

Е. Н. Скепьян

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТХАРКИВАЮЩИХ И МУКОЛИТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Одним из патогенетических механизмов развития кашля является образование вязкой трудноотделяемой мокроты. На фоне патологического процесса в легких происходит нарушение работы мукоцилиарного клиренса и перистальтики бронхов, а в слизистом секрете дыхательных путей нарушается соотношение растворенных в воде ионов и макромолекулярных соединений, что приводит к увеличению вязкости, ухудшению реологических свойств мокроты. В связи с этим нарушается не только дренажная функция бронхов, но и местные иммунные процессы, что также способствует повышению адгезии инфекционных агентов. В этом случае рациональное применение отхаркивающих лекарственных средств в составе комплексной терапии способствует не только сокращению длительности заболевания, но и предупреждает формирование хронических заболеваний дыхательной системы. В статье рассмотрены патогенетические механизмы возникновения кашля, классификация отхаркивающих, муколитических лекарственных средств, включающая разнообразные фармакологические классы лекарственных средств, с принципиально различным действием. Описаны механизм действия, показания, противопоказания, а также клинико-фармакологические особенности применения лекарственных средств, стимулирующих отхаркивание рефлекторного, рефлекторного действия, муколитиков синтетического происхождения, ферментных, муко-регуляторов, комбинированных лекарственных средств, имеющихся на нашем рынке, даны рекомендации по их применению в клинической практике.

Ключевые слова: кашель, отхаркивающие, муколитические лекарственные средства, ацетилицистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин, комбинированные лекарственные средства.

E. N. Skepian

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL FEATURES OF APPLICATION WITH AN OVERVIEW OF EXTENDING COUNTRIES ON THE MARKET AND MUCOLYTIC DRUGS

One of the pathogenic mechanisms of the development of cough is the formation of viscous sputum difficult to separate. Against the background of a pathological process in the lungs, there is a disruption in the work of mucociliary clearance and peristalsis of the bronchi, and in the mucous secretion of the respiratory tract, the ratio of ions dissolved in water and macromolecular compounds is disturbed, which leads to an increase in viscosity, a decrease in the rheological properties of sputum. In connection with this, not only the drainage function of the bronchi is disrupted, but also local immune processes, which also contributes to an increase in the adhesion of infectious agents. In this case, the rational use of expectorant drugs as part of the complex therapy contributes not only to reducing the duration of the disease, but also prevents the formation of chronic diseases of the respiratory system. The article discusses the pathogenetic mechanisms of the onset of cough, the classification of expectorant drugs, which includes various pharmacological classes of drugs, with fundamentally different effects. The mechanism of action, indications, contraindications, as well as clinical and pharmacological features of the use of drugs stimulating expectoration of resorptive, reflex action, mucolytics of synthetic origin, enzyme, mucoregulators, combined drugs available on our market are described, recommendations are given on their use in clinical practice.

Key words: cough, expectorant drugs, acetylcysteine, carbocysteine, ambroxol, bromhexine, combined drugs.

Кашель – защитный рефлекс, направленный на удаление чужеродных веществ и патологического секрета из дыхательных путей. Кашель может быть проявлением различных заболеваний, поэтому его лечение представляет

междисциплинарную проблему современной медицины [8]. Это обусловлено не только трудностями диагностики и лечения, но и высокими экономическими затратами. По данным литературы, примерно у 20% детей острый кашель

на фоне острых респираторных инфекций (далее ОРИ) принимает затяжной характер, существенно нарушая дневную активность и ночной сон [1]. При внедрении инфекционного агента (чаще вирусной этиологии) запускается сразу несколько путей формирования патологического кашля: продукты воспаления оказывают триггерное действие на хеморецепторы, одновременно повышая чувствительность всех кашлевых рецепторов. Нарушение мукоцилиарного клиренса наряду с изменениями объема и вязкости мокроты также участвует в патогенезе кашля [1, 7]. Несмотря на то что слизистый секрет дыхательных путей на 90–95% состоит из воды, его физико-химические свойства определяются растворенными ионами и макромолекулярными соединениями: гликопротеинами (муцинами), сложными белками плазмы, фосфолипидами сурфактанта и др. Нарушение концентрации и баланса указанных компонентов приводит к изменению реологических свойств мокроты (вязкость, эластичность и текучесть), снижению эффективности кашлевого и мукоцилиарного клиренса [10, 11]. Если в физиологических условиях очищение происходит путем нормальной работы мукоцилиарного клиренса и перистальтики бронхов, то в условиях воспаления кашель становится экстренным механизмом очищения дыхательных путей. Следует учитывать также, что при ухудшении выведения бронхиального секрета нарушается не только дренажная функция бронхов, но и местные иммунные процессы: синтез секреторного иммуноглобулина А (IgA), интерферона, лактоферрина, лизоцима и других компонентов местного иммунитета, что также способствует повышению адгезии инфекционных агентов [10].

В последнее время наряду с термином «лечение» все чаще используются термины «управление кашлем», «менеджмент кашля», подразумевающие сбалансированное использование средств, подавляющих кашель, и средств, направленных на оптимизацию кашля (в частности, отхаркивающих и муколитических препаратов) [1]. В данной статье сделан акцент на особенности применения отхаркивающих и муколитических лекарственных средств (далее ЛС).

Отхаркивающая (прокашлевая) терапия. Многие ЛС, относящиеся к данной группе применяются при «влажном», «малопродуктивном», «продуктивном» кашле и способны изменять количественные и качественные характеристики

бронхиального секрета, влиять на функцию мерцательного эпителия и легочный клиренс, улучшать бронхиальную проходимость. Это довольно гетерогенный фармакологический класс ЛС с различными механизмами действия [2,3].

Клинико-фармакологическая классификация отхаркивающих и муколитических лекарственных средств [4]

1. Средства стимулирующие отхаркивание:

рефлекторного действия: трава термопсиса, корень алтея, мукалтин, корень солодки, корень и корневище девясила, корневище и корень синюхи, лист подорожника большого, лист мать-и-мачехи, трава чабреца, багульника болотного, душицы, фиалки трехцветной, плюща, эвкалипта, тимьяна; гвайфенезин, пертуссин, плод аниса и др.;

резорбтивного (прямого) действия: калия йодид, натрия гидрокарбонат, натрия бензоат.

2. Муколитические средства:

ферментные препараты: дорназа альфа (пульмозим), трипсин, химотрипсин;

синтетические средства: ацетилцистеин (АЦЦ, АЦЦ лонг, ацедекс, мукобене, флуимуцил), карбоцистеин (мукол, мукопронт, флудитек), месна (мистаброн);

мукорегуляторы: бромгексин (бронхосан, солвин), амброксол (амброгексал, лазолван, флавамед, халиксол).

Комбинированные средства, содержащие амброксол: амброксола гидрохлорид+ натрия глицирризинат+ сухой экстракт термопсиса+ натрия гидрокарбонат (коделак бронхо).

Комбинированные средства, содержащие бромгексин: бромгексин+ментол+масло фенхеля+эвкалиптовое масло+масло мяты перечной+анисовое масло+масло душицы обыкновенной (бронхосан); бромгексин+сальбутамол+гвайфенезин+ментол (джосет).

Средства, стимулирующие отхаркивание (резорбтивного, рефлекторного действия) вызывают усиление секреции и разжижение бронхиальной слизи, что облегчает ее отделение при кашле. Указанные ЛС усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению. Их эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты, в этой связи

эти ЛС еще называют **муколитики-кинетики или секретомоторные**.

ЛС, стимулирующие отхаркивание рефлекторного действия (термопсис, истод, алтей, натрия бензоат, терпингидрат, корень солодки и др.) – эффективность их не доказана клиническими исследованиями, при применении возможны аллергические реакции (уровень доказательности D) [3]. ЛС этой группы при введении внутрь вызывают раздражение рецепторов желудка и рефлекторно увеличивают секрецию бронхиальных желез, повышают активность мерцательного эпителия. Указанные препараты при приеме внутрь оказывают:

- умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторное влияние на бронхи и бронхиальные железы;

- стимулирующее воздействие на рвотный и дыхательный центры, при этом преобладает рвотная активность у апоморфина, ликорина;

- противовоспалительное, обволакивающее действие, за счет содержания эфирных масел, например, в корне солодки.

ЛС, стимулирующие отхаркивание резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат и др.) при приеме внутрь проникают в слизистый секрет дыхательных путей, стимулируют работу бронхиальных желез, разжижают мокроту, стимулируют моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол, уменьшают вязкость мокроты.

Нежелательные эффекты могут возникать в виде аллергических реакций у предрасположенных лиц, рвоты, в больших дозах стимулируют дыхания, а затем могут способствовать его угнетению (особенно у детей). При приеме препаратов йода может возникнуть йодизм, проявляющийся ринитом, кашлем, возникновением акне, болей в суставах. При приеме отхаркивающих препаратов рефлекторного действия возможно увеличение желудочной секреции, возникновение обострений хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Условия рационального использования отхаркивающих ЛС. На фоне приема отхаркивающих препаратов пациент должен выпивать дополнительно к физиологической норме 15–20% жидкости; ограничить или отменить прием ЛС, приводящих к обезвоживанию (мочегонные, слабительные и т.д.). Отхаркивающие препараты

не назначают совместно с противокашлевыми, сгущающими мокроту препаратами, такими как М холиноблокаторы, антигистаминные ЛС 1 поколения и т.п. [9].

Муколитические ЛС (ферментные, синтетические, мукорегуляторы) разжижают мокроту и способствует усилению дренажной функции бронхов, и как результат, обладают выраженным противовоспалительным эффектом, отдельные ЛС способствуют увеличению объема мокроты.

Муколитические средства назначают при нарушении образования бронхиального секрета для деполимеризации мукополисахаридов и гликопептидов бронхиального секрета, регидратации мокроты, стимуляции выведения мокроты из просвета трахеобронхиального дерева, стимуляции синтеза сурфактанта.

При приеме муколитических средств могут развиваться «эффект мнимого ухудшения», «эффект затопления» за счет разжижения и увеличения объема бронхиального секрета (ацетилцистеин) более ярко проявляющийся при назначении лежачим больным. Прием отдельных муколитиков, например, ацетилцистеина, ферментных препаратов может провоцировать легочные кровотечения, бронхоспазм, нарушать функцию печени и почек. Муколитические средства недопустимо совместно назначать с М-холиноблокаторами, противокашлевыми ЛС, антигистаминными ЛС 1 поколения из-за возможности сгущения мокроты [9]. Клинический эффект при приеме отхаркивающих и муколитических средств развивается, как правило, через 6-8 дней.

Ацетилцистеин (уровень доказательности А) [3]. Эффект препарата связан с наличием в его молекуле свободной сульфгидрильной группы, которая расщепляет дисульфидные связи гликопротеинов слизи. В результате образуются дисульфиды М-ацетилцистеина, имеющие значительно меньшую молекулярную массу, и при этом снижается вязкость мокроты.

ЛС оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых обладает способностью лизировать фибрин и кровяные сгустки, увеличивает синтез глутатиона, что используется при отравлении парацетамолом и бледной поганкой, уменьшает воздействие свободных радикалов, реактивных кислородных метаболитов. Длительное применение ацетилцистеина нецелесообразно, так как в целом он подавляет мукоцилиарный транспорт и продукцию секре-

торного IgA. При назначении ацетилцистеина необходимо обеспечить условия для адекватного удаления мокроты: постуральный дренаж, вибромассаж.

При приеме внутрь препарат быстро и хорошо всасывается, в печени расщепляется до своего активного метаболита – цистеина. Максимальная концентрация ацетилцистеина в плазме крови достигается через 1–3 ч, период полувыведения препарата короткий – около 1 ч, при циррозе печени он увеличивается до 8 ч, проникает через плацентарный барьер, накапливается в околоплодной жидкости (Категория действия на плод по FDA – В), выводится преимущественно почками в виде неактивных метаболитов. Нежелательные эффекты ацетилцистеина представлены различными проявлениями гиперчувствительности, бронхиальной обструкцией, диспепсическими расстройствами, тахикардией, снижением артериального давления; очень редко: геморрагиями.

При пероральном приеме одновременное назначение ацетилцистеина приводит к уменьшению всасывания пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, эритромицина, поэтому необходим интервал между приемом указанными ЛС не менее 2 ч. При ингаляциях препарат не следует смешивать с антибиотиками, из-за взаимной инактивации друг друга (кроме специальной формы выпуска флуимуцила). Ацетилцистеин усиливает вазодилатационный эффект нитроглицерина (между приемами ЛС необходим интервал).

Эффект другого муколитика – **карбоцистеина** (уровень доказательности А) связан с активацией сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов, нормализуется соотношение нейтральных или кислых муцинов слизи, нормализуется эластичность и регенерация слизистой оболочки, уменьшается количество бокаловидных клеток, количество вырабатываемой ими слизи и уменьшается вязкость мокроты [3]. Под влиянием сиаловой трансферазы восстанавливается секреция иммунологически активного IgA, число сульфгидрильных групп. Карбоцистеин, одновременно являющийся антиоксидантом, нормализует вязко-эластические свойства слизи, оказывает противовоспалительный эффект, защищает эпителий дыхательных путей. Экспериментально доказано, что карбоцистеин снижает адгезию

бактериальных клеток и вирусов к клеткам реснитчатого эпителия. Это свойство карбоцистеина заслуживает внимания в аспекте предупреждения присоединения вторичной бактериальной инфекции на фоне поражения дыхательных путей вирусными инфекциями [6].

Действие карбоцистеина при приеме внутрь распространяется на верхние и нижние дыхательные пути, а также придаточные пазухи носа, среднее и внутреннее ухо. Данное свойство препарата обуславливает его роль в профилактике и лечении осложнений ОРВИ, таких как острый риносинусит, аденоидит, средний отит, бронхит [6].

Биодоступность карбоцистеина низкая (менее 10% от принятой дозы), максимальная концентрация в сыворотке крови и слизистой дыхательных путей достигается через 2–3 ч, сохраняется в слизистой оболочке около 8 ч. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер (далее ГЭБ), выводится преимущественно с мочой.

Нежелательно сочетать карбоцистеин с другими ЛС, подавляющими секреторную функцию бронхиальных желез (противокашлевыми препаратами центрального действия, макролидными антибиотиками, антигистаминными препаратами I поколения и др.). Карбоцистеин может применяться у больных бронхиальной астмой, т.к. не провоцирует бронхоспазм (в отличие от ацетилцистеина) [5].

Бромгексин (уровень доказательности В) оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что связано с деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты, кроме того, препарат обладает незначительным противокашлевым действием [3]. Обладает более низким фармакологическим эффектом по сравнению с его активным метаболитом – амброксолом гидрохлоридом.

Биодоступность бромгексина – 80%, метаболизируется в печени, при приеме внутрь всасывается в течение 30 мин, в плазме крови на 99% связан с белками, с мембраной эритроцитов, проникает через ГЭБ, элиминируется преимущественно почками, при многократном применении может кумулировать.

Бромгексин не назначают детям до 3 лет, беременным, лицам с заболеваниями печени. Бромгексин, амброксол обладают кислыми свойствами, несовместимы со ЛС, напитками, pH ко-

торых больше 6,3. Поэтому лучше запивать указанные ЛС фруктовыми соками.

Активный метаболит бромгексина – **амброксол** (уровень доказательности В) существенно превосходит его по клинической эффективности [3]. **Амброксола гидрохлорид** стимулирует синтез сурфактанта, блокирует его распад, увеличивает мукоцилиарный клиренс, усиливает секрецию гликопротеидов, стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости за счёт изменения соотношения мукополисахаридов в мокроте, усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги, повышая продукцию секреторного IgA. Амброксол обладает противовоспалительной активностью, а также местным анестезирующим эффектом, связанным с блокадой нейрональных Na⁺-каналов [8].

После приема внутрь амброксол быстро и полностью всасывается, но 20–30% препарата подвергается быстрому метаболизму в печени вследствие феномена «первого прохождения» через печень, при этом образуются метаболиты – дибромантраниловая кислота и глюкуроновые конъюгаты. Продолжительность действия после приема одной дозы амброксола составляет 6–12 ч, проходит через плацентарный и ГЭБ, а также в грудное молоко. Амброксол способствует повышению концентрации антибиотиков, таких как амоксициллин, цефуроксим, эритромицин и доксициклин, в альвеолах и слизистой оболочке бронхов.

Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) (уровень доказательности D) уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты, обла-

дают противоотечным и противовоспалительным действием. Практически не применяются в пульмонологии, так как могут спровоцировать повреждение лёгочного матрикса, бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции [3].

Кашель может развиваться при аспирации слизи или гноя при синуситах и аденоидитах. Кашель рефлекторно возникает при стекании слизи по задней стенке глотки при воспалительных заболеваниях носа, околоносовых пазух, носоглоточной миндалины. В случае возникновения кашля из-за стекания слизи из носоглотки, если секрет не слишком густой, достаточно промыть полость носа изотоническим солевым раствором [6].

Изотонические и гипертонические растворы поваренной соли относятся к мукогидратантам. Наибольшую популярность приобретают растворы поваренной соли с концентрацией от 3 до 7%, которые используют в виде ингаляций и распыляют с помощью небулайзера, более высокие концентрации могут вызывать гиперреактивность бронхов, кашель, развитие бронхообструкции, а низкие – менее эффективны (уровень доказательности А) [3]. Мукогидратанты способствуют разжижению мокроты. Важное практическое значение и достаточную рекомендательную базу имеет применение гипертонических растворов поваренной соли у больных с муковисцидозом и бронхоэктазами.

Таким образом, адекватная терапия направленная на уменьшение продолжительности и интенсивности кашля, нацелена не только борьбу с симптомом, но и предотвращение осложнений и развития хронических заболеваний респираторной системы.

Литература

1. Геппе Н. А. Результаты всероссийской наблюдательной программы изучения применения ренгалина в амбулаторном лечении кашля (РЕАЛ) / Н. А. Геппе, А. А. Спаский / *Терапия*. – 2018. – № 3 (21). – С. 134–143.
2. Зайцев А. А. Кашель: по страницам международных рекомендаций / А. А. Зайцев / *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15, № 27. – С. 38–48.
3. Кашель. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей) / И. Н. Денисов, В. И. Купаев, Н. Л. Шапорова, В. Н. Абросимов, И. А. Крылова / Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. – М: Минздрав РФ, 2015. – 30 с. https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf.
4. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: уч.метод. пособие / М. К. Кевра,

- И. В. Василевский, И. Н. Кожанова., Г. Г. Максименя, И. С. Романова, В. М. Сиденко, Е. Н. Скепьян, Н. Д. Таганович, Е. И. Шишко. – Минск: БГМУ, 2020. – 95 с.
5. Клиническая фармакология лекарственных средств для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей: учеб. метод. пособие / Е. Н. Скепьян. – Минск: БГМУ, 2015. – 52 с.
6. Рябова М. А. Актуальность применения мукоактивных препаратов при кашле разного этиопатогенеза в период пандемии COVID-19 / М. А. Рябова / *Эффективная фармакотерапия*. – 2020. Том 16. № 34. – С. 20–25.
7. Самсыгина Г. А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). М., 2016. 240 с.
8. Синопальников А. И. Кашель как междисциплинарная проблема в практике врача первичного звена / А. И. Синопальников / *Эффективная фармакотерапия*. – 2018. – № 10. – С. 98–105.

9. Скепьян Е. Н. Антигистаминные лекарственные средства. Клиническая фармакология: учеб. пособие / М. К. Кевра [и др.]; под ред. проф. М. К. Кевры. – Минск: «Вышэйшая школа», 2015. – 574 с. – С. 293–307.

References

1. Geppe N. A. Rezul'taty vserossijskoj nablyudatel'noj programmy izucheniya primeneniya rengalina v ambulatornom lechenii kashlya (REAL) / N. A. Geppe, A. A. Spasskij / Terapiya. – 2018. – № 3 (21). – С. 134–143.

2. Zajcev A. A. Kашel': po stranicam mezhdunarodnyh rekomendacij / A. A. Zajcev / Effektivnaya farmakoterapiya. – 2019. – Т. 15, № 27. – С. 38–48.

3. Kашel'. Rukovodstvo dlya vrachej obshchej praktiki (semejnyh vrachej) / I. N. Denisov, V. I. Kupaev, N. L. SHapорова, V. N. Abrosimov, I. A. Krylova / Associaciya vrachej obshchej praktiki (semejnyh vrachej) Rossijskoj Federacii. – M: Minzdrav RF, 2015. – 30 s. https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf.

4. Kliniko-farmakologicheskaya klassifikaciya lekarstvennyh sredstv: uch.metod. posobie / M. K. Kevra, I. V. Vasilevskij, I. N. Kozhanova., G. G. Maksimenya, I. S. Romanova, V. M. Sidenko, E. N. Skep'yan, N. D. Taganovich, E. I. SHishko. – Minsk: BGMU, 2020. – 95 s.

5. Klinicheskaya farmakologiya lekarstvennyh sredstv dlya bazisnoj protivovospalitel'noj terapii bronhial'noj astmy

10. Чеботарева Т. А. Современные подходы к терапии острого кашля у детей / Т. А. Чеботарева, Л. Н. Мазанкова, О. С. Биткова / «Практика педиатра». – 2020. – № 1. – С. 8–13.

11. Чучалин, А. Г. Кашель / А. Г. Чучалин, В. Н. Абросимов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 160 с.

u detej; ucheb.metod. posobie / E. N. Skep'yan. – Minsk: BGMU, 2015. – 52s.

6. Ryabova M. A. Aktual'nost' primeneniya mukoaktivnyh preparatov pri kashle raznogo etiopatogeneza v period pandemii COVID-19 / M. A. Ryabova / Effektivnaya farmakoterapiya. – 2020. Tom 16. № 34. – С. 20–25.

7. Samsygina G. A. Kашel' u detej (patofiziologiya, klinicheskaya interpretaciya, lechenie). M., 2016. 240 s.

8. Sinopal'nikov A. I. Kашel' kak mezhdisciplinarnaya problema v praktike vracha pervichnogo zvena. / A. I. Sinopal'nikov / Effektivnaya farmakoterapiya. – 2018. – № 10. – С. 98–105.

9. Skep'yan E. N. Antigistaminnye lekarstvennye sredstva. Klinicheskaya farmakologiya: ucheb.posobie / M. K. Kevra [i dr.]; pod red. prof. M. K. Kevry. – Минск: «Vyshejschaya shkola», 2015. – 574s. – С. 293–307.

10. CHEbotareva T. A. Sovremennye podhody k terapii ostrogo kashlya u detej / T. A. CHEbotareva, L. N. Mazankova, O. S. Bitkova / «Praktika peditra». – 2020. - № 1. – С. 8–13.

11. CHuchalin, A. G. Kашel' / A. G. CHuchalin, V. N. Abrosimov – Москва: GEOTAR-Media, 2016. – 160 s.

Поступила 18.02.2021 г.