ISSN 1561-6274. Нефрология. 2001. Том 5. № 1.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.617-003.7-085

А.Г.Панин, Г.И.Дьячук, А.Б.Батько

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КАМНЯМИ МОЧЕТОЧНИКОВ

A.G.Panin, G.I.Dyachuk, A.B.Batko

APPLICATION OF CALCIUM ANTAGONISTS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH URETEROLITHIASIS

Клиника урологии и кафедра фармакологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено исследование нового отечественного антагониста кальция — диуманкала — на функцию верхних мочевых путей с целью его включения в комплексную камнеизгоняющую терапию у больных с камнями мочеточников. Изучено влияние диуманкала на сократительную активность мочеточника, диурез и экскрецию электролитов в экспериментальных моделях и в клинической практике. Проведена комплексная оценка эффективности проводимой камнеизгоняющей терапии с применением диуманкала у больных с камнями мочеточников. Доказано, что диуманкал отвечает требованиям патогенетической терапии и профилактике мочекаменной болезни, что позволяет его рекомендовать для применения по новым показаниям.

Ключевые слова: антагонисты кальция, диуманкал, камни, мочеточник.

ABSTRACT

An investigation of a new domestic calcium antagonist Diumancal was carried out with the purpose to include it into the complex treatment for the stone passage in patients with ureterolithiasis. The influence of Diumancal on contractile activity of the ureter, diuresis and excretion of electrolytes was studied in experiments and in clinical practice. A complex evaluation of the effectiveness of treatment for the stone passage with the help of Diumancal in patients with ureterolithiasis has shown that Diumancal may be used in therapy and prophylactics of ureterolithiasis and can be recommended for new indications.

Key words: calcium antagonists, Diumancal, ureterolithiasis.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из ведущих мест среди хирургических заболеваний органов мочевой системы, при этом на камни мочеточников приходится около 50% [10]. Несмотря на то, что пребывание камня в мочеточнике носит временный характер, оно является более опасным, чем нахождение камня в других органах мочевой системы. Сопровождающий миграцию конкремента выраженный болевой синдром, нарушение уродинамики, ишемия почечной паренхимы относят эту проблему к неотложным состояниям [15, 18, 23]. Перспективным направлением в лечении различных форм МКБ является поиск новых лекарственных препаратов, влияющих на сократительную активность верхних мочевых путей и обладающих противоишемической, антиоксидантной и диуретической активностью [5, 8, 11, 14, 19, 22].

В свете исключительной роли ионов кальция в регуляции разнообразных функций тканей и клеток организма большое значение придается группе антагонистов кальция (АК). Многие АК изначально применялись исключительно в кардиологии, но благодаря своим свойствам они нашли применение в акушерстве и гинекологии, неврологии и психиатрии, иммунологии [1, 9]. Показания к применению АК постоянно расширяются, что связано с физиологической ролью ионов кальция в обеспечении жизнедеятельности клеток и жизнедеятельности организма в целом [2].

Имеются множество публикаций о влиянии АК на мочевые пути человека и лабораторных животных, однако о применении этих препаратов в урологической практике для лечения различных форм МКБ сообщается лишь в единичных публикациях [3, 16, 17, 21].

На кафедре фармакологии СПбГМА им. И.И.Мечникова разработан новый АК — диуманкал, разрешенный к применению в качестве противоишемического средства (приказ МЗ РФ № 202 от 14.07.97). Мы предположи-

ли, что диуманкал, модулируя Ca^{++}-зависимые процессы, найдет применение комплексной терапии у больных с камнями мочеточников. Предпосылкой для выполнения этой работы явились ранее выполненные исследования на кафедре фармакологии СПбГМА им. И.И.Мечникова, свидетельствующие не только о выраженной противоишемической, антиоксидантной и спазмолитической активности диуманкала.

Цель исследования заключалась в повышении эффективности лечения больных с камнями мочеточников при использовании нового антагониста кальция—диуманкала. Для этого планировалось изучить показатели сократительной активности гладкой мышцы мочеточника под влиянием АК и определить концентрационные зависимости влияния, оценить диуретическую активность диуманкала и его влияние на экскрецию электролитов, провести сравнительные исследования изменений почечной гемодинамики у больных с камнями мочеточников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальным материалом для исследований служили 23 изолированных отрезка мочеточников кролика. В исследованиях применяли диодный механотрон «6МХ1С», сократительную активность регистрировали с помощью самопишущего прибора «Н303/8». Изучение влияния исследуемых препаратов на диуретическую активность и экскрецию электролитов проводили по методике McColly (1956) на 64 белых крысах обоего пола массой 170–280 г.

Клиническая часть работы выполнена в клинике урологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. В исследование включали больных с камнями мочеточников средней и нижней третей размером до 0,7 см, имеющих тенденцию к самостоятельному отхождению и не требующих экстренного инструментального или оперативного пособия. Рентгенологическое исследование производили при помощи аппарата «Compact Diagnost-56 CD 1» (Германия). Ультразвуковое (УЗ) исследование почек проводили на УЗ диагностической системе «Simens Sobroline SL-1» фирмы Siemens (Германия). Эффективность почечного кровотока изучали с помощью УЗ диагностической системы «Acuson 128 XP/10» фирмы Acuson (США) с применением компьютерной программы «Допплеровская визуализация сосудов». Анализ допплеровского спектра включал измерение линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления (RI) в почечных (ПА) и сегментарных (МДА) артериях. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась при помощи визуально-аналоговой шкалы оценки боли.

Для обработки полученных данных использовали персональную ЭВМ типа Intel Pentium II-366 с применением пакетов прикладных программ Excel 7.0 и Statgraphics V.2.1 для статистической обработки результатов медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Раствор диуманкала в концентрации 10^{-9} М в течение 20 мин приводил силу автоматического сокращения мочеточника к новому стационарному уровню моторики на 12% ниже исходного. Последующие концентрации диуманкала в большей степени уменьшали амплитуду фазного сокращения. При концентрации раствора 10^{-7} М произошло статистически достоверное сокращение мочеточника на 43%. Аналогичная тенденция прослеживалась и при более высоких концентрациях раствора: при 10^{-6} М концентрации амплитуда сокращения уменьшилась на 76,5 %, а при 10^{-5} М — на 94,4%. В некоторых экспериментах при действии диуманкала в концентрации 10^{-5} М получено практически полное подавление силы фазного сокращения и резкое снижение тонической реакции. Отмывание препарата раствором Кребса не восстанавливало тоническую реакцию. Эти данные согласуются с результатами Г.И.Дьячука (1993), который показал, что в этой концентрации диуманкал подавлял сократительную и биоэлектрическую активность воротной вены крыс.

Характер действия нифедипина аналогичен с диуманкалом. В сравнительно низком диапазоне исследованных концентраций сила сокращения уменьшалась незначительно (в пределах 12–15%). При более высоких концентрациях раствора, начиная с 10^{-7} М, наблюдали более выраженное подавление силы сокращения. Максимальный эффект, как и при применении диуманкала, имел место при использовании нифедипина в концентрации 10^{-5} М. Действие атропина отличалось от АК тем, что быстро подавлялась тоническая компонента сокращения. Папаверин действовал аналогично атропину, при этом отмечали более медленное снижение амплитуды тонических сокращений гладкомышечных клеток (ГМК) мочеточника. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Все исследуемые препараты оказывали диуретическое действие. В то же время, только АК статистически достоверно увеличивали суммарный диурез у исследуемых животных. При этом, диуманкал показал высокую диуретическую активность. Количество мочи после его приема увеличилось на 73,3% по сравнению с группой контрольных животных. После введения диуманкала количество выделяемой мочи возрастало в первые часы и снижалось через

Таблица 1

Влияние исследуемых веществ на сократительную активность мочеточника (в процентах к исходному уровню)

Исследуемые вещества	Концентрация веществ (М)				
	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
Диуманкал	87,77	83,52	62,58*	23,49*	5,63*
Нифедипин	87,16	84,24	68,28*	26,05*	7,63*
Атропин	85,17	80,12*	60,05*	18,43*	3,13*
Папаверин	87,45	85,09	64,49*	21,43*	5,16*

* Здесь и в табл. 2, 5, 6: достоверное отличие от исходных значений при $p<0,05$.

3—4 ч после введения препарата. Действие нифедипина существенно отличалось от предыдущих препаратов. Оно характеризовалось резким повышением диуреза между 1-м и 2-м часом и образованием своеобразного «диуретического плато» в последующие часы после введения препарата. Такое действие нифедипина, вероятнее всего, связано с его выраженным влиянием на тонус периферических сосудов. Почасовая динамика диуреза под влиянием исследуемых веществ представлена в табл. 2.

На фоне применения диуманкала экскреция ионов натрия с мочой не возрастала. Противоположная тенденция выявлена по отношению к экскреции ионов калия, которая возросла на 12%. Влияние различных доз диуманкала на экскрецию электролитов с мочой отражена в табл. 3.

Таблица 2

Почасовая динамика диуреза (мл) под влиянием исследуемых веществ

Исследуемое вещество	n	Срок после водной нагрузки (ч)			
		1	2	3	4
Контроль	10	4,25*	1,01*	0,74	0,35
Диуманкал	12	5,22*	2,48*	0,62	0,85
Нифедипин	11	0,52*	3,68*	3,52	1,54
Атропин	10	2,43	2,23	1,48	1,94
Папаверин	10	4,29	2,83	1,26*	0,34

* Достоверное отличие от исходных значений при $p<0,05$.

В основу клинической части исследования положены результаты обследования и лечения 42 больных (36 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 40 до 68 лет. В плановом порядке для лечения поступили 13 (30,9%) больных, а 29 (69,0%) — были госпитализированы в экстренном порядке. Камни мочеточников встречались примерно одинаково как с правой, так и с левой стороны. Локализация конкрементов приведена в табл. 4. Что касается локализации камня в мочеточнике, то у абсолютного большинства больных (80,9%) это была нижняя треть. У 14,3% больных конкремент находился в средней трети, а в 4,8%случаев — камни были локализованы в верхней трети мочеточника.

В ходе полного обследования было установлено, что основное заболевание осложнялось развитием латентной формы ХПН в стадии компенсации у 5 (11,9%) больных. У 32 (76,2%) пациентов были выявлены различные сопутствующие заболевания. Их анализ позволил отметить разнообразие различной соматической патологии в исследуемой группе и, как следствие этого, преобладание сложного контингента больных. Частично это было обусловлено критерием включения в исследование.

Комплексная камнеизгоняющая терапия (ККТ) у всех больных включала в себя, кроме лекарственной терапии, водные нагрузки, физиотерапевтические процедуры и лечебную физкультуру. Стимуляцию верхних мочевых путей проводили с помощью аппарата ВСЗУ-2,7/3,0-01 «ДАЛС» (Россия). Аппарат разрешен к применению в медицинской практике для лечения дискинезий внутренних органов (приказ МЗ РФ № 219 от 20.07.98). Всего проводилось 7—10 сеансов экспозицией 15 мин 1—2 раза в сутки. Диуманкал назначали в дозе 10 мг 3 раза в сутки per os через равные промежутки времени. Одним из компонентов комплексной терапии у больных с камнями мочеточников было использование антибактериальных препаратов и уросептиков, а также их комбинаций. Выбор антибактериального препарата зависел от вида возбудителя и его чувствительности к препарату.

При локализации камня в верхней трети мочеточника выявлено движение конкремента в пределах 1—2 позвонков. У 12 больных (локализация камня в нижней трети мочеточника) в течение 2—3 нед на фоне проводимой терапии произошло отхождение конкремента размерами от 2 до 4 мм. 13 больных (локализация камня в средней и нижней третях мочеточника) в течение 3 нед после выписки из стационара выделили камень, размеры которого не превышали 6 мм. Сроки отхождения конкремента варьировали в широком диапазоне — от 1 до 5 нед и более. Такая вариабельность в отхождении конкремента обусловлена главным образом размерами камня и его локализацией. Следует отметить выраженную тенденцию к более раннему отхождению камня в группе пациентов, которые принимали диуманкал. Также следует отметить то, что определяется взаимосвязь между длительностью приема препарата и уменьшени-

Таблица 3

Влияние диуманкала на экскрецию электролитов с мочой

Вещество (доза)	Диурез (мл)	Исследуемые электролиты			
		Натрий, мкмоль/л	Натрий, мкмоль/с	Калий, мкмоль/л	Калий, мкмоль/с
Контроль	4,25	110,58	0,51	101,16	0,46
Диуманкал:					
1,5 мг/кг	4,40	112,11	0,53	102,0	0,47
5 мг/кг	5,22	107,41	0,47	113,33*	0,58*
10 мг/кг	5,51	109,23	0,50	115,06	0,60

* Достоверное отличие от исходных значений при $p<0,05$.

Таблица 4

Локализация конкрементов в мочеточнике перед началом лечения

Сторона				Локализация					
Правая		Левая		Верхняя треть		Средняя треть		Нижняя треть	
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
22	52,4	20	47,6	2	4,8	6	14,3	34	80,9

ем срока отхождения конкремента.

Интенсивность болевого синдрома у больных, получавших комплексную терапию с использованием диуманкала, и у больных контрольной группы носила разный характер. Так, если до начала лечения нет статистически достоверной разницы в оценке боли пациентами в обеих группах, то к 7–10-м суткам после начала лечения у пациентов, принимавших диуманкал, боли не было, тогда как в группе принимавших плацебо имела место незначительная боль.

Отдельного внимания заслуживает изучение почечной гемодинамики в исследуемой группе больных при поступлении, а также на фоне проводимой терапии. Результаты исследования отражены в табл. 5 и 6. На стороне локализации камня ЛСК в ПА составляла, в среднем, 0,33 м/с и была снижена по сравнению с контралатеральной почкой на 25%. ЛСК в МДА во всех случаях была снижена и составляла, в среднем, 0,21 м/с. Также отмечалась нестабильность кровотока в МДА в виде перепадов линейной скорости в 7–8 ед.

Проведен сравнительный анализ ЛСК и RI в ПА и МДА на стороне обструкции и в контралатеральной почке до лечения, а также на фоне приема диуманкала и плацебо. ЛСК в ПА на здоровой стороне до лечения составила 0,44 м/с. На 5-е сутки после приема как диуманкала, так и плацебо она возросла до 0,52 м/с, что статистически незначимо. В то же время на стороне обструкции после приема диуманкала ЛСК достоверно возросла с 0,33 м/с до 0,54 м/с (см. табл. 6).

Линейная скорость кровотока в МДА на здоровой стороне статистически достоверно не изменялась как на фоне приема диуманкала, так и после приема плацебо. На стороне обструкции ЛСК на 5-е сутки после приема диуманкала возросла в 2 раза, что не произошло после приема плацебо.

Индекс периферического сопротивления в почечных артериях изменялся незначительно, и эти изменения были статистически незначимы.

Увеличение ЛСК в почечных сосудах, при сохраняющихся высоких показателях периферического сопротивления в этих сосудах, по нашему мнению, обусловлено компенсаторной реакцией, направленной на сохранение перфузионного градиента и поддержание адекватного кровоснабжения корковых отделов почечной паренхимы в условиях значительных структурно-функциональных нарушений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 5

Линейная скорость кровотока и индекс периферического сопротивления в ПА на стороне обструкции и в контралатеральной почке на фоне приема диуманкала и плацебо

Сроки	ПА на здоровой стороне		ПА на стороне обструкции	
	V_{max}	RI	V_{max}	RI
До начала лечения	0,44	0,55	0,33	0,55
На 5-е сутки после приема диуманкала	0,52	0,62	0,54*	0,56
На 5-е сутки после приема плацебо	0,52	0,53	0,36	0,57

Таблица 6

Линейная скорость кровотока и индекс периферического сопротивления в МДА на стороне обструкции и в контралатеральной почке на фоне приема диуманкала и плацебо

Сроки	МДА на здоровой стороне		МДА на стороне обструкции	
	V_{max}	RI	V_{max}	RI
До начала лечения	0,37	0,54	0,21	0,54
На 5-е сутки после приема диуманкала	0,34	0,57	0,42*	0,55
На 5-е сутки после приема плацебо	0,37	0,56	0,26	0,57

Основным эффектом при включении диуманкала в ККТ являлась нормализация почечной гемодинамики и снижение сократительной активности мочеточника. Положительный эффект наблюдался с 3–5-го дня лечения, что подтверждалось данными допплерографии почечных сосудов и клиническим течением заболевания. Сочетанное применение диуманкала у больных с камнями мочеточников сопровождается формированием комплекса реакций, приводящих к восстановлению адекватного функционирования микроструктур в целом организме. В частности, усиливается микроваскуляция паренхимы почки за счет уменьшения периферического сопротивления почечных сосудов, в первую очередь коркового слоя [3, 6, 7]. Механизм анальгетического эффекта диуманкала можно объяснить несколькими причинами. АК усиливают действие, как экзогенного морфина, так и его эндогенных аналогов. Не исключено и седативное действие АК на центральную нервную систему, так как рецепторы АК, обладающие к ним высоким сродством, обнаружены в головном мозге. Ряд исследователей указывают на возможность участия кальцийзависимых механизмов в регуляции боли. Болеутоляющее действие опиатов обусловлено снижением входа кальция в клетки и его связыванием с синаптическими мембранами [12]. Таким образом, блокада кальциевых каналов способна усиливать аналгезирующий эффект опиатов. Для сравнительной оценки анальгетического эффекта диуманкала, по отношению к другим АК, с одной стороны, и анальгетическим препаратам, с другой, требуется дополнительное исследование. Доза диуманкала, которую мы использовали, давала адекватный диуретический и спазмолитический эффект. Диуманкал продемонстрировал более высокую диуретическую активность, чем другие исследуемые лекарственные препараты. Количество мочи после приема увеличилось на 73,3% по сравнению с группой контроля. Известно, что АК способствуют почечной экскреции натрия и воды. Отсутствие изменений в экскреции ионов натрия можно объяснить следующими причинами: во-первых, малой дозой диуманкала, которую мы использовали в работе, во-вторых, особенностями фармакокинетики препарата. По нашему мнению, низкая экскреция ионов натрия с мочой при использовании диуманкала в указанной дозе является положительным фактом, так как в клинической практике часто возникают ситуации, когда большая потеря натрия организмом не всегда полезна, а зачастую и опасна [4, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Антагонисты кальция диуманкал и нифедипин в терапевтических концентрациях снижают фазную и тоническую реакцию гладкомышечных клеток мочеточника.

2. Нифедипин и диуманкал у лабораторных животных оказывают диуретическое действие, при этом последний повышает экскрецию ионов калия на 12%, однако в комплексной терапии у больных с камнями мочеточников диуманкал не вызывает статистически значимого изменения экскреции ионов натрия и калия.

3. Диуманкал в комплексной камнеизгоняющей терапии приводит к нормализации почечной гемодинамики, проявляющейся увеличением линейной скорости кровотока на стороне обструкции.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать новый антагонист кальция диуманкал в дозе 30 мг/сут по новым показаниям в клиническую практику в комплексном лечении больных с камнями мочеточников, но при назначении антагонистов кальция необходимо учитывать, что эти препараты оказывают спазмолитическое действие в узком диапазоне доз, а с увеличением дозы преобладают гемодинамические эффекты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине.—М., 1995.—158 с.

2. Вислобоков А.И., Копылов А.Г., Бовтюшко В.Г. Кальциевые каналы клеточных мембран // Успехи физиол. наук.—1995.—Т. 26, № 1.—С. 93–110.

3. Владимирова Н.Н., Яненко Э.К., Комарова В.А. и др. Центральная и почечная гемодинамика у урологических больных // Урол. и нефрол.— 1999.— № 5.—С. 40–44.

4. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: Пер. с англ.—СПб.: Невский диалект, 1999.—320 с.

5. Дроговоз С.М., Россихн В.В., Исакова Т.И. и др. Фармакотерапия заболеваний мочевой системы.—Харьков: Основа, 1995.—240 с.

6. Квятковский Е.А., Хархота В.Б. Диагностика острозастойной почки при почечной колике с помощью ультразвуковой допплерометрии почечных артерий // Врач. дело.—1998.—№ 2.—С. 58–60.

7. Митьков В.В., Хитрова А.Н. и др. Цветное картирование и импульсная допплерография в диагностике уретеролитиаза и сопутствующих нарушений уродинамики // Ультразвуковая диагностика.—1998.—№ 1.—С. 63–74.

8. Пытель А.Я., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз.—М.: Медицина, 1995.—182 с.

9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция.—М.: АОЗТ «Информатика», 1997.—174 с.

10. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь.—СПб.: Питер, 2000.—370 с.

11. Bajor G. Beta-blocking agent facilitating the spontaneous passage of ureteral stones // Int. Urol. Nephrol.—1990.—Vol. 22, № 1.—P. 33–36.

12. Bedenec K.G., Harris R. Effect of calcium ions and ionophore on morphine tolerance // J. Pharmacol. Exp.—1998.—Vol. 195.—P. 488–498.

13. Borghi L., Meschi T., Amato F. et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Urol.—1994.—Vol. 152, № 4.—P. 1095–1098.

14. Boulier J.A., Laguna P., Parra R.P. Treatment options for distal ureteral stones // Arch. Esp. Urol.—1997.—Vol. 50, № 2.—P. 208–213.

15. Capelouto C.C., Saltzman B. The pathophysiology of ureteral obstruction // J. Endour.—1993.—Vol. 7, № 2.—P. 93–103.

16. Caravati E.M., Runge J.W., Bossart P.J. et al. Nifedipine for the relief of renal colic: a double-blind, placebo-controlled clinical trial // Ann. Emerg. Med. — 1989.—Vol. 18, № 4.—P. 352–354.

17. Ghoniem G.M., Dilworth J.P., Roberts J.A. Effect of nifedipine on kidney and ureteral function after experimental acute unilateral ureteral obstruction // Urology.—1993.—Vol. 41, № 5.—P. 484–488.

18. Horgan P.G., Sarazen A.A. Jr., Lennon G.M. et al. The effect of stones on renal and ureteric physiology // World J. Urol.—1993.—Vol. 11, № 1.—P. 7–12.

19. Hubner W.A., Irby P., Stoller M.L. The small urinary calculus: natural course and current treatment concepts // Wien. Med. Wochenschr. —1995.—Vol. 145, № 11–12.—P. 276–279.

20. Krekels M.M., Gaillard C.A., Viergever P.P. et al. Natriuretic effect of nitrendipine is preceded by transient systemic and renal hemodynamic effects // Cardiovasc. Drugs Ther.—1997.—Vol. 11, № 1.—P. 33–38.

21. Maggi C.A., Giuliani S. A pharmacological analysis of calcium channels involved in phasic and tonic responses of the guinea-pig ureter to high potassium // J. Auton. Pharmacol.—1995.—Vol. 15, № 1.—P. 55–64.

22. Miller O.F., Kane C.J. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education // J. Urol.—1999.—Vol. 162, № 3.—P. 688–690.

23. Rutchik S.D., Resnick M.I. Ureteropelvic function obstruction and renal calculi. Pathophysiology and implications for management // Urol. Clin. N. Am.—1998.—Vol. 25, № 5.—P. 317–321.

Поступила в редакцию 15.09.2000 г.