

# Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований

Е. С. ЖАВБЕРТ, Ю. Л. ДУГИНА, О. И. ЭПШТЕЙН

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва

В ходе доклинических и клинических исследований препаратов (ренгалин, эргоферон), содержащих релиз-активные (P-A) антитела к гистамину, была подтверждена их способность оказывать противовоспалительное и противоаллергическое действие. В основе механизма действия релиз-активных антител к гистамину лежит их влияние на гистамин-зависимую активацию рецепторов гистамина. Показано, что P-A антитела к гистамину способны эффективно устранять сопутствующие инфекционным заболеваниям аллергические и воспалительные реакции.

**Ключевые слова:** релиз-активные антитела к гистамину, аллергические заболевания, ренгалин, эргоферон

## Anti-inflammatory and Anti-allergic Features of Antibodies to Histamine in Release-active form: Review of Experimental and Clinical Researches

E. S. Zhavbert, Yu. L. Dugina, O. I. Epshtein

NPF Materia Medica Holding, Moscow

Preclinical and clinical studies of medical preparations (rengalin, ergoferon) containing release-active (P-A) antibodies to histamine confirmed their ability to provide anti-inflammatory and anti-allergic effect. The mechanism of action of release-active antibodies to histamine is based upon their influence on histamine-dependent activation of histamine receptors. It is shown that P-A antibodies to histamine can effectively eliminate associated allergic infections and inflammatory reactions.

**Keywords:** antibodies to histamine in release-active form, allergic diseases, rengalin, ergoferon

**Контактная информация:** Дугина Юлия Леонидовна — к. м. н., начальник отдела организации доклинических исследований, ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»; 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9; (495) 684-43-33

УДК 615.37-097

Распространенность аллергических заболеваний во всем мире неуклонно растет, представляя собой серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ — Институте иммунологии МЗ РФ, в различных регионах России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 15 до 35% [1]. Известно, что одним из важнейших медиаторов аллергического воспаления, лежащего в основе ринита, астмы и др., является гистамин — биогенное соединение, образующееся при декарбоксилировании аминокислоты гистидина и являющееся одним из медиаторов, участвующих в регуляции жизненно важных функций организма. На сегодняшний день известно четыре типа гистаминовых рецепторов:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  и  $H_4$  [2–4]. Связывание гистамина с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами приводит к спазму мышечной ткани бронхов и трахеи, повышает сосудистую проницаемость, а также усиливает зуд и замедляет атриоventрикулярную проводимость. Взаимодействие гистамина с  $H_2$ -гистаминовыми рецепторами стимулирует синтез катехоламинов, желудочную секрецию, расслабляет мышцы матки и гладкую мускулатуру бронхов, увеличивает сократимость миокарда. Посредством влияния на  $H_3$ -рецепторы осуществляется регуляция активности гистамина и других нейротрансмиттеров в ЦНС [5].  $H_4$ -рецепторы гистамина были обнаружены на гематопэтиче-

ских клетках, где они принимают участие в развитии воспаления, и в центральной нервной системе, проявляя при стимуляции антиноцицептивную, антиамнестическую, анксиолитическую и анорексигенную активность [6, 7].  $H_4$ -рецепторы гистамина участвуют в активации лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [8], доказана их роль в развитии аллергических заболеваний, таких как ринит, экзема, астма, атопический дерматит [9].

Гистамин влияет на многие иммунные процессы, включая регуляцию Т лимфоцитов, изотипов антител, антигенпрезентирующих клеток, и толерантности периферических Т лимфоцитов. Известен эффект гистамина на субпопуляции Th1/Th2, он передает ответ с Th1 на Th2. В то время как роль  $H_2$ -рецепторов на Т лимфоцитах хорошо изучена (стимуляция этого рецептора гистамином приводит к активации Т-супрессоров), нет единого мнения о функции  $H_1$ -рецепторов при регуляции Т клеток. Исследователи полагают, что Th1 лимфоциты характеризуются высокой экспрессией  $H_1$ -рецепторов, а Th2 лимфоциты содержат  $H_2$ -рецепторы. Показано, что гистамин угнетает экспрессию Th1 цитокинов и стимулирует секрецию Th2 цитокинов, влияя на  $H_2$ -рецепторы.

Большой интерес вызывает роль в регуляции иммунного ответа и воспаления недавно обнаруженных  $H_4$ -рецепторов.  $H_4$ -рецепторы найдены в костном мозге и селезенке, в тонком и толстом кишечнике, они экспрессируются

на эозинофилах, базофилах, тучных, дендритных и других иммунокомпетентных клетках [10, 11], где принимают участие в хемотаксисе и в высвобождении медиаторов воспаления и аллергии [12, 13]. В ряде исследований было показано, что вызванная гистамином миграция тучных клеток опосредована именно  $H_4$ -рецептором [14], что крайне важно для патогенеза аллергического ринита и других видов аллергии, при которых обнаруживается повышение численности тучных клеток [15–17]. Кроме того,  $H_4$ -рецептор контролирует индуцированное гистамином высвобождение из CD8+ Т-клеток IL-16, фактора являющегося хемоаттрактантом для CD4+ лимфоцитов [18]. Выявленные эффекты активации  $H_4$ -рецептора указывают на его важную роль в развитии адаптивного иммунного ответа. На уровень экспрессии  $H_4$ -рецептора могут влиять различные воспалительные стимулы [19, 20], а антагонисты  $H_4$ -рецептора, в свою очередь, оказывают противовоспалительное действие [8, 14].

Гистамин, как и ряд других медиаторов нецитокиновой природы, является не только медиатором ранней фазы воспаления, но и важнейшим фактором, участвующим в регуляции синтеза иммуноглобулина E (IgE), гиперпродукция которого лежит в основе аллергического ринита и астмы [21]. Преимущественно через  $H_1$ -рецепторы осуществляется положительная регуляция, а через  $H_2$ -негативная регуляция синтеза IgE [22]. В последнее время стало известно, что не только  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы принимают участие в регуляции синтеза IgE, а также и  $H_3/4$ -рецепторы [23]. Кроме того гистамин может увеличивать продукцию IgE и IgG1 через стимуляцию синтеза интерлейкина-4.

Интересно, что гистамин в зависимости от связывания с тем или иным рецептором способен проявлять диаметрально противоположные свойства. Через  $H_2$ -рецепторы гистамин способен угнетать функции нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов, выступая при этом как иммуносупрессивный и противовоспалительный модулятор [24]. Гипотеза о дуалистической (про- и противовоспалительной) роли гистамина делает молекулярное взаимодействие гистамина с его рецепторами крайне интересной мишенью для создания лекарственных средств.

В последние годы широко используются в клинической практике препараты нового класса, содержащие релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью, а также практически полным отсутствием нежелательных лекарственных явлений. Среди таких уже хорошо зарекомендовавших себя препаратов анаферон, анаферон детский, импаза, афала, тенотен, артрофоон и многие другие. Данные препараты произведены путем технологической обработки аффинно очищенных антител, в результате чего в конечном препарате антитела присутствуют в релиз активной форме. Релиз-активность (Р-А) генерируется исходной субстанцией, но при этом не является его дозой, так как понятие доза подразумевает часть вещества, воспроизводящая его базовые

свойства, а в ходе последовательного уменьшения концентрации исходное вещество переходит в новую физическую форму, свойства которой не зависят от присутствия молекул исходного вещества [25].

Одним из Р-А препаратов на основе разведенных аффинно очищенных антител являются Р-А антитела к гистамину. Механизм действия Р-А антител к гистамину связан с модификацией гистамин-зависимой активации  $H_1$ -рецепторов и снижением тонуса гладкой мускулатуры бронхов, уменьшением проницаемости капилляров и развития отека. Эффект обусловлен влиянием на синтез и высвобождение гистамина из тучных клеток. Р-А антитела к гистамину ослабляют развитие анафилактической реакции, а также снижают степень дегрануляции тучных клеток.

В серии экспериментальных исследований было показано, что Р-А антитела к гистамину обладают противоаллергическим, противовоспалительным, спазмолитическим и противокашлевым действием.

На модели анафилактического шока у сенсibilизированных мышей и морских свинок отмечено антианафилактическое действие Р-А антител к гистамину: препарат значительно уменьшал гибель мышей (на 30%) и морских свинок, снижал тяжесть симптомов и выраженность анафилактической реакции в целом [26].

На модели пассивной кожной анафилаксии у нелинейных мышей и крыс отмечено влияние Р-А антител к гистамину на продукцию аллергенспецифических IgE и IgG1-антител при различных режимах иммунизации. На фоне сенсibilизации лошадиной сывороткой введение препарата снижало IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток в присутствии аллергена и выработку аллерген-специфических антител (IgE, IgG1) [27]. Кроме того, в исследовании *in vitro* при использовании функционального анализа GTPγS, было показано антагонистическое влияние препарата на  $H_4$ -рецептор гистамина (неопубликованные данные). Учитывая роль  $H_4$ -рецептора в регуляции синтеза IgE [28], логично предположить, что эффект Р-А антител к гистамину может быть обусловлен также влиянием на продукцию аллергенспецифических IgE и IgG1-антител, за счет взаимодействия с  $H_4$ -рецептором гистамина.

На модели воспаления, вызванного введением гистамина, брадикинина, серотонина, введенного под апоневротическую пластинку задней лапы мыши, Р-А антитела к гистамину оказывают противовоспалительное действие и предотвращают в равной степени развитие отека, вызванного любым из исследуемых медиаторов воспаления [29].

В исследовании *in vitro*, проведенном на гладкомышечном препарате изолированной трахеи морской свинки, отмечено торможение развития сократительной реакции гладких мышц трахеи как в условиях однократного, так и курсового введения препарата [30].

Введение Р-А антител к гистамину оказывало противокашлевое действие на моделях кашля, вызванного лимонной кислотой и капсаицином [30, 31]. При изучении дей-

ствия препарата в данных моделях была выявлена четкая гетерогенность кашлевой реакции. По характеру изменения кашля на фоне введения Р-А антител к гистамину животные экспериментальных групп разделились на 2 подгруппы. Так, у ареактивных животных среднее число кашлевых толчков практически не изменялось или несколько увеличивалось после введения препарата. У высокореактивных животных под влиянием Р-А антител к гистамину отмечалось существенное подавление кашлевой реакции на раздражитель: торможение кашля, вызванного капсаицином под влиянием препарата составило от 48 до 58% в зависимости от дозы вводимого препарата. В условиях модели с использованием лимонной кислоты антитела к гистамину оказывали менее выраженное действие: в подгруппе высокореактивных животных торможение кашля под воздействием препарата достигало 30,3%.

На основе Р-А антител к гистамину был создан препарат прогистам (РN000463/01 от 09.04.2008), который прошел полный цикл доклинических исследований, и исследовался в клинической практике при ряде нозологий. В клинических исследованиях была показана эффективность прогистама в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков [32, 33]. У пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита (зуда в носу, чихания, ринореи, конъюнктивита). Препарат улучшал качество жизни пациентов с аллергическим ринитом, восстанавливал возможность заниматься видами деятельности, ранее ограниченными вследствие ринита. По клинической эффективности препарат несколько уступал антигистаминному средству второго поколения кестину и сравним по эффективности с мебгидролином [32].

Необходимо отметить, что прогистам характеризовался хорошей переносимостью, на фоне введения препарата не было зарегистрировано ни одного случая возникновения нежелательных явлений [32, 33].

Широкий спектр фармакологических эффектов Р-А антител к гистамину и высокий профиль их безопасности открывают перспективы для использования Р-А антител к гистамину не только в качестве самостоятельного лекарственного средства, но и в составе комплексных препаратов в качестве компонента, снижающего аллергические проявления инфекционных заболеваний, оказывающего противовоспалительный и спазмолитический и противокашлевой эффекты. Р-А антитела к гистамину были включены в состав комплексного препарата ренгалин (ЛСР-006927/10 от 21.07.2010), предназначенного для лечения непродуктивного и продуктивного кашля, сопровождающего инфекционно-воспалительные и аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

Другим препаратом, в состав которого входят Р-А антитела к гистамину, является эргоферон (ЛСР-007362/10 от 29.07.2010), содержащий, помимо Р-А антител к гистамину, аффинно очищенные Р-А антитела к ИФН-γ и CD4. Эргоферон обладает противовирусной, иммуномо-

дулирующей, противовоспалительной и противоаллергической активностью и применяется для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Целый ряд клинических исследований показал, что прием препарата для лечения гриппа и ОРВИ способствует значимому снижению продолжительности катаральных, респираторных симптомов и общей интоксикации, предупреждает развитие бактериальных осложнений и обострений хронических заболеваний и характеризуется отсутствием нежелательных явлений [34–39]. В клинических исследованиях на фоне приема эргоферона у пациентов с ОРВИ было отмечено снижение на 26,4% уровня гистамина в сыворотке крови в период реконвалесценции по сравнению с группой пациентов, не получавших эргоферон [40], что подтверждает наличие у Р-А антител к гистамину антигистаминных свойств.

Воспалительные изменения респираторного тракта при ОРВИ часто сопровождаются поражением нижних отделов дыхательных путей с инфильтрацией слизистой бронхов и альвеол нейтрофилами, лимфоцитами и эозинофилами, и увеличении гиперреактивности бронхов. Р-А антитела к гистамину в составе эргоферона влияют на инфекционно-воспалительный процесс в респираторном тракте, снижают отек, гиперемия и спазм гладкой мускулатуры посредством влияния на  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_4$  опосредованные эффекты гистамина.

Противовоспалительная активность эргоферона и его влияние на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) была изучена в ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга» СО РАМН в 2013 году. На модели каррагенинового и формалинового отеков было показано противовоспалительное действие эргоферона, сравнимое по выраженности с препаратом сравнения индометацином. В ГЗТ было показано активирующее влияние эргоферона на клеточный иммунный ответ, в частности на  $Th1$ -лимфоциты, по-видимому, за счет входящих в его состав РА антител к ИФН-γ. В 2014 году при исследовании влияния эргоферона на гистамин-индуцированное сокращение ткани легкого в компании Eurofins Panlabs, Inc (США) было обнаружено, что эргоферон регулирует гистамин-зависимую активность  $H_1$ -рецепторов.

Результаты, полученные в ходе доклинических и клинических исследований препаратов, содержащих Р-А антитела к гистамину, показывают, что Р-А антитела к гистамину являются эффективным средством лечения аллергических заболеваний и способны эффективно устранять сопутствующие инфекционным заболеваниям аллергические и воспалительные реакции.

## Литература:

1. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. — 1999. — № 1. — С. 23–25.
2. Hill S.J. et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors // Pharmacol Rev. — 1997. — 49: 253–278.
3. Jutel M. et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of  $H_1$  and  $H_2$  receptors // Nature. — 2001. — 413: 420.

4. Akdis C.A., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 15–22.
5. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений // *Фарматека.* — 2011. — № 10 — С. 26–32.
6. Connelly W.M. et al. The histamine H4 receptor is functionally expressed on neurons in the mammalian CNS // *Br J Pharmacol.* — 2009. — May; 157 (1): 55–63.
7. Galeotti N., Sanna M.D., Ghelardini C. Pleiotropic effect of histamine H4 receptor modulation in the central nervous system // *Neuropharmacology.* — 2013. — Aug; 71: 141–7.
8. Takeshita K., Sakai K., Bacon K.B., Gantner F. Critical Role of Histamine H4 Receptor in Leukotriene B4 Production and Mast Cell-Dependent Neutrophil Recruitment Induced by Zymosan in Vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — 307 (3), 1072–1078.
9. Lazewska D., Kiec-Kononowicz K. Azines as histamine H4 receptor antagonists // *Front Biosci (Schol Ed).* — 2012. — Jan 1; 4: 967–987.
10. Leite-de-Moraes M.C., Diem S., Michel M.L., Ohtsu H., Thurmond R.L., Schneider E. Dy M. Cutting edge: histamine receptor H4 activation positively regulates in vivo IL-4 and IFN-gamma production by invariant NKT cells // *J Immunol.* — 2009. — 182 (3): 1233–6.
11. Buckland K.F., Williams T.J., Conroy D.M. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H4 receptor // *Br J Pharmacol.* — 2003 — V. 40. — P. 1117–1127.
12. Manzoor M. Khan Effects of Histamine on Lymphocytes // *Biomedical Aspects of Histamine.* — 2011. — P. 151–174.
13. Zhang M., Thurmond R.L., Dunford P.J. The histamine H(4) receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders // *Pharmacol Ther.* — 2007. — Mar; 113 (3): 594–606.
14. Thurmond R. L. et al. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2004. — 309: 404–413.
15. Kirby J.G., Hargreave F.E., Gleich G. J., O'Byrne P. M. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects // *Am Rev Respir Dis.* — 1987. — 136: 379–383.
16. Crimi E., Chiaramondia M., Milanese M., Rossi G.A., Brusasco V. Increased numbers of mast cells in bronchial mucosa after the late-phase asthmatic response to allergen // *Am Rev Respir Dis.* — 1991. — 144: 1282–1286.
17. Amin K., Lúdvíksdóttir D., Janson C., Nettelbladt O., Björnsson E., Roomans G.M., Boman G., Sevés L., Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2000. — Dec. — 162 (6): 2295–2301.
18. Gantner F., Sakai K., Tusche M. W., Cruikshank W. W., Center D. M., Bacon K. B. Histamine H4 and H2 receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8+ T cells // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2002. — 303: 300–307.
19. Cogé F., Guénin S.P., Rique H., Boutin J.A., Galizzi J.P. Structure and expression of the human Histamine H4-Receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — 284: 301–309.
20. Morse K.L. et al. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2001. — 296: 1058–1066.
21. Котова Н.В. Роль медиаторов нецитокиновой природы в регуляции синтеза IgE в норме и при атопии: Автореф. дисс. ... к.м.н. (14.00.36). — Ростов-на-Дону, 2001.
22. Sachs B., Hertl M., Merk H.F. Histamine receptors on lymphocytes: distribution and functional significance // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* — 2000. — № 13 (6). — P. 313–323.
23. Khanferyn R., Lesik D., Milchenko N., Schunack W. The influence of histamine H3 receptor antagonists on IgE syntesis // *Abstr. XXXIII Meeting of the EHRS. Dusseldorf / Koln, Germani.* — 2004. — P. 62.
24. Elizondo G., Ostrosky-Wegman P. Effects of metronidazole and its metabolites on histamine immunosuppression activity // *Life Sci.* — 1996. — 59 (4): 285–97.
25. Эпштейн О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // *Бюл. exper. биол. и мед.* — 2012. — № 7. — С. 62–67.
26. Агафонов В.И. и др. Влияние сверхмалых доз антител к гистамину на развитие анафилактического шока // *Бюл. exper. биол. и мед.* — 2001. — Прил. 3. — С. 46–48.
27. Агафонов В. И. и др. Сверхмалые дозы антител к гистамину: влияние на продукцию аллергенспецифических антител // *Бюл. exper. биол. и мед.* — 2003. — Прил. 1. — С. 58–60.
28. Mirzahassemi A., Dalmadi B., Csutora P. Histamine receptor H4 regulates mast cell degranulation and IgE induced FcεRI upregulation in murine bone marrow-derived mast cells // *Cell Immunol.* — 2013. — May-Jun; 283 (1–2): 38–44.
29. Агафонов В.И., Бельский Ю.П., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Экспериментальное исследование механизмов действия прогистама // *Тез. докл. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* — М., 2005. — С. 630–631.
30. Зак М.С. Противокашлевая активность сверхмалых доз к брадикинину, гистамину и серотонину: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2003.
31. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.Б., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // *Бюлл. эксперим. биол.* — 2003. — Прил. 1. — С. 61–64.
32. Мартюшев-Поклад А.В., Смоленов И.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Прогистам — новое антиаллергическое средство: сравнительное исследование // *Тез. докл. Третьей Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств».* — М., 2003. — С. 256–258.
33. Петров В.И., Смоленов И.В., Сапунова Н.И., Котельникова М.П., Эпштейн О.И. Прогистам в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков: простое слепое рандомизированное сравнительное исследование // *Тез. докл. II Всероссийского конгресса по детской аллергологии.* — М., 2003. — С. 164.
34. Аверьянов А.В. и др. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.
35. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы // *Поликлиника.* — 2012. — № 3. — С. 92–95.
36. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // *Инфекционные болезни.* — 2011. — Т. 9. — № 4. — С. 29–34.
37. Ржанникова Н.И., Ржаникова А.Н., Соловьева Е.Ю. Клиническая эффективность Эргоферона при острых респираторных вирусных инфекциях у пожилых // *Академический журнал Западной Сибири.* — 2012. — № 3. — С. 45.
38. Степанищева Л.А., Сосновских И.В., Кучина Т.Ф., Кремер О.А., Кузин В.Ф., Карташова Н.В. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования // *Доктор.ру.* — 2012. — Специальный выпуск. — С. 31–38.
39. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., Судакова А.П., Нургуалиева Р.Н. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний // *Доктор.ру.* — 2012. — № 8 (76). — С. 44–47.
40. Веревищikov В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2011. — Т. 56. — № 9–10. — С. 23–26.