

# Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы

П.С. Толкунова, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, А.В. Козлов, Е.В. Морозова,  
В.И. Амосов, А.П. Литвинов, С.В. Лапекин, А.А. Пушкарёв, В.А. Карташов,  
С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;  
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Полина Сергеевна Толкунова [tolkunova\\_polina@mail.ru](mailto:tolkunova_polina@mail.ru)

Нейробластома (НБ) — это эмбриональная злокачественная опухоль, формирующаяся из недифференцированных клеток нервного гребня. Около 20 % пациентов группы высокого риска оказываются резистентными к терапии первой линии. До 50 % больных, ответивших на терапию, развивают рецидив заболевания. Общепринятой тактики лечения для данных групп пациентов не существует. Несмотря на достаточно высокое число ответов на терапию 2-й и 3-й линии, долгосрочная безрецидивная выживаемость не превышает 5 %. Одним из методов консолидации может быть аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичного донора.

В статье представлен клинический случай пациента с системным рецидивом НБ, у которого удалось достичь длительного ответа после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и посттрансплантационной иммуноадаптивной терапии.

**Ключевые слова:** нейробластома, резистентные и рефрактерные формы, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, адаптивная иммунотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-68-72

## Long-term disease stabilization in a patient with relapsed neuroblastoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical case and literature review

P.S. Tolkunova, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Youkhta, A.V. Kozlov, E.V. Morozova, V.I. Amosov, A.P. Litvinov,  
S.V. Lapekin, A.A. Pushkarev, V.A. Kartashov, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical  
University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Neuroblastoma (NB) is a malignant pediatric tumor originating from undifferentiated neural crest cells. About 20 % of high-risk group patients are high-risk group patients are refractory to first line therapy and about 50 % of initial responders later develop a relapse. There is no common tactics for salvage therapy. In spite of a relatively high response rate observed for most second- and third-line therapy regimens used, the long-term event-free survival is still as low as 5 %, which implies a need for consolidation, e.g. by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from haploidentical donor.

We present a case report of a patient with systemic NB relapse achieving a long-term disease stabilization after a haplo-HSCT and post-transplant therapy.

**Key words:** neuroblastoma, resistant and refractory, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, adoptive immune therapy

### Введение

Нейробластома (НБ) занимает 1-е место по частоте встречаемости среди экстракраниальных солидных опухолей у детей [1]. Опухоль отличается значительная биологическая гетерогенность, определяющая различия в клинических проявлениях и ответе на терапию. Единой тактики для пациентов, резистентных к первой

линии терапии или развивших рецидив заболевания, не существует. Ответ на терапию 2-й или 3-й линии наблюдается у значительного числа больных. Тем не менее у большинства из них в дальнейшем развивается рецидив заболевания. Одним из подходов к консолидации ремиссии является выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Мы приводим клинический случай пациента с диссеминированным рецидивом НБ, у которого удалось добиться длительной стабилизации заболевания после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и посттрансплантационной имунноадоптивной терапии.

#### Описание клинического случая

**Пациент В., 12 лет.** В возрасте 1 года у ребенка при осмотре выявлено объемное образование в левой височной области. При дополнительном обследовании (ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ)) определялось объемное образование в брюшной полости справа, поражение костей черепа. Была выполнена операция в объеме тотального удаления опухоли забрюшинного пространства справа, резекции кисты 3-го сегмента печени. Гистологическая картина соответствовала НБ. Иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования не выполнялись.

Проведено 5 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу NB-99 для группы среднего риска. По данным КТ зарегистрирован локальный рецидив опухоли в забрюшинном пространстве, увеличение забрюшинных лимфатических узлов. Выполнен локальный контроль “second-look” в объеме оперативного удаления опухоли забрюшинного пространства, лучевой терапии (ЛТ) на область забрюшинного пространства в суммарной очаговой дозе (СОД) 21,6 Гр. По данным рестадирования (остеоцинтиграфия (ОСГ) и сканирование с метайодбензилгуанидином (MIBG-сканирование)) выявлено прогрессирование заболевания с поражением правой теменной кости, верхнелатерального края глазницы. Проведена ЛТ на кости черепа в СОД 12,6 Гр. При контрольном обследовании зарегистрирована полная ремиссия. Проведено 3 курса дифференцирующей терапии изотретиноином.

Через 2 года после окончания терапии при контрольном обследовании по данным ОСГ и MIBG-сканирования диагностирован поздний рецидив заболевания с множественным поражением костей скелета (правая теменная кость, левая орбита, правая подвздошная кость), появлением мягкотканного компонента в решетчатом лабиринте. Проводилась монотерапия низкими дозами этопозида ( $50 \text{ мг/м}^2 \times 10$ ) в течение года. По данным MIBG-сканирования отмечалась положительная динамика: сохранялось патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в области правой теменной кости, левой орбиты, решетчатого лабиринта. Терапия прервана на 5 мес в связи с развитием поздней спаечной непроходимости, необходимостью выполнения срочных оперативных вмешательств в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости. Контрольное обследование показало отрицательную динамику по данным ОСГ, сцинтиграфии с MIBG в виде появления новых очагов поражения костей, повышения интенсивности накопления РФП ранее выявленными очагами, появления мягкотканного компонента в решетчатом лабиринте.

Проведено 6 курсов терапии по протоколу NB-2004 для группы высокого риска (N5/N6). Достигнут частичный ответ после первых 2 курсов, в дальнейшем отмечена стабилизация заболевания. После 6-го курса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров мягкотканного компонента в решетчатой кости, распространения в лобные пазухи и левую орбиту, утолщения твердой мозговой оболочки в лобных отделах до 7 мм. Все образования активно накапливали РФП.

Проведено 3 курса ПХТ 2-й линии: топотекан + циклофосфамид.

По данным сцинтиграфии с MIBG наблюдалась стабилизация заболевания. Однако по данным МРТ отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения объема мягкотканного компонента, толщины твердой мозговой оболочки, появления новых очагов поражения.

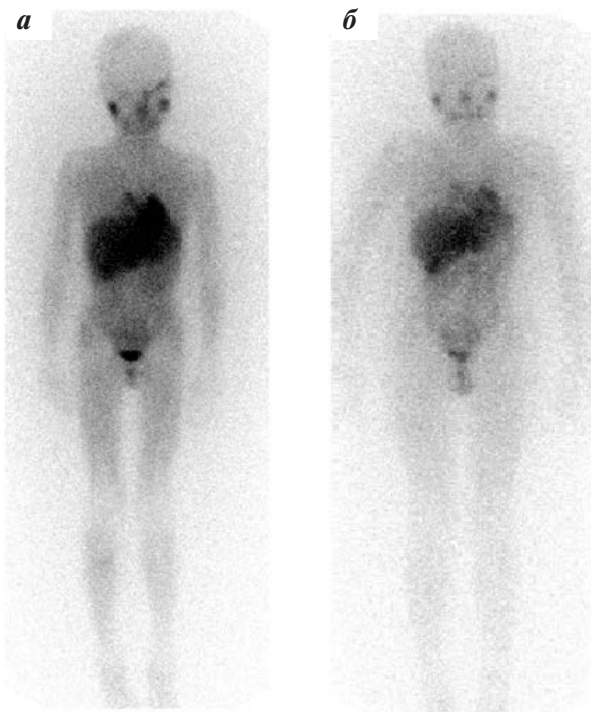
В качестве 3-й линии терапии проведено 3 курса химиотерапии по схеме RIST. По данным сцинтиграфии с I-MIBG выявлена отрицательная динамика (отмечалось повышение уровня накопления РФП в ранее описанных очагах и подозрение на появление новых очагов в правой теменной области и проксимальном эпифизе правой голени), по данным МРТ отмечалась стабилизация.

В качестве консолидации выполнена высокодозная ПХТ (ВДПХТ) (бусульфан —  $12 \text{ мг/кг}$ , мелфалан —  $140 \text{ мг/м}^2$ ) с аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). Зарегистрирован частичный ответ по данным МРТ. По результатам сцинтиграфии с I-MIBG сохранялись остаточные очаги накопления РФП в области решетчатого лабиринта, правой голени. В качестве поддерживающей терапии проведено 6 курсов дифференцирующей терапии изотретиноином. В течение 2 лет наблюдалась стабилизация заболевания.

При контрольном обследовании отмечался рост интенсивности накопления MIBG, появление очагов накопления в проекции левой орбиты, костей свода черепа. Принято решение о проведении ВДПХТ с алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (мать). Донор и реципиент несовместимы по KIR-лигандам в направлении GvH. В качестве режима кондиционирования использовались флударабин —  $30 \text{ мг/м}^2 \times 5$  и мелфалан —  $70 \text{ мг/м}^2 \times 2$ . Источником трансплантата были выбраны костный мозг и периферические гемопоэтические стволовые клетки после CD3/CD19-деплеции. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась циклофосфамом —  $50 \text{ мг/кг} \times 2$  на Д+3 и Д+4, циклоспорином А —  $3 \text{ мг/кг}$  с Д+5, микофенолата мофетиллом —  $30 \text{ мг/кг}$  с Д+5. Восстановление кроветворения зарегистрировано на Д+19. Признаков острой РТПХ не отмечалось. При контрольном обследовании по данным сцинтиграфии с I-MIBG (рис. а) и МРТ отмечалась стабилизация. Учитывая крайне высокий риск прогрессирования заболевания, в посттрансплантационном периоде проведено 6 курсов ПХТ по схеме RIST, выполнена инфу-

зия NK-клеток в дозе  $1,1 \times 10^7/\text{кг}$  с *in vivo* экспансией (IL-2). При выполнении MIBG-сканирования сохранялась локальная гиперфиксация РФП в проекции левой глазницы, надбровной дуги и решетчатого лабиринта. Таким образом, достигнут частичный ответ по заболеванию.

В течение 38 мес после завершения терапии (65 мес после алло-ТГСК) сохраняется стабилизация по данным КТ, сцинтиграфии с I-MIBG (рис. б). Дважды предпринимались попытки биопсии MIBG-позитивного очага, получить адекватный биопсийный материал не удалось.



Данные сцинтиграфии с I-MIBG через 6 мес (а) и 59 мес (б) после алло-ТГСК

Scintigraphy data with I-MIBG at 6 months (a) and 59 months (b) after allo-HSCT

### Обсуждение

Несмотря на использование интенсивной комплексной терапии, долгосрочная бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с НБ, относящихся к группе высокого риска, не превышает 40 % [2, 3], а около 20 % из этой группы развивают первичную резистентность к терапии (точная оценка затруднена тем, что до недавнего времени отсутствовали универсальные критерии резистентности [4]). Персистенция опухолевых клеток, выявляемое любым из методов, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания [5]. Кроме того, на основании ряда клинических и биологических факторов можно выделить группу ультравысокого риска, долгосрочная БСВ в которой не превышает 5 % [6]. Несмотря на

возможность достижения ремиссии у 20 % пациентов с рецидивом заболевания [7], большая часть больных, ответивших на терапию, исходно относились к группе стандартного и промежуточного риска. У данной группы пациентов возможна интенсификация терапии с проведением ВДПХТ с ауто-ТГСК. При развитии рецидива у пациентов, стратифицированных в дебюте заболевания в группу высокого риска, повторное проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК, как правило, неэффективно. У больных, включенных в протоколы GPOH, 2-ю ремиссию удалось достичь в 15 % случаев [8]. Тем не менее к этим данным следует относиться с осторожностью вследствие ретроспективного характера исследования и вероятных отличий в стратификации пациентов. Реальная выживаемость больных, исходно относящихся к группе высокого риска согласно современным критериям, вероятно, значительно меньше [9]. Таким образом, существует группа пациентов с первичной резистентностью, повторным или резистентным рецидивом, прогноз в которой крайне неблагоприятен.

Общепринятой тактики терапии для данной группы пациентов не существует. Более того, сравнительная оценка опубликованных результатов в значительной степени затрудняется гетерогенностью и небольшим размером описанных исторических когорт. Тем не менее на основании этих данных можно говорить об отсутствии эффективной терапии — несмотря на достижение полного или частичного ответа у значительного числа пациентов, медиана его длительности составляет от 2 [10] до 6 [11] мес, и в течение года большая часть больных развивает рецидив заболевания. Таким образом, появляется необходимость в эффективной консолидации ремиссии у пациентов с первичной резистентностью или рецидивом заболевания, достигших ответа на терапию.

Несмотря на гетерогенность экспрессии эмбриональных опухолевых антигенов и незначительную частоту экспрессии HLA I и II классов [12], в качестве одного из методов консолидации традиционно рассматривалась алло-ТГСК. Тем не менее сведения о ее эффективности пока неполные. На основании ретроспективного анализа данных европейского и американского регистров можно говорить о том, что алло-ТГСК от совместимого донора, вероятно, не обладает значительными преимуществами перед ауто-ТГСК [13] и неэффективна у пациентов с рецидивом после ауто-ТГСК [14]. Учитывая способность NK-клеток к лизису клеток НБ [15] и их потенциальную активность в контексте алло-ТГСК [16], обсуждается эффективность иммуноадоптивной терапии с использованием NK-клеток. О роли KIR-рецепторов и их лигандов в иммунном ответе косвенно свидетельствует ассоциация их генотипа с исходом терапии у реципиентов ауто-ТГСК [17], в том числе получав-

ших иммунотерапию [18]. Дополнительным аргументом в пользу применения KIR-несовместимых NK-клеток именно в контексте алло-ТГСК может послужить их способность индуцировать экспрессию HLA I класса [19], что делает клетки опухоли потенциально более чувствительными к воздействию антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Известно, что в отдельных когортах пациентов, получивших алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, 2-летняя БСВ составляет порядка 25 % [20, 21], хотя пока нет опубликованных сведений о долгосрочной выживаемости. В настоящее время обсуждаются возможные пути увеличения эффективности алло-ТГСК за счет посттрансплантационной терапии. Опубликованы единичные случаи успешной иммуноадоптивной терапии, в частности достижение полной ремиссии у пациента с рецидивом после алло-ТГСК на фоне терапии иринотеканом и темодалом с последующей инфузией NK-клеток и введением IL-2 [22].

В представленном нами случае демонстрируется возможность достижения ответа у пациента с крайне неблагоприятной формой заболевания (возраст более 18 месяцев на момент заболевания, 2-й рецидив с множественным поражением костей после ВДПХТ с ауто-ТГСК) после выполнения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В настоящий момент алло-ТГСК позволяет добиться длительного ответа у 15–30 % больных. Эти данные выглядят достаточно благоприятно, учитывая малую эффективность терапии у пациентов группы ультравысокого риска [9–11]. Учитывая крайнюю биологическую гетерогенность популяции больных НБ в целом, можно также предположить гетерогенность популяции сверхвысокого риска, и возможность успеха иммунотерапии (в том числе алло-ТГСК), вероятно, можно повысить за счет выбора селекции кандидатов на основании клинических и лабораторных данных. В данный момент общепринятые прогностические критерии отсутствуют, и алло-ТГСК используется исключительно

как метод терапии «спасения». К сожалению, описанный клинический случай сложно оценить на основании лабораторных данных, так как в дебюте заболевания исследования не проводились, а в дальнейшем их проведение затруднялось сложностью получения биологического материала, связанной с локализацией очагов заболевания. Тем не менее с клинической точки зрения случай отличается относительно поздним дебютом заболевания и сравнительно медленным его прогрессированием несмотря на диссеминированный характер поражения с множественными костными очагами. Известны определенные косвенные данные о том, что подобные химиорезистентные «взрослые» формы заболевания могут быть чувствительными к иммунотерапии [23]. После выполнения алло-ТГСК у пациента наблюдалась медленная инволюция персистирующих очагов гиперфиксации РФП (см. рисунок). В представленном случае сложно установить зависимость данного процесса от применяемой терапии. Известно, что сохранение MIBG-позитивных очагов у пациентов с НБ 3-й стадии не всегда ассоциировано с прогрессированием заболевания [24] и может быть связано с дифференцировкой опухоли. Тот же эффект продемонстрирован в небольшой когорте больных НБ 4-й стадии после ауто-ТГСК [25]. Возможные факторы дифференцировки неизвестны, можно предположить определенную роль отдельных компонентов применяемой посттрансплантационной терапии в ее инициации [26], хотя следует отметить, что наблюдаемая тенденция сохраняется и после полного завершения терапии.

### Заключение

Представленный нами случай демонстрирует возможность достижения длительного ответа у отдельных пациентов с НБ группы крайне высокого риска после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора даже при сохранении очагов гиперфиксации РФП по данным скинтиграфии с I-MIBG.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
2. Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
3. Cohn S., Pearson A., London W. et al.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: and INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
4. Park J., Bagatell R., Cohn S. et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2580–7. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0177.
5. Marachelian A., Villablanca J., Liu C. et al. Expression of five neuroblastoma genes in bone marrow or blood of patients with relapsed/refractory neuroblastoma provides a new biomarker for disease and progression. *Clin Cancer Res* 2017;23(18):5374–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2647.
6. Tadeo I., Berbegall A., Castel V. et al. Extracellular matrix composition defines an ultra-high-risk group of neuroblastoma within the high-risk patient cohort. *Br J Cancer* 2016;115(4):480–9. doi: 10.1038/bjc.2016.210.
7. London W., Castel V., Monclair T. et al. Clinical and biological features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3286–92. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392.
8. Simon T., Berthold F., Borkhardt A. et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(4):578–83. doi: 10.1002/xbc.22693.
9. Basta N., Halliday G., Makin G. et al. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016;115(9):1048–57. doi: 10.1038/bjc.2016.302.
10. London W., Bagatell R., Weigel B. et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* 2017;123(24):4914–23. doi: 10.1002/cncr.30934.
11. Moreno L., Rubie H., Varo A. et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: a meta-analysis of ITCC/SI-OPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):25–31. doi: 10.1002/xbc.26192.
12. Wölfl M., Jungbluth A., Garrido F. et al. Expression of MHC class I, MHC class II, and cancer germline antigens in neuroblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54(4):400–6. doi: 10.1007/s00262-004-0603-z.
13. Ladenstein R., Pötschger U., Hartman O. et al.; EBMT Paediatric Working Party. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S118–27. doi: 10.1038/bmt.2008.69.
14. Hale G., Arora M., Ahn K. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(8):1056–64. doi: 10.1038/bmt.2012.284.
15. Sivori S., Parolini S., Marcenaro E. et al. Involvement of natural cytotoxicity receptors in human natural killer cell-mediated lysis of neuroblastoma and glioblastoma cell lines. *J neuroimmunol* 2000;107(2):220–25. PMID: 10854660.
16. Pérez-Martínez A., de Prada Vicente I., Fernández L. et al. Natural killer cells can exert a graft-vs-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Exp Hematol* 2012;40(11):882–91.e1. doi: 10.1016/j.exphem.2012.07.004.
17. Vénstrom J., Zheng J., Noor N. et al. KIR and HLA genotypes are associated with disease progression and survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7330–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1720.
18. Erbe A., Wang W., Carmichael L. et al. Neuroblastoma patients' KIR and KIR-ligand genotypes influence clinical outcome for dinutuximab-based immunotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2018;24(1):189–96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1767.
19. Neal Z., Imboden M., Rakhmelevich A. et al. NXS2 murine neuroblastomas express increased levels of MHC class I antigens upon recurrence following NK-dependent immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(1):41–52. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
20. Lang P., Toporskj J., Handgretinger R. et al. Haploidentical stem cell transplantation in children with relapsed neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(S1):S42. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
21. Lang P., Illhardt T., Ebinger M. et al. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with anti-GD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl); abstr. 10056. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
22. Kanold J., Paillard C., Tchirkov A. et al. NK cell immunotherapy for high-risk neuroblastoma relapse after haploidentical HSCT. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(4):739–42. doi: 10.1002/xbc.24030.
23. Suzuki M., Kushner B., Kramer K. et al. Anti-GD2 immunotherapy in adults with high-risk neuroblastoma (HR-NB): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *J Clin Oncol* 2017;35(15s): abstr. 10550. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
24. Marachelian A., Shimada H., Sano H. et al. The significance of serial histopathology in a residual mass for outcome of intermediate risk stage 3 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):675–81. PMID: 22493777.
25. Okamoto Y., Kodama Y., Nishikawa T. et al. Persistent positive metaiodobenzylguanidine scans after autologous peripheral blood stem cell transplantation may indicate maturation of stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(3):157–64. doi: 10.1080/08880018.2017.1348414.
26. Carpentieri A., Cozzoli E., Scimeca M. et al. Differentiation of human neuroblastoma cells toward the osteogenic lineage by mTOR inhibitor. *Cell Death Dis* 2015;6:e1974. doi: 10.1038/cd-dis.2015.244.

Статья поступила в редакцию: 02.11.2017. Принята в печать: 15.12.2017.

Article was received by the editorial staff: 02.11.2017. Accepted for publication: 15.12.2017.