Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
1 ТОМ 5 2018

Дозировка противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни: современный подход и рекомендации рабочей группы по стандартизации химиотерапии Детской онкологической группы*

Ф.М. Балис[1], Р.Б. Вомер[1], С. Берг[2], Н. Виник[3], П.С. Адамсон[1], Э. Фокс[1]
[1]Детская больница Филадельфии, Филадельфия, Пенсильвания; [2]Техасский детский онкологический центр, Хьюстон, Техас; [3]Юго-Западный Медицинский центр Техасского университета, Даллас, Техас

Контактные данные: *Фрэнк Балис balisf@email.chop.edu*

Автор перевода: *Я.А. Янгутова*

Анализ методов модификации доз химиопрепаратов у детей первого года жизни, используемых в 29 протоколах Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) по 10 типам опухолей, выявил 11 групп параметров для оценки детей первого года жизни, таких как возраст, вес, площадь поверхности тела (ППТ) или комбинации этих параметров, и 8 разных методов модификации доз. Новый метод дозирования противоопухолевых препаратов был разработан на основании того, что проанализированные методы модификации доз были созданы в целях снижения токсичности, которая не зависит от типа опухоли. Новый метод предлагает применять таблицы доз, сгруппированных на основании ППТ, для детей первого года жизни и детей с ППТ < 0,6 м^2 с постепенным переходом с доз, основанных на массе тела, на дозы, основанные на ППТ.

Ключевые слова: *противоопухолевые препараты, площадь поверхности тела, доза, дети первого года жизни*

Dosing anticancer drugs in infants: current approach and reccomendations from Children's Oncology Group's Chemotherapy Standartization Task Force

F.M. Balis[1], R.B. Womer[1], S. Berg[2], N. Winick[3], P.C. Adamson[1], E. Fox[1];
Children's Oncology Group Chemotherapy Standardization Task Force

[1]Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; [2]Department of Pediatrics, Texas Children's Cancer Center, Houston, Texas; [3]Department of Pediatrics, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas

An analysis of dose modifications for infants in 29 Children's Oncology Group protocols across 10 cancer types revealed 11 sets of criteria defining the infant population using age, weight, body surface area (BSA), or a combination of these parameters and eight dose modification methods. A new method of dosing anticancer drugs in infants was developed based on the rationale that prior modifications were implemented to reduce toxicity, which is not cancer-specific. The new method uses BSA dose banding in dosing tables for infants and children with a BSA < 0.6 m^2 and gradually transitions from body weight based to BSA-based dosing.

Key words: *anticancer drugs, body surface area, dose, infants*

Введение

Рабочая группа по стандартизации химиотерапии Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) была сформирована для объединения и упрощения таблиц доз и кратности введения противоопухолевых препаратов, которые в настоящее время используются в исследовательских протоколах COG. Современные таблицы доз и кратности приема совершенствовались и разделялись в зависимости от вида опухоли благодаря оптимизации режимов лечения в течение последовательных клинических исследований. Конечная цель рабочей группы – выбрать ограниченное количество вариантов доз и кратностей введения для каждого препарата, который используется в ведущихся в настоящее время и ожидаемых клинических исследованиях COG.

Дозы и кратности введения всех противоопухолевых препаратов, которые проходят или недавно завершили клинические исследования, были сведены в таблицу на основании данных из протоколов COG. Помимо различий в дозировках противоопухолевых препаратов между разными протоколами данный

** Данное руководство было представлено в виде постера на ежегодном Конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в июне 2016 г. Оригинальная статья "Dosing anticancer drugs in infants: current approach and reccomendations from Children's Oncology Group's Chemotherapy Standartization Task Force" (Pediatr Blood Cancer 2017;64(11):e26636; doi: 10.1002/pbc.26636) переведена и публикуется с особого разрешения издательства.*

обзор также освещает различия в модификациях доз у детей первого года жизни. Данные схемы модификации были разработаны в связи с увеличенной токсичностью, которая наблюдалась у маленьких пациентов, получавших лечение в дозах, которые хорошо переносились более старшими детьми и были специально скорректированы с учетом разницы в размерах тела. Рабочая группа разработала универсальный метод дозирования противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни для использования во всех протоколах COG. Рациональность внедрения предложенного метода обоснована тем, что существующие методы дозирования в первую очередь были разработаны для снижения чрезмерной токсичности, которая вероятнее всего не зависит от типа опухоли.

Дозы большинства противоопухолевых препаратов у детей и взрослых рассчитываются на основании данных о переносимости, а не на терапевтическом эффекте. Оптимальные лечебные дозы противоопухолевых препаратов не определены для отдельных типов детских опухолей. Следовательно, сложно выявить влияние нового метода дозирования на противоопухолевый эффект препарата. При этом дозы, назначенные в соответствии с разработанной таблицей, попадают в диапазон доз, полученных с использованием существующих методов дозирования для детей первого года жизни.

Актуальность исследования

У детей дозы большинства противоопухолевых препаратов рассчитываются с коррекцией на площади поверхности тела (ППТ), которая вычисляется с помощью различных формул, зависящих от массы тела и роста (все дополнительные материалы доступны к загрузке на http://onlinelibrary.wiley.com/wol1/doi/10.1002/pbc.26636/suppinfo). Метод дозирования противоопухолевых препаратов, основанный на ППТ, изначально использовался для расчета доз у животных, чтобы в последующем определить безопасную стартовую дозу для пациентов I фазы клинических исследований, основываясь на данных о токсичности у животных [1, 2]. Позже данный метод, основанный на ППТ, стал использоваться как основной метод расчета модифицированных доз большинства противоопухолевых препаратов, в первую очередь это было связано с необходимостью учесть индивидуальные различия ответа на препарат, особенно при перерасчете взрослых доз на детские [3].

Цель модификации дозирования – достичь идентичного распределения препарата (т. е. устранить индивидуальные различия в распределении препарата) у пациентов в гетерогенной популяции, и тем самым свести к минимуму риск токсичности и усилить противоопухолевый эффект препарата у всех больных. Площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» (area under the concentration–time curve, AUC) – это фармакокинетический параметр, используемый для расчета распределения препарата в организме. Данный параметр зависит от дозы, клиренса препарата и биодоступности в случае его перорального введения:

$$AUC = Ф \times Доза/Кл,$$

где Ф – фракция дозы, усвоенной при пероральном приеме, и Кл – клиренс. Вариабельность распределения препарата связана с различиями в клиренсе и биодоступности препарата, в связи с этим для снижения вариабельности метод модифицированного дозирования должен учитывать индивидуальные различия в биодоступности и клиренсе. Противоопухолевые препараты в первую очередь элиминируются метаболически и в меньшей степени почками. Для того чтобы стать эффективным базовым параметром, ППТ должна достоверно коррелировать с уровнем метаболизма препарата и почечной функцией.

Полезность дозирования противоопухолевых препаратов, основанного на ППТ, у взрослых была оспорена, поскольку для более чем 80 % из 33 изучаемых пероральных и внутривенных противоопухолевых препаратов нормализация клиренса по ППТ у взрослых не уменьшила различия в клиренсе препарата [1, 4–6]. Следовательно, модифицированное дозирование этих препаратов, основанное на ППТ, не снижает вариабельность в распределении препарата (AUC) у взрослых. Дозирование с постоянным значением (все пациенты получают одинаковую дозу) и дозировка по группам (дозы распределены по группам в зависимости от ППТ: $< 1{,}7$ м^2; 1,7–1,9 м^2; $> 1{,}9$ м^2) были предложены как альтернатива дозированию, основанному на ППТ у взрослых [7, 8]. При этом многие новые противоопухолевые препараты, которые доступны в ограниченном числе в виде таблеток или капсул, вводятся взрослым пациентам при помощи дозирования с постоянным значением.

Ограничения дозирования, основанного на ППТ, и использование альтернативных методов, описанных выше у взрослых больных, не могут быть экстраполированы на детей в связи с более широким разбросом в размерах тела, а также размерах и функции экскреторного органа. Масса тела ребенка возрастает более чем в 10 раз с рождения до 12 лет и менее чем в 2 раза после 12 лет, размеры почек и печени увеличиваются пропорционально росту длины тела [9]. При нормализации клиренса препарата по ППТ обычно формируется более равномерное распределение препарата среди пациентов детского возраста, чем при нормализации по массе тела, эти данные указывают на то, что распределение препарата более равномерно при дозировании, основанном на ППТ, в отличие от основанного на массе тела [10–12]. Клиренс, нормализованный по массе тела, как правило, выше у детей

младшего возраста и, следовательно, ниже распределение препарата (AUC) по сравнению с остальными детьми, получающими препараты в дозах в расчете на килограмм массы тела.

Тем не менее стандартные дозы противоопухолевых препаратов в расчете на ППТ, которые хорошо переносятся детьми и подростками, оказались чрезвычайно токсичными у детей первого года жизни [13, 14]. В связи с нехваткой фармакокинетических данных у детей первого года жизни сложно установить, является ли это результатом повышенного распределения препарата при сниженном клиренсе или большей чувствительности ткани к токсическому воздействию препаратов. Данное наблюдение повышенной токсичности противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни при использовании доз, рассчитанных на ППТ, привело к эмпирическим модификациям способов дозирования. В большинстве случаев у детей младше года используется доза в расчете на массу тела, которая равна дозе, рассчитанной на ППТ и разделенной на 30 (правило 30). Средний вес ребенка с ППТ = 1 м^2 составляет 30 кг. Связь между весом и ППТ – нелинейная (рис. *а*). Таким образом, при применении правила 30 для преобразования дозы доношенные новорожденные получают около половины дозы, которую бы они получили при использовании расчета по ППТ (рис. *б*). К 12-месячному возрасту доза, полученная при расчете с использованием правила 30, составляет 74 % от эквивалентной дозы, основанной на ППТ.

Мы изучили связь между возрастом и массой почек и печени, нормализованной по массе тела и ППТ (см. дополнительные материалы). Масса печени, нормализованная по ППТ, меньше в первые месяцы жизни в сравнении с 10-летними детьми или взрослыми, но масса печени, нормализованная по массе тела, больше у новорожденных и детей первого года жизни, чем у взрослых. Аналогично масса почек, нормализованная по массе тела, значительно больше у детей первого года, чем у взрослых, а масса почек на 1 м^2 ППТ меньше у детей первого года жизни в сравнении с более старшими детьми и взрослыми. При этом может отсутствовать корреляция массы органа с функцией, особенно во время первых месяцев жизни. Данный анализ подтверждает значимость применения у детей первого года метода дозирования, основанного на массе тела, вместо метода, основанного на ППТ, поскольку при нормализации по массе тела относительный размер экскреторного органа у детей первого года больше соответствует ожидаемым данным при сравнении с детьми и взрослыми.

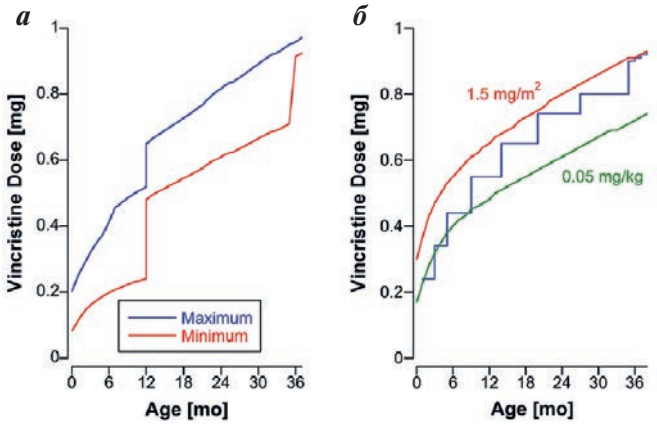
В период младенчества функцию экскреторного органа в первую очередь определяет онтогенез. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет 10–15 мл/мин/м^2 у доношенных новорожденных, затем в течение первой недели жизни СКФ удваивается в результате ускоренного увеличения почечного кровотока. СКФ, нормализованная по ППТ, достигает значения взрослых к 6–12 месяцам жизни [15, 16]. Также необходимо отметить процесс развития, затрагивающий активность цитохрома P450 группы печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства [17–19]. Графики достижения взрослого уровня экспрессии изоформами цитохрома P450, которые участвуют в метаболизме препаратов, различаются друг от друга [17, 18] и не зависят напрямую от размера тела или массы органа. Дозирование, основанное на ППТ или массе тела, не учитывает роль онтогенеза в формировании способности метаболизировать и экскретировать противоопухолевые препараты. Разные варианты модификации доз не могут быть валидированы в достаточной мере без наличия биомаркеров для количественной оценки метаболизма препаратов различными ферментами цитохрома у детей. Метод модифицированного дозирования, основанный на нескольких измерениях параметров размеров тела, является единственным доступным в клинической практике вариантом для детской популяции.

Существующие методы модификации дозы у детей первого года жизни

Большинство протоколов COG для детей первого года содержат информацию о модификации доз для всех основных противоопухолевых препаратов. Данные методы дозирования применяются у популяции, которая соответствует определенному возрасту, весу, ППТ или комбинации этих параметров, и основаны на различных формулах, таких как правило 30. При достижении определенного параметра, например, возраста 12 месяцев, пациенты переходят на стандартные дозы. Обычно больные переводятся с доз, рассчитанных на массу тела, на дозы, рассчитанные на ППТ, что в результате приводит к их значительному увеличению.

Мы рассмотрели методы дозирования у детей первого года, представленные в 29 текущих и недавно завершенных протоколах COG II и III фаз, которые охватывают широко распространенные детские опухоли (см. дополнительные материалы). Далее мы определили 11 различных наборов контрольных точек, определяющих популяцию детей первого года жизни, и 8 различных методов модификации дозы (см. дополнительные материалы). Также были отмечены вариации внутри протоколов. В протоколе AALL0631 контрольные точки и методы модификации дозы различаются между всеми тремя фазами протокола, а в исследованиях опухоли Вильмса, нейробластомы и рабдомиосаркомы метод подбора дозы винкристина у детей первого года жизни отличается от метода, используемого для других противоопухолевых препаратов. Данный протокол-ориентированный подход в подборе дозы противоопухолевых препаратов у детей

первого года излишне разнообразен и сложен, особенно учитывая тот факт, что данные методы были внедрены с целью снизить токсичность, которая предположительно аналогична во всех типах опухолей. Рис. *а* иллюстрирует диапазон доз, которые будут назначены ребенку первого года жизни среднестатистических размеров с использованием различных схем модификации дозы, упомянутых в дополнительных материалах. Дозы являются приемлемыми для винкристина [20], но при этом в определенных возрастных группах разница между максимальной и минимальной дозой может составлять до 2,5 раза.



а – минимальные и максимальные дозы винкристина у детей первого года жизни среднестатистических размеров и детей младшего возраста. Дозы были рассчитаны с использованием различных методов дозировки винкристина у детей первого года жизни, представленных в дополнительных материалах к статье. Для каждого возраста были определены и самые низкие, и самые высокие дозы. Соотношение максимальной дозы к минимальной дозе колеблется от 1,05 до 2,5, а среднее отношение составляет 1,6 (т. е. максимальная доза в среднем в 1,6 раза выше минимальной дозы); б – доза винкристина в дозировке 1,5 мг/м² для грудных детей среднестатистических размеров и детей младшего возраста на основе таблицы младенческих дозировок. Для сравнения представлены линии для дозы, рассчитанной с использованием 1,5 мг/м² и 0,05 мг/кг (правило 30)

Возраст 12 месяцев – наиболее часто используемый контрольный параметр для перехода с модифицированной дозировки у детей первого года на стандартную дозировку, рассчитанную по ППТ. В некоторых протоколах используют контрольную точку в 36 месяцев. Контрольная точка для массы тела находится на уровне 10 кг (~ 12 месяцев) или 12 кг (~ 24 месяца). Для модификации дозы у младенцев чаще всего применяют правило 30.

Влияние данных различных методов дозирования у детей первого года на токсичность и эффективность каждого из противоопухолевых препаратов не было достаточно изучено, а различные методы не были напрямую сравнены между собой. Несмотря на недостаток данных, эмпирические модификации доз у младенцев стали стандартной практикой в связи с отмеченным повышением безопасности и переносимости препаратов. Помимо избыточности количества методов подбора дозы у детей первого года основные минусы некоторых подходов включают в себя сложность подбора, например модификации дозы даунорубицина в протоколе AALL0631 и винкристина в протоколе ANDL0532 (см. дополнительные материалы), а также значимую степень увеличения дозы при достижении конкретной точки. Последний аспект также становится проблемой в случае, когда контрольные точки связаны с ППТ или массой тела, поскольку при приближении к контрольной точке любой набор массы и последующая ее потеря способны привести к значительным колебаниям дозы.

Стандартизация подбора дозы противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни

Единый метод подбора дозы у детей первого года, разработанный рабочей группой, предлагает использовать таблицу, состоящую из групп интервалов доз, рассчитанных по ППТ. Данные таблицы включают в себя дозы для детей первого года и детей с ППТ < 0,6 м², которая в среднем достигается в возрасте 36 месяцев, и постепенный переход от доз, рассчитанных на массу тела, на дозы, рассчитанные на ППТ с применением правила 30. Были внесены незначительные корректировки в дозы с учетом объема введения препарата. Отдельные таблицы были разработаны для противоопухолевых препаратов, которые назначаются в нескольких дозировках (например, винкристина в дозах 1,5 и 2 мг/м²). В таблице представлены дозировки для стандартной дозы винкристина в 1,5 мг/м² у детей первого года. Таблицы доз для других основных противоопухолевых препаратов можно найти в дополнительных материалах онлайн. Рис. *б* иллюстрирует график дозировок винкристина, рассчитанных в соответствии с таблицей доз у детей среднего возраста, а также для сравнения приведены графики доз, рассчитанных на массу тела (0,05 мг/кг) и на ППТ (1,5 мг/м²). При составлении таблицы доз у детей первого года жизни используется ППТ с целью обеспечить более плавный переход с дозировок из таблицы на дозы, рассчитанные по ППТ, у детей, достигших ППТ = 0,6 м².

Таблицы для каждого препарата и уровни доз создавались с использованием данных о росте (см) и массе тела (кг) у 1178 детей младше 37 месяцев, которые проходили лечение в рамках клинических исследований COG. ППТ была рассчитана с использованием метода Мостеллера (см. дополнительные материалы). Дозы были рассчитаны с использованием данных о ППТ и массе тела каждого из 1178 детей в перерасчете на каждый 1 мг/м² и 1 мг/кг в соответствии с правилом 30. Полученные дозы были использованы для построения графика функции дозы от ППТ, связь между дозой и ППТ была смоделирована с использованием линейной регрессии для доз в мг/м² и мг/кг внутри всей популяции. Далее доза для каждо-

Прогностическая роль изолированных делеций генов
Prognostic significance of isolated gene deletions

ППТ, м²	Доза
0,25–0,29	0,24 мг
0,3–0,34	0,34 мг
0,35–0,39	0,44 мг
0,4–0,44	0,55 мг
0,45–0,49	0,65 мг
0,5–0,54	0,74 мг
0,55–0,59	0,8 мг
≥ 0,6	1,5 мг/м²

Примечание. *Максимальная доза составляет 2 мг.*

го ребенка была рассчитана с использованием наклона и пересечения линии между дозой в мг/кг у детей с ППТ = 0,2 м² и дозой в мг/м² у детей с ППТ = 0,6 м². Дозы были сгруппированы на основании интервалов ППТ и с учетом концентрации и объема вводимого препарата.

Преимущества перехода на предложенный метод подбора дозы противоопухолевых препаратов, используемых во всех протоколах COG у детей первого года жизни, включают в себя: 1) улучшенный профиль безопасности в связи с применением единого метода, который не требует постоянного перерасчета дозы; 2) исключение резкого увеличения дозы при переходе с дозы для детей первого года жизни на стандартные дозы, основанные на ППТ; 3) дозы в соответствии с разработанной таблицей попадают в широкий диапазон доз, полученных с использованием существующих методов дозирования у детей первого года жизни (см. дополнительные материалы), которые уже подтвердили свою переносимость; 4) онкологический модуль Epic Hyperspace® System's Beacon® поддерживает дозировки согласно таблице, начиная с релиза версии 2014 г. Следует стимулировать и других производителей электронных медицинских карт внедрить данный подход. Несмотря на то, что единый метод подбора дозы был разработан для клинических исследований COG, данный вариант может быть применим и в других клинических исследованиях различных групп, проводящих исследования на детях первого года жизни и старше.

Рабочая группа рассматривает созданные таблицы доз как эмпирическое и временное решение до тех пор, пока не будет разработан более рациональный, модифицированный метод дозирования, который будет учитывать онтогенез способности метаболизировать препараты и почечной функции благодаря внедрению биомаркеров функции экскреторных органов. Далее необходимо будет определить, обеспечивает ли этот метод более равномерное распределение препарата у пациентов всех возрастных категорий: от рождения до 36 месяцев. Данное исследование должно быть основано на систематическом изучении фармакокинетики противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни и старше с применением популяционного фармакокинетического подхода.

Благодарность

Данное исследование было поддержано грантом U10CA180886 и фондом Святого Балдрика.

Конфликт интересов

Авторы не заявляют конфликта интересов.

Вспомогательная информация

Дополнительную информацию по данной статье можно найти онлайн.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. J Clin Oncol 1996;14(9):2590–11.
2. Goldsmith M.A., Slavik M., Carter S.K. Quantitative prediction of drug toxicity in humans from toxicology in small and large animals. Cancer Res 1975;35(5):1354–64.
3. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer Res 1958;18(7):853–6.
4. Baker S.D., Verweij J., Rowinsky E.K. et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. J Natl Cancer Inst 2002;94(24):1883–8.
5. Ratain M.J. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? J Clin Oncol 1998;16(7):2297–8.
6. Felici A., Verweij J., Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer 2002;38(13):1677–84.
7. Chatelut E., Puisset F. The scientific basis of body surface area-based dosing. Clin Pharmacol Ther 2014;95(4):359–61.
8. Chatelut E., White-Koning M.L., Mathijssen R.H. et al. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. Br J Cancer 2012;107(7):1100–6.
9. Coppoletta J.M., Wolbach S.B. Body length and organ weights of infants and children. Am J Pathol 1932;9:55–70.
10. Bagatell R., Herzog C.E., Trippett T.M. et al. Pharmacokinetically guided phase 1 trial of the IGF-1 receptor antagonist RG1507 in children with recurrent or refractory solid tumors. Clin Cancer Res 2011;17(3):611–9.
11. Fox E., Maris J.M., Cohn S.L. et al. Pharmacokinetics of orally administered ABT-751 in children with neuroblastoma and other solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66(4):737–43.
12. Kanamori M., Takahashi H., Echizen H. Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40(11):485–92.
13. Morgan E., Baum E., Breslow N., Takashima J., D'Angio G. Chemotherapy related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1988;6(1):51–5.
14. Woods W.G., O'Leary M., Nesbit M.E. Life-threatening neuropathy and hepatotoxicity in infants during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1981;98(4):642–5.
15. Aperia A., Broberger O., Thodenius K., Zetterstrom R. Development of renal control of salt and fluid homeostasis during the first year of life. Acta Paediatr 1975;64(3):393–8.
16. Guignard J.P., Torrado A., Da Cunha O., Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. J Pediatr 1975;87(2):268–72.
17. Kearns G.L. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? Curr Opin Pediatr 1995;7(2):220–33.
18. Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. Food Addit Contam 1998;15(Suppl):45–51.
19. Upreti V.V., Wahlstrom J.L. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol 2016;56:266–83.
20. Langholz B., Skolnik J.M., Barrett J.S. et al. Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: a retrospective study from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2011;57(2):252–7.

Статья поступила в редакцию: 15.10.2017. Принята в печать: 02.12.2017.
Article was received by the editorial staff: 15.10.2017. Accepted for publication: 02.12.2017.