

PACS numbers: 81.05.Ni, 81.07.-b, 81.16.-c, 82.70.Kj, 83.80.Hj, 87.68.+z, 87.83.+a

Застосування нанорозмірних систем глинистих мінералів у комплексному лікуванні хворих на гемофілію «А»

І. Г. Ковзун, А. В. Панько, Є. В. Яцьків, О. М. Нікіпелова*,
В. Ф. Гриценко**, Є. В. Авер'янов***, С. В. Бурнаєва***, В. І. Семеняка***

*Інститут біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України,
бульв. Акад. Вернадського, 42,
03142 Київ, Україна*

**Український науково-дослідний інститут
медичної реабілітації та курортології,
пров. Лермонтовський, 6,
65014 Одеса, Україна*

***Національний аграрний університет України,
вул. Героїв оборони, 15,
03041 Київ, Україна*

****Інститут гематології та трансфузіології АМН України,
вул. М. Берлинського, 12,
04060 Київ, Україна*

Нанорозмірні системи глинистих мінералів мають ряд важливих особливостей, які можна використовувати при місцевому лікуванні поверхневих інфікованих ран, опіків, та для покращення наслідків лікування гемартрозів і міжм'язових та внутрішньом'язових гематом у хворих на гемофілію. Показано, що застосування глинистих мінералів та кремнезему з добавками диметилсульфоксиду та рослинних екстрактів у комплексному лікуванні хворих на гемофілію дозволяє знизити рівень ендотоксикації і підвищити прокоагулянтну активність крові, а в цілому — прискорити відновлення організму хворого після геморагічного ускладнення.

Наноразмерные системы глинистых минералов обладают рядом важных особенностей, которые можно использовать при местном лечении поверхностных инфицированных ран, ожогов, и для улучшения последствий лечения гемартрозом, а также межмышечных и внутримышечных гематом у больных гемофилией. Показано, что применение глинистых минералов и кремнезема с добавками диметилсульфоксида и растительных экстрактов позволяет снизить уровень эндотоксикации и повысить прокоагулянтную активность крови, а в целом — ускорить восстановление организма больного после геморагического осложнения.

The nanoscale systems of clay minerals offer a number of important features, which can be used for local treatment of the external infected wounds, burns, and for the alleviation of consequences of treatment of hemarthroses, intermuscular and intramuscular hematomas of patients with haemophilia. It was shown that application of clay minerals and silica with additives of dimethyl sulfoxide and plant-extracted products makes it possible to reduce the level of endogenous intoxication and to promote procoagulating activity of blood, and in general to accelerate renewal of patient organism after hemorrhagic complications.

Ключові слова: гемофілія, каолін, метакаолін, сапоніт, кремнезем, згортання крові, ЛКС-спектри.

(Отримано 30 листопада 2006 р.)

1. ВСТУП

Нанорозмірні системи (НС) глинистих мінералів (ГМ) мають ряд важливих особливостей, які можна використовувати при місцевому лікуванні поверхневих інфікованих ран, опіків та для покращення наслідків лікування гемартрозів і міжм'язових та внутрішньом'язових гематом [1–3]. Зокрема, кремнезем може активувати фібринотворення у рані. Крім того, композиції на основі ГМ мають високу сорбційну активність, що сприяє виведенню токсичних речовин.

В наших попередніх публікаціях [1, 2] було викладено результати досліджень гідрофільних властивостей каоліну, бентоніту та спонділової глини: теплот змочування, адсорбції води та гексану, набухання, структурно-механічних, реологічних та лікувальних властивостей систем глина–вода. Показано, що гідрофільні та лікувальні властивості досліджених дисперсій ГМ значною мірою залежать від вмісту високодисперсних фракцій 1–100 нм. Було також викладено результати застосування водних дисперсій глин для місцевого лікування гострих гемартрозів у хворих на гемофілію.

Гемофілія «А» (ГА) — спадкове захворювання, яке клінічно проявляється кровотечами різної локалізації, інтенсивність яких не корелює із ступенем ураження судини. Причиною цього є порушення згортувальних властивостей крові внаслідок уродженого дефіциту антигемофільного глобуліну (плазмового коагуляційного фактору VIII), який приймає участь у протромбіназотворенні. Найчастішими ускладненнями гемофілії є гемартрози та гематоми, які призводять до розвитку стійких порушень локомоторного апарату внаслідок розвитку артропатій, міопатій та контрактур. При лікуванні гемартрозів, міжм'язових гематом для посилення розсмоктування та зменшення запальних процесів місцево використовується ряд препаратів (розчини йодиду літію та йодиду калію, лідаза, ра-

нідаза, деякі кортикостероїдні гормони). Але трансдермальний транспорт цих препаратів, навіть при використанні фізіотерапевтичних методів, є незначним. Застосування диметилсульфоксиду дозволяє посилити процес переносу діючої речовини, але при цьому лабораторно виявляються ознаки ендоінтоксикації, що скоріше за все зумовлено двома чинниками — впливом власне диметилсульфоксиду та посиленням розпаду деструктованих клітин і білків крові в області крововиливу. Крім того, на диметилсульфоксид часто виникають алергічні реакції, зберігається висока ймовірність виникнення хімічного опіку.

Для забезпечення місцевого гемостазу при веденні поверхневих ран, традиційно використовують препарати, що сприяють згортанню крові у рані (тромбін, гемостатична губка, епсилон-амінокапронова кислота та ін.). Тривалість гемостазу, отриманого за їх допомогою, недостатня. Це зумовлено ензимною активністю наявної патологічної мікрофлори та зростанням концентрації токсичних речовин у рані. Перебіг опіків у хворих на гемофілію, як і у осіб з нормальною згортувальною активністю крові, супроводжується значною ендоінтоксикацією. Збільшення концентрації ендотоксичних субстанцій, в особливості пролінмісних середньомолекулярних пептидів, негативно впливає на коагуляційну активність. При цьому у хворих на гемофілію та здорових пацієнтів спостерігаються два протилежні типи реакцій: у гемофіліків підвищується схильність до кровотеч, у осіб з нормальним згортанням збільшується вірогідність тромботичних ускладнень, часто розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Вказані недоліки місцевого лікування визначають необхідність пошуку нових лікарських засобів, які можна було б використовувати поряд із замісною трансфузійною терапією при наданні комплексної лікарської допомоги хворим на гемофілію.

Мета роботи — подальше поглиблення досліджень фізико-хімічних та структурних властивостей НСГМ, а також вивчення ефективності композицій на основі НСГМ при лікуванні гемартрозів, гематом, поверхневих інфікованих ран та опіків у хворих на гемофілію «А».

2. МАТЕРІЯЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалами фізико-хімічних та структурних досліджень були такі ГМ, як сапоніт, спонділова глина (Київ), каолін (Віта Поштова, Київська обл.) [2].

Дослідження розподілу частинок за розміром були виконані на приладі Zetasizer 3000 (Malvern Instruments), робота якого базується на лазерній кореляційній спектроскопії (ЛКС, $\lambda = 633$ нм, $\theta = 90^\circ$, програма версії 1.3). Для проведення вимірів і обробки одержаних результатів було використано комп'ютерну програму фірми

«Malvern Instruments», яка виходить з припущення, що частинки є сферичними. Зразки для досліджень готували шляхом УЗ-диспергування (диспергатор Misonix, потужність 500 Вт, частота 22 кГц) в дейонізованій дистильованій воді. Суть методу ЛКС полягає в тому, що розсіяне світло від частинки, що знаходиться в об'ємі, потрапляє на детектор, який розміщено під певним кутом до головного напрямку світлового променя і зафіксовано на певній відстані від досліджуваного зразка. Через те, що мікрочастинки рухаються в рідині хаотично (Бровнів рух), відстань, яку проходить розсіяне випромінення до детектора, весь час різна і є функцією часу. Використання автокореляційних функцій [5] дозволяє дослідити розподіл частинок за розміром в дисперсіях. Діаметр частинки чи агрегату, який визначається за допомогою метода ЛКС, є середнім гідродинамічним діаметром, який може перевищувати геометричні розміри частинок чи агрегатів приблизно на товщину подвійного електричного шару (до площини зсуву) [6].

Реологічні дослідження проводилися на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами Rheotest 2.

Рентгенофазову аналізу виконували на дифрактометрі Дрон-УМ-1 з CuK_α випроміненням та нікелевим фільтром при кімнатній температурі. Дифрактометр підключався до самописця КСП-4 для запису дифрактограм. Використовували наступні умови проведення зйомки: швидкість — 1 град/хв, кінцевий кут Вульфа-Брегга був 100–103°. Реєстрація Рентгенового випромінення провадилася на сцинтиляційному лічильнику БДС-6. Визначення мінералів проводилося по таблицям. Готували зразки за стандартною методикою. Розшифровку рентгенограм проводили за допомогою картотеки ASTM.

Електронно-мікроскопічні знімки були одержані на електронному мікроскопі «Селмі» в режимі світлового поля. Для цього досліджувані зразки готувалися методом суспензій. Після чого зразки продилялися, фотографували на плівку, проявляли та сканували на комп'ютер.

Матеріалом медичного дослідження була венозна кров хворих на ГА, яка одержувалася з кубітальної вени натщесерце, з 9-ої до 10-ої години ранку. Кров одержувалася у пластикову пробірку, яка містила 3,8% розчин цитрату натрію у співвідношенні об'ємів кров/антикоагулянт 9/1.

Загалом було обстежено 54 пацієнти, яких було розділено на дві групи: I — хворі на ГА з поверхневими інфікованими ранами та опіками; II — хворі на ГА з гемартрозами та міжм'язовими гематомами гомілки та стегна на стадії розсмоктування. Пацієнтів кожної з підгруп було підрозділено на 2 підгрупи. До підгруп I-1 та II-1 були включені хворі, яким не застосовували НСГМ, а до підгруп II-1 та II-2 — пацієнти, яким поряд з традиційними методами застосовували НСГМ. Групу I склали 22 хворих (40,7%) з яких 12 (22,2%) було включено до підгрупи I-1, а 10 (18,5%) — до підгрупи I-2. До

групи II було включено 32 пацієнта (59,3%), а до підгруп II-1 та II-2, відповідно, 17 (31,5%) та 15 (27,8%).

Для визначення активності факторів внутрішнього шляху протромбіназотворення проводилося дослідження індексу максимальної активності (МА) аутокоагуляційного тесту (АКТ). АКТ дозволяє встановити швидкість та інтенсивність генерації протромбінази та переводу протромбіну в тромбін, які у хворих на ГА залежать, в основному, від активності фактору VIII та найбільш повно відображуються індексом МА. Для встановлення рівня ендогенної інтоксикації проводили дослідження концентрації середньомолекулярних пептидів. У хворих II групи проводилася кількісна оцінка функціональних порушень опорно-рухового апарату у артрологічних хворих з допомогою Стенфордської анкети оцінки здоров'я.

Визначення достовірності різниць середніх значень досліджуваних параметрів у хворих досліджуваних підгруп провадилося з використанням Стьюдентового *t*-критерію для малих вибірок.

У ході лікування використовувалися нанорозмірні системи глинистих мінералів наступного складу: екстракт горіха волоського водно-спиртовий, згущувач аеросил, метакаолін (каолін, прожарений при 1100 К) для хворих підгрупи I-2; диметилсульфоксид, олія чайного дерева, каолін для хворих підгрупи II-2.

Термін лікування складав 7–10 діб. Дослідження проводилися у динаміці до початку терапії, під час лікування та відразу після його завершення.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попередній аналіз Мессбаверових даних, які будуть опубліковані в окремій роботі, вказує на те, що сполуки заліза у ГМ входять у мінеральну кристалічну ґратницю і частково можуть бути представлені індивідуальними оксидами. Наявність йонів заліза в кристалічних ґратницях ГМ завдяки відомому [2] нестехіометричному ізоморфному заміщенню йонів кремнію в тетраедрах і алюмінію в октаедрах внаслідок дефектів кристалічної ґратниці мінералу є причиною появи поверхневих зарядів, котрі компенсуються йонами обмінного комплексу мінералу. Величина обмінного комплексу є більшою для мінералів, в яких йони заліза заміщують алюміній у структурних октаедрах; вона впливає на поверхневі властивості мінералів і на їх здатність поглинати біологічно активні речовини з венозної крові. Те ж стосується і домішок оксидів заліза. Але це питання потребує додаткових досліджень.

У зв'язку із зазначеним, для м'яких лікарських форм, які використовуються в медичній практиці важливими є реологічні властивості препарату, що наноситься на уражені ділянки, оскільки такі властивості також корелюють з особливостями йонообмінних про-

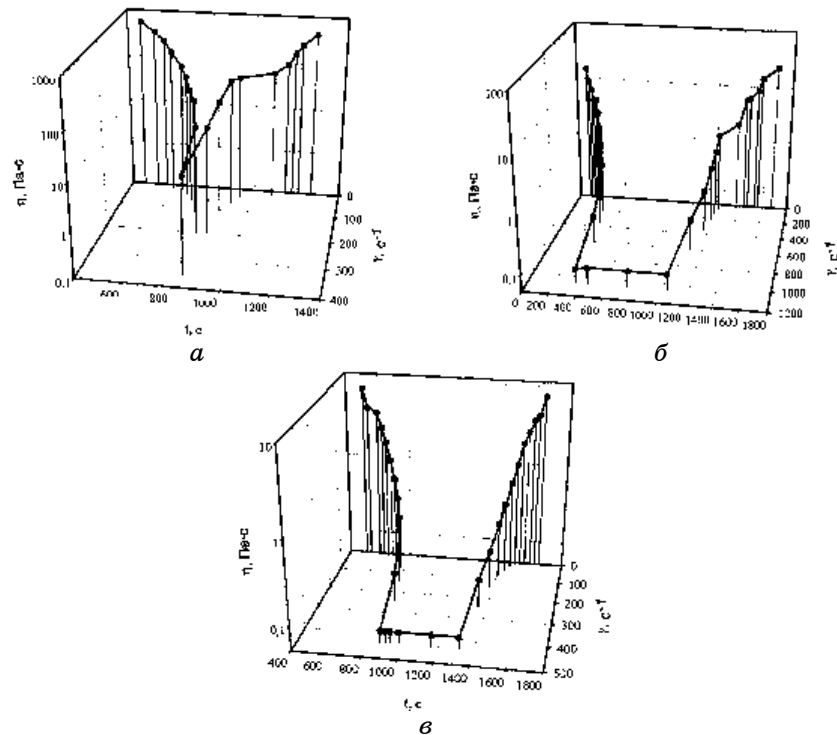


Рис. 1. Реологічні властивості: *a* — сапоніт; *б* — каолініт; *в* — спонділова глина.

цесів на поверхні частинок глинистих мінералів. На рисунку 1 наведено реограми досліджуваних дисперсій оптимальної (за стійкістю) вологості.

Сапоніт проявляє тиксотропно-дилатантні властивості, а каолініт та спонділова глини — реопексні. З цього виходить, що найбільш вірогідним є висока здатність сапоніту блокувати в своїй структурі великорозмірні молекули венозної крові і, таким чином, активно впливати на процеси загоєння ран. Але цей висновок потребує подальшого більш предметного дослідження.

Найбільш цікавим з практичної точки зору є каолініт та спонділова глина, родовища яких розташовані практично поряд в районі селища Пирогів, що територіально входить в кордони Києва. Ці родовища дають можливість одержувати промислові партії глин. Тому немає перепон для їх медичного застосування. Наведені характеристики глин (табл. 1) вказують на те, що вони мають досить багато нанометрових частинок (63,3 і 29,4 мас. % для каолініту і спонділової глини відповідно). Відносно низька частка нанорозмірних частинок в спонділовій глині пояснюється високим вмістом грубо-

ТАБЛИЦЯ 1. Фізико-хімічні характеристики глин.

Показники	Каолінова глина	Спонділова глина
Хімічний склад, мас. % :		
Al ₂ O ₃	24,1	8,9
SiO ₂	64,3	53,5
Fe ₂ O ₃	3,1	3,3
CaO	0,4	14,6
MgO	0,5	2,0
SO ₃	Сліди	1,3
K ₂ O	1,2	0,3
Na ₂ O	0,9	0,3
ВПП	5,9	15,7
Вміст органічних домішок	0,34	1,35
Фракційний склад, мкм:		
– 500 + 250	1,1	0,2
– 250 + 50	4,8	6,9
– 50 + 10	7,0	27,7
– 10 + 5	3,2	4,6
– 5 + 1	21,7	31,2
< 1	63,3	29,4
Число пластичності	16,0	16,0

дисперсного кальциту (до 30%). При його видаленні з глини доля наночастинок зростає до 35–40%.

Таким чином, роль таких наночастинок, враховуючи їх високу поверхневу і сорбційну активність, визначна в формуванні лікарських властивостей розроблених композицій. Це підтверджують і дані, наведені в табл. 2 і на рис. 2.

Дані мікроскопічного дослідження каолінової глини показали, що вона представлена глинистою складовою, в якій рівномірно розподілені окатані та напівокатані зерна кварцу розміром 50–100 мкм, рідше — кутові зерна розміром 10–20 мкм. В глиняній масі, крім кварцу знаходяться уламки вулканічного скла з розмірами менше 50 мкм. Глиняна складова має світлий жовтувато-бурий колір від гідроксидів заліза, які іноді утворюють окремі утворення з розмірами 20–50 мкм. У складі маси більше всього каолініту (70–80%), кварцу 12–20%, піропластичної складової 5–7% і гідроксидів заліза до 3%. На дифрактограмах фракції менше 1 мкм діагностуються два головних матеріали: погано окристалізований неупорядкований каолініт (рефлекси 0,725; 0,419; 0,1486 нм), а також монтморилоніт (рефлекси 0,152; 0,439; 0,255 нм) і домішки хлориту (рефлекси 1,380; 6,510; 0,348; 0,1537 нм).

Більша частина спонділової глини представлена колоїдною фазою, в якій розподілені зерна кварцу з розмірами 20–50 мкм, рід-

ТАБЛИЦЯ 2. Фракційний склад глинистих мінералів.

Сапоніт		Каолінова глина		Спонділова глина	
Розмір, нм	Кількість, %	Розмір, нм	Кількість, %	Розмір, нм	Кількість, %
146,1	0,7	63,5	0	86,7	0
156,4	1,0	77,6	0	109,2	0
167,5	1,4	94,8	0	137,5	0
179,4	1,7	115,8	0	173,1	0
192,1	1,9	141,5	0	218	0
205,7	2,0	172,9	0	274,5	0
220,3	2,2	211,2	0	345,6	0
235,9	2,4	258	0	435,1	0,5
252,6	1,8	315,2	0	547,8	7,6
270,5	3,6	385,1	4,8	689,9	11,4
289,7	6,2	470,4	20	868,4	6,7
310,2	17,8	574,7	40,4	1093,3	5,4
332,2	27,9	702,1	24	1376,6	4,9
355,7	17,9	857,8	7,5	1733,2	4,5
380,9	4,7	1047,9	2,8	2182,2	4,5
407,9	1,3	1280,2	0,4	2747,5	5
436,8	0,6	1564	0	3459,2	5,7
467,8	0,5	1910,7	0	4355,4	6,2
500,9	0,5	2334,3	0	5483,7	6,6
536,4	1,0	2851,7	0	6904,2	6,7
574,4	1,3	3483,9	0	8692,8	6,5
615,1	0,6	4256,2	0	10944,7	6,3
658,7	0,1	5199,7	0	—	—
705,4	0,0	6352,3	0	—	—

кіше округлими, слабо плеохроруючими в зелених тонах в зернах глауконіту таких же розмірів. Зустрічаються луски мусковіту довжиною до 150 мкм, а також прямокутні зерна та луски зеленого кольору з двопроменевим заломленням (хлорит). Глиняна маса має лускоподібну структуру, яка просочена карбонатним матеріалом, який утруднює діагностику глиняної речовини. Мінеральний склад глиняної маси: глина 40–50%, кварц 20–30%, карбонати 15–30%. На дифрактограмах найбільш чітко фіксується монтморилоніт (рефлекси 1,47; 0,443; 0,255; 0,1497 нм), є гідролюда (рефлекси 0,961; 0,493; 0,443; 0,333 нм), хлорит (0,692; 0,350; 0,138; 0,1537 нм) і кальцит (рефлекси 0,299; 0,226; 0,209; 0,1866 нм).

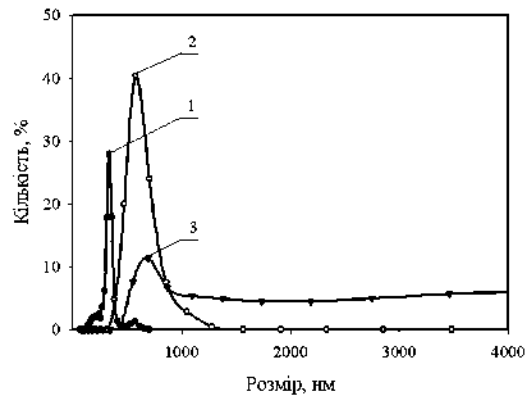


Рис. 2. Розподіл наночастинок за розмірами: 1 — сапоніт; 2 — каолінова глина; 3 — спонділова глина.

Електронно-мікроскопічні дослідження також підтверджують наведені дані і пояснюють, чому досліджувані глини мають наночастинки: вони представлені високодисперсним монтморилонітом (рис. 3).

Розподіл розмірів частинок сапоніту, одержаний методом ЛКС, яке наведено на рис. 2, також підтверджують дані електронної мікроскопії (рис. 3). Як видно з рис. 2, водні дисперсії сапоніту є нанорозмірними системами з піком розподілу близько 300–350 нм. Ці дані також пояснюють, чому дисперсії сапоніту мають тиксотропно-дилатантні властивості: вони мають найменші за розміром наночастинки (до 150 нм; див. табл. 2). Але для медичних досліджень був обраний каолінит внаслідок його більшої доступності і здатності давати велику кількість наночастинок з розмірами 100–300 нм при його прожарюванні.

НСГМ, яка застосовувалася у хворих підгрупи I-2, спричиняла комплексний вплив на систему гемостазу, який полягав у безпосередній активації прокоагулянтних реакцій при контакті з кров'ю та опосередкованому впливу на механізми, здатні стимулювати реакції фібринотворення в рані. Такий вплив зумовлений особливостями дії складових препарату. Екстракт горіху містить речовини, які призводять до стимуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу. При цьому відбувається вазоконстрикція та стимуляція тромбоцитарної адгезії та агрегації, що призводить до утворення первинного тромбу. Метакаолін є активатором контактної фази гемостазу, запускаючи механізм протромбіназотворення через вплив на XII фактор згортання крові та калікреїн-кінінову систему. Крім того, контакт метакаоліну з ушкодженими тканинами та з клітинами крові провокує розвиток «реакції доступності» тканинного фактору, який, активуючи VII фактор згортання крові, утворює з ним комплекс, що теж приймає участь у про-

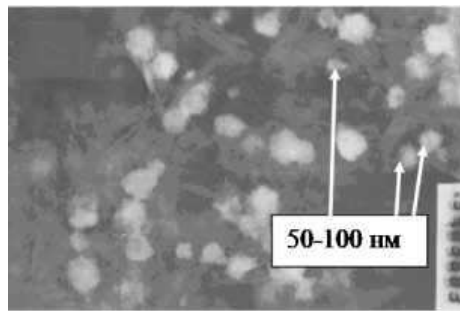


Рис. 3. Електронно-мікроскопічна фотографія монтморилоніту.



Рис. 4. Зміни концентрації середньомолекулярних пептидів (довжина хвилі 254 нм) у процесі лікування.

тромбіназотворенні. Протромбіназа сприяє переведенню протромбіну у тромбін, а фібриногену у фібрин, який «цементує» первинний тромб. Вищевказані механізми впливу на систему гемостазу задіяні у рані, про що свідчить той факт, що різниця між середніми значеннями МА АКТ була недостовірною ($p > 0,05$) під час лікування між усіма підгрупами пацієнтів. Але у перші терміни після закінчення лікування прокоагулянтна активність у тих пацієнтів, яким застосовували НСГМ була достовірно вища, ніж хворих тих підгруп, яким композиції не застосовували.

Дослідження середньомолекулярних пептидів (рис. 4) показало, що у тих пацієнтів, яким застосовували НСГМ у пацієнтів підгрупи I-2 спостерігалось поступове зменшення вмісту ендотоксичних субстанцій, а у хворих підгрупи II-2 такий ріст спостерігався на піку розсмоктування крововиливу і був достовірно менший ніж у групі II-1 в аналогічний період спостереження ($p < 0,01$).

Метакаолін та аеросил сорбують біологічно активні токсини в рані, що призводить до зменшення їх концентрації у кров'яному руслі. Цей феномен може пояснити, певною мірою, причину прискореного ранозагоєння.

Комплекс з диметилсульфоксидом та олією чайного дерева здійс-

нює протизапальну дію, посилює трансмембранний обмін. Про це свідчать дослідження вмісту середньомолекулярних пептидів у сироватці крові у хворих на гемофілію (рис. 4).

Зменшення рівня ендотоксикації супроводжується збільшенням прокоагулянтної активності у ранній термін після закінчення лікування.

Дослідження функціональної спроможності опорно-рухового апарату пацієнтів групи II за допомогою Стенфордської анкети показало, що при застосуванні НСГМ пришивидшується відновлення локомоторної функції ураженої кінцівки.

4. ВИСНОВКИ

Таким чином, застосування НСГМ у комплексному лікуванні хворих на гемофілію дозволяє знизити рівень ендотоксикації, і, опосередковано, підвищити прокоагулянтну активність крові, а в цілому — прискорити відновлення організму хворого після геморагічного ускладнення. Виконані дослідження фізико-хімічних та структурних властивостей ряду НСГМ дозволяють досконаліше активувати за їх допомогою прокоагулянтні реакції хворих.

Дану роботу автори присвячують світлій пам'яті д.х.н. Степана Васильовича Паховчишина і д.м.н., проф. Михайла Вікторовича Суховія, які започаткували дослідження з практичного використання нанорозмірних систем глинистих мінералів у комплексному лікуванні хворих на гемофілію «А». Завдяки їх теоретичним та практичним дослідженням був сформований цілий науковий напрям, який дозволив об'єднати зусилля науковців хімічної та медичної галузей науки.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. S. V. Pakhovchyshyn, M. V. Sukhoviyy, Ye. V. Averyanov, O. Sydorovsky, O. Myronyuk, and V. F. Grytsenko, *Book of Abstracts 17 Conf. on Clay Min. (Prague, Sept. 2004)* (Prague: 2004), p. 51.
2. С. В. Паховчишин, В. А. Прокопенко, В. Ф. Гриценко, М. В. Суховій, Є. В. Авер'янов, О. В. Миронюк, О. Ю. Сидоровський, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, 2, вип. 3: 1069 (2004).
3. *Bentonite, Kaolin, and Selected Clay Minerals (Environmental Health Criteria 231)* (Geneva: World Health Organization: 2005), p. 185.
4. D. M. McConchie, J. B. Ward, V. N. McCann, and D. W. Lewis, *Clays and Clay Minerals*, 27, No. 5: 339 (1979).
5. А. Д. Лебедев, Ю. Н. Левчук, А. В. Ломакин, В. А. Носкин, *Лазерная корреляционная спектроскопия в биологии* (Київ: Наукова думка: 1987).
6. *Спектроскопия оптического смешения и корреляция фотонов* (Ред. Г. Камминг, Э. Пайк) (Москва: Мир: 1978).