activity of ciprofibrate was observed among patients with “slow” oxidation phenotype: TG concentration decreased by 35% ($p < 0.001$). In “fast” oxidation phenotype group, TG level was reduced by 30% ($p < 0.05$). Participants with both isolated and combined HTG

demonstrated a substantial hypolipidemic effect of ciprofibrate in “slow” oxidation phenotype.

Key words: Hypertriglyceridemia, ciprofibrate, oxidation phenotype, simvastatin.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. Смертность от ССЗ в Российской Федерации составляет не < 65% от всех причин, из них около половины приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) [5,8]. Стенокардия является клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий. Поэтому важнейшей задачей медикаментозного лечения ИБС служит применение лекарственных средств, понижающих содержание липидов (ЛП) в крови [14]. В настоящее время для коррекции атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) используется несколько классов препаратов. Однако приоритет принадлежит статинам, способным не только снижать уровень атерогенных классов липидов и повышать содержание липопротеидов высокой плотности (ЛВП), а также приостанавливать прогрессирование атеросклероза и вызывать частичное обратное развитие атеросклеротических бляшек. Выраженность гиполипидемического эффекта препаратов при различных типах ГЛП всегда представляет определенный интерес при выборе того или иного препарата [7], особенно с учетом фармакокинетических особенностей [6]. Интересно также влияние различных факторов на выраженность гиполипидемического эффекта.

Цель исследования – сравнительное изучение эффективности статина II поколения –

симвастатина (Вазилип, КРКА, Словения) и фибрата III поколения – ципрофибрата (Липанор, Санофи-Синтелабо, Франция) при различных типах ГЛП с учетом фармакокинетических особенностей фибратов.

Материал и методы

Под наблюдением находились 156 мужчин с первичной ГЛП в возрасте 41-59 лет (средний возраст – 51,1±5,02). У всех обследованных был верифицирован диагноз ИБС, стабильная стенокардия напряжения I-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Критериями включения пациентов в исследование были: исходное содержание холестерина (ХС) >190 мг/дл (5,0 ммоль/л), триглицеридов (ТГ) >155 мг/дл (1,77 ммоль/л) без выраженной гипоальфахолестеринемии – ХС ЛВП > 35 мг/дл (1,04 ммоль/л), индекс массы тела (ИМТ)<29. На основании этих критериев были сформированы группы пациентов с изолированными гиперхолестеринемией (ГХС), гипертриглицеридемией (ГТГ) и их сочетанием. Лица с хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы, с недостаточностью кровообращения II-III стадий, а также больные с трепетанием предсердий, атриовентрикулярной блокадой II-III степеней, сахарным диабетом, сопутствующей патологией почек, печени (хронические гепатиты, циррозы) исключались.

В работе были использованы следующие методы:

- клинические – стандартный опрос по вопроснику Rose GA, измерение артериального давления (АД) [10], исследование антропометрических данных с определением ИМТ, оценка наличия факторов риска (ФР);
- биохимические методы включали определение ХС и ХС ЛВП («Ольвекс-диагностикум», г. С-Петербург, Россия), ТГ («Vital-diagnostics», г. С-Петербург, Россия); уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по общепринятым

Таблица 1

Сравнительная характеристика гиполипидемического эффекта симвастатина и ципрофибрата у больных (n=47) с изолированной ГТГ (M±SD)

Сроки наблюдения	Показатели (мг/дл)				КА
	ХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	
I	195,9±8,7	240,8±4,5	110,0±4,3	41,7±1,3	4,9±0,7
III	187±5,5	225±5,6	102,6±5,6	41,4±1,7	4,8±0,5
V					
Симвастатин /	176,9±4,6	161±6,1***	97,4±5,8	50,4±1,2***	4,2±0,1*
Ципрофибрат	180±6,1	136,8±6,4*	72,5±4,1	53,1±2,3*	3,5±0,3*
VII					
Симвастатин/	209±5,2	181,4±4,6*	106,6±4,8	46,1±1,8	5±0,3
Ципрофибрат	182,3±3,8	146,8±6,4*	79,2±6,1	49,2±2,1	4,1±0,6

Примечание: * - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,05$; $p_{III-VII} < 0,05$; *** - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,001$; $p_{III-VII} < 0,001$.

формулам;

- фармакокинетические – скорость окислительных процессов устанавливали путем определения в течение суток концентрации препарата-маркера пиридинолкарбамата (пармидина) в слюне через 3, 6, 9, 12, 24 часов после его перорального приема в дозе 10 мг/кг, с последующим расчетом фармакокинетических параметров [9,12]. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации пармидина ($T_{1/2}$). Границы фенотипических групп: $T_{1/2} < 9$ час – “быстрые”, $T_{1/2} = 9-15$ час – “медленные” и $T_{1/2} > 15$ час – “очень медленные” окислители. Использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного медицинского университета методика определения пармидина в биожидкостях (слюна) [13,17], с последующим количественным определением его содержания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на отечественном приборе “Милихром” [11];
- функциональные методы исследования включали регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое («FUKUDA», Япония) и эргометрический тест («Siemens», Германия) [1].

При статистической обработке результатов использовалась программа STATISTIKA v.5.0. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. С целью унификации данные представлены в виде $M \pm SD$ [3,4].

ГЛП корректировалась слепым, перекрестным, рандомизированным методом, контролируемым плацебо-тестом. Всех лиц, вошедших в 3 группы вмешательства, информировали и обучали с определением индивидуальных рекомендаций по профилактике ФР: по допустимой физической активности, рекомендации курильщикам отказаться от курения, индивидуальные советы по питанию, направленные на уменьшение потребления жира в целом до 30% общей калорийности за счет насыщенного жира, ограничение поступления с пищей ХС до 300 мг/сут и легко усвояемых углеводов. Указанные рекоменда-

ции составили режим гиполипидемической диетотерапии в коррекции ГЛП.

Гиполипидемическая диета осуществлялась во всех группах вмешательства, причем в одной из них в виде самостоятельного способа коррекции ГЛП, в других – через 8 недель от начала исследования и продолжалась наряду с фармакотерапией. Фармакотерапия ципрофибратом 100 мг/сут. или симвастатином 10 мг/сут. использовалась в течение 8 недель.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Клинические и биохимические эффекты при всех режимах коррекции контролировались в следующие сроки обследования: I – до назначения гиполипидемической диеты, II – начало плацебо-теста, III – после плацебо-теста, IV и V точки – после 4 и 8 недель фармакотерапии одним из препаратов соответственно, VI и VII – через 4 и 8 недель после отмены препаратов соответственно.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей липид-транспортной системы (ЛТС) в группе больных с изолированной ГТГ (таблица 1) при 8-недельной терапии ципрофибратом обнаружил снижение уровня ТГ на 39,2% ($p_{III-V} < 0,05$), коэффициента атерогенности (КА) – на 28,6% ($p_{III-V} < 0,05$), что согласуется с литературными данными [2]. Указанные изменения в спектре ЛП сопровождались увеличением содержания ХС ЛВП на 28,4% ($p_{III-V} < 0,05$). Достигнутое снижение ГТГ при приеме ципрофибрата через 8 недель после отмены препарата оставалось стабильным, содержание ТГ было на 35,03% ($p_{I-VII} < 0,05$) ниже исходного.

В этой же группе пациентов за счет пере-

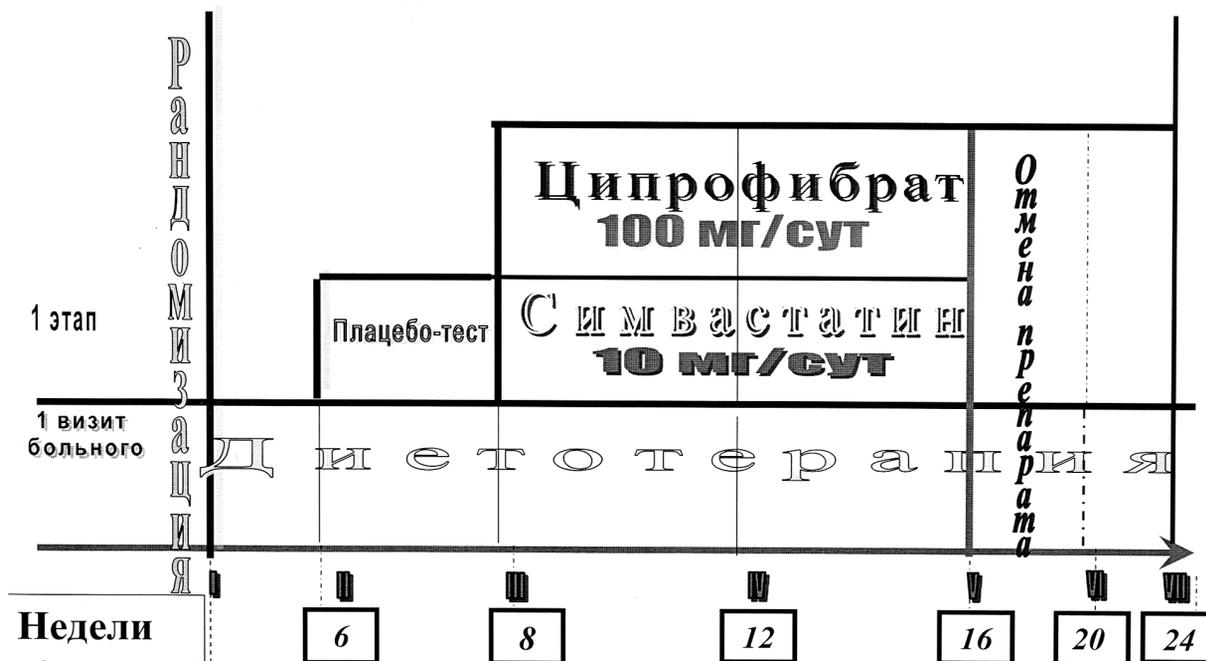


Рис. 1 Дизайн исследования

крестного метода была изучена эффективность симвастатина при изолированной ГТГ (таблица 1). В результате 8-недельной фармакологической коррекции удалось снизить уровень ТГ на 28,4 % ($p_{III-V} < 0,001$), КА – на 12,5% ($p_{III-V} < 0,05$), увеличить ХС ЛВП – 21,4% ($p_{III-V} < 0,05$). Гипотриглицеридемический эффект симвастатина сохранился и после 8-недельной отмены препарата – 19,7 % ($p_{I-VII} < 0,05$).

Анализ динамики показателей ЛТС в группе больных с сочетанными ГХС и ГТГ в результате 8-недельной терапии ципрофибратом выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови (таблица 2) – произошло достоверное снижение уровня ХС на 13,1% ($p_{III-V} < 0,05$), реализованное за счет падения концентрации ХС ЛНП на 33,1% ($p_{III-V} < 0,001$). Наряду с этими изменениями ципрофибрат способствовал достоверному уменьшению содержания ТГ на 42,6% ($p_{III-V} < 0,05$), КА – 41,3% ($p_{III-V} < 0,05$) и повышению уровня ХС ЛВП на 19,6% ($p_{III-V} < 0,001$). Через 8 недель после отмены препарата достигнутые эффекты сохранились в отношении ХС ЛНП и ТГ, уровни которых оставались ниже исходных на 19,8% и 32,3% ($p_{I-VII} < 0,05$) соответственно. Описанный эффект в отношении ХС ЛВП частично нивелировался.

Таким образом, анализ изменений параметров ЛТС сыворотки крови у больных ИБС с изолированной и сочетанной ГЛП под влиянием 8-недельной фармакотерапии ципрофибратом выявил позитивные изменения во всем спектре ЛП.

8-недельная фармакотерапия симвастатином в аналогичной группе пациентов (табл. 2),

как показал перекрестный метод анализа, имела как гипохолестеринемический – 13,8% ($p_{III-V} < 0,05$), где ХС ЛНП – 18,1% ($p_{III-V} < 0,001$), так и гипотриглицеридемический эффекты – 39,1% ($p_{III-V} < 0,001$). В эти же сроки удалось зарегистрировать повышение ХС ЛВП на 19,1% ($p_{III-V} < 0,001$) и снижение КА на 36% ($p_{III-V} < 0,001$). Указанные эффекты частично нивелировались после 8-недельной отмены препарата.

Полученные результаты показали сопоставимость ципрофибрата и симвастатина в отношении влияния на ЛТС у больных ИБС с изолированной и сочетанной ГТГ, в связи с чем, представлялось актуальным изучить выраженность гиполипидемического эффекта ципрофибрата в зависимости от фенотипа окисления препарата – маркера пармидина [16].

По скорости окислительного метаболизма больные распределились следующим образом – соотношение пациентов с «быстрым», «медленным» и «очень медленным» фенотипами метаболизма составило 31%, 56%, 13% соответственно ($p < 0,05$), что согласуется с литературными данными [15].

Исследовалась взаимосвязь гипохолестеринемического и гипотриглицеридемического действия ципрофибрата с фенотипом окисления. Проведенный анализ между степенью снижения уровня ТГ ципрофибратом и исходными показателями окисления выявил четкое преобладание доли больных с отсутствием или недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди «быстрых» окислителей по сравнению с группой «медленных» окислителей. В группе больных с «быстрым» фенотипом окисления прием ципрофибрата в дозе

Таблица 2

Сравнительная характеристика гиполипидемического эффекта симвастатина и ципрофибрата у больных (n=53) с сочетанной ГТГ (M±SD)

Сроки наблюдения	Показатели (мг/дл)				КА
	ХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	
I	249,5±7,5	248,5±6,8	217,3±6,3	40,5±1,2	7,6±0,7
III	236,7±6,4	246,6±7,3	214,7±7,1	40,7±1,9	7,5±0,4
V					
Симвастатин /	204,2±7,6*	150,1±6,1***	175,7±6,0***	48,5±1,8***	4,8±0,5***
Ципрофибрат	205,9±7,9*	141,5±3,4*	143,7±5,8*	48,7±1,4*	4,4±0,6*
VII					
Симвастатин/	227,8±6,7*	186,6±4,1*	184,4±5,2*	46,1±1,4*	5,8±0,5*
Ципрофибрат	234,8±6,1	168±4,2*	174,1±4,9*	42,1±1,5	6,1±0,4*

Примечание: * - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,05$; $p_{III-VII} < 0,05$; *** - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,001$; $p_{III-VII} < 0,001$.

Таблица 3

100 мг/сут. вызывал умеренный гипотриглицеридемический эффект у 67% ($p < 0,05$) пациентов. Фармакотерапия ципрофибратом в дозе 100 мг/сут. оказалась наиболее эффективной у больных с «медленным» фенотипом окисления, где выраженный гипотриглицеридемический эффект был достигнут у 90% ($p < 0,05$) пациентов. Анализ результатов выявил четкое преобладание числа больных с недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди лиц с «быстрым» фенотипом окисления – 33% ($p < 0,05$).

Оценка степени снижения ТГ подтверждает вышеуказанную тенденцию – снижение ХС и ХС ЛНП в группе «медленных» окислителей достоверно превышает аналогичный показатель в группе с «быстрым» фенотипом окисления. Была исследована взаимосвязь между типом ГЛП и исходными показателями окислительного метаболизма (таблица 3).

На основании полученных результатов можно констатировать, что умеренный гипотриглицеридемический эффект был зарегистрирован у больных ИБС с изолированной ГТГ при наличии «быстрого» фенотипа окисления; содержание ХС при этом снизилось на 28% ($p < 0,05$) за счет уменьшения ХС ЛНП на 35% ($p < 0,001$). В группе лиц с «медленным» фенотипом окисления был зарегистрирован выраженный гипохолестеринемический эффект – 35% ($p < 0,001$), реализовавшийся за счет снижения ХС ЛНП на 43% ($p < 0,001$).

У больных ИБС с изолированной ГТГ получен выраженный гипохолестеринемический эффект у лиц с высоким базальным уровнем ХС в подгруппах «быстрых» и «медленных» окислителей.

Анализ гипотриглицеридемической эффективности ципрофибрата при сочетанных ГТГ и ГХС показал, что выраженная гипотриглицеридемическая активность наблюдалась у лиц с «медленным» фенотипом окисления, у которых концентрация ТГ уменьшилась на 35% ($p < 0,001$), при этом у лиц с «быстрым» фенотипом окисления уровень ТГ снизился на 30% ($p < 0,05$). Следовательно, у больных с изолированной и сочетанной ГТГ отмечена общая тенденция получения выраженного гипотриглицеридемического эффекта при фармакотерапии ципрофибратом при наличии «медленного» фенотипа окисления.

Группа больных	Эффект фармакотерапии	
	ХС, (-Δ%)	ХС ЛНП, (-Δ%)
<i>Эффект гипотриглицеридемической терапии ципрофибратом в зависимости от фенотипа окисления, определенного с помощью пармидина (M+SD, n=100)</i>		
«Быстрые» окислители	22±1,6*	27±2,3*
«Медленные» окислители	28±2,7*	35±2,9**
«Очень медленные» окислители	12±1,0*	17±1,2*
<i>Эффект гипотриглицеридемической терапии ципрофибратом при изолированной ГТГ с учетом фенотипа окисления, определенного с помощью пармидина (M+SD, n=47)</i>		
«Быстрые» окислители	28±2,9*	35±3**
«Медленные» окислители	35±2,9	43±3,3**
«Очень медленные» окислители	9±0,7	15±1,3*
<i>Эффект гипотриглицеридемической терапии ципрофибратом при сочетанной ГТГ с учетом фенотипа окисления, определенного с помощью пармидина (M+SD, n=53)</i>		
«Быстрые» окислители	13±1,1*	16±1,2*
«Медленные» окислители	21±1,9*	30±2,7**
«Очень медленные» окислители	14±1,3*	20±1,5*

Примечание: * - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,05$;

** - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,01$;

Δ% - степень изменения показателя в %.

Заключение

Таким образом, определение скорости окислительного метаболизма с помощью препарата-маркера, позволяет индивидуализировать фармакологическую коррекцию ГЛП, в т.ч. ципрофибратом.

На примере ципрофибрата установлена достоверная связь между гипотриглицеридемическим эффектом и фенотипом окислительного метаболизма, определенным по скорости элиминации препарата-маркера пармидина. У больных с «медленным» фенотипом окислительного метаболизма выраженный гипотриглицеридемический эффект наблюдался в большем числе случаев, по сравнению с лицами с «быстрым» фенотипом окисления.

Наличие «медленного» фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный гиполлипидемический эффект при лечении средними дозами препаратов, элиминирующих из организма путем метаболического окисления. Наличие «очень медленного» фенотипа окисления позволяет предполагать быстрое возникновение побочных эффектов при применении средних доз лекарств, в связи с чем стартовая индивидуальная доза должна быть уменьшена.

При быстром фенотипе окисления средние дозы могут не оказать достаточного гиполлипидемического действия, и поэтому стартовые индивидуальные дозы у этой категории больных необходимо увеличить.

Таким образом, определение скорости окислительного метаболизма препарата в печени, позволяет индивидуализировать фармакологическую коррекцию атерогенных ГЛП ципрофибратом.

Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные нагрузочные тесты. Руководство по кардиологии. Москва 1982; 594-600.
2. Ахмеджанов Н.М. Применение фибратов для лечения гиперлипидемий. Апт больн 1994; Лето: 32-4.
3. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows.1997; 583 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика 1999; 429 с.
5. Кухарчук В.В. Атеросклероз. Актуальные вопросы профилактики и терапии. Кардиоваск тер профил 2003; 6: 80-5.
6. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. Общие вопросы. Медицина 1988; 361 с.
7. Либов И.А., Черкасова Е.В. Современные аспекты дислипидемий и практические подходы к их лечению. Моск мед ж 1998; 3: 34-7.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
9. Пармидиновый тест на активность неспецифических монооксигеназ печени. Методические рекомендации. Тбилиси 1986; 8 с.
10. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Клин фармак тер 2000; 3: 5-30.
11. Смирнова И.Ю. Особенности метаболизма некоторых ксенобиотиков у больных гипертонической болезнью. Автореф дисс канд биол наук. Купавна 1994.
12. Федоров О.В., Менабде Н.Т., Холодов Л.Е. и др. Метод фенотипирования активности окислительных ферментов по концентрации пармидина в слюне больных. Третья Всесоюзная конференция по фармакокинетике 1991; 27-31.
13. Холодов Л.Е., Тищенко М.Г. Популяционный, фармакокинетический анализ скорости метаболизма пиридинолкарбамата. Актуальные проблемы оценки фармакологической активности химических соединений 1988; 24-5.
14. De Faire U, Ericsson CG, Grip L, et al. Secondary preventive potential of lipid-lowering drugs. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). Eur Heart J 1996; 17: 37-42.
15. Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP, et al. A family and population study of the genetic polymorphism in a white British population. J Med Genet 1980; 17: 102-5.
16. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). Clin Pharmacokinet 1998; 34: 62-155.
17. Muclow JC, Bending MK, Kahn GC, et al. Drug concentration in saliva. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 563-70.

Поступила 17/03-2005