

Интерферон- α и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания

Д.Б. Алиев¹, профессор И.З. Гайдукова^{1,2}

¹СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Одну из важных ролей в патогенезе СКВ играют интерфероны (ИФН) I типа (ИФН- α и ИФН- β), значение которых при различных клинических субтипах СКВ уточняется.

Цель исследования: оценить уровень ИФН- α и его взаимосвязи с клинико-иммунологическими особенностями СКВ у взрослых пациентов с дебютом заболевания в ювенильном возрасте (ювенильная СКВ (юСКВ)) и взрослом возрасте (взрослая СКВ (вСКВ)).

Материал и методы: исследование носило неинтервенционный характер — исследователи не изменяли лечение, назначенное пациентам лечащим врачом. В исследование включили 51 (57%) пациента с юСКВ и 32 (43%) пациента с вСКВ. Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K. Для характеристики течения и исходов СКВ использовался индекс тяжести и повреждения SLICC/ACR DI. Определение уровня сывороточного ИФН- α проводилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: уровень сывороточного ИФН- α был выше при вСКВ, чем при юСКВ: $16,19 \pm 16,4$ пг/мл против $7,83 \pm 7,93$ пг/мл соответственно ($p=0,0006$). У пациентов с уровнем ИФН- $\alpha \geq 20$ пг/мл достоверно позже дебютировала СКВ в сравнении с пациентами с нормальными показателями ИФН- α : в $26,5 \pm 9,1$ года и $19,9 \pm 10,73$ года соответственно ($p=0,02$). При юСКВ, несмотря на более низкие уровни ИФН- α , было большее количество обострений, чаще назначалась небиологическая иммуносупрессивная терапия, чем при вСКВ (88% против 67,5%, $p=0,01$) и генно-инженерная биологическая терапия ритуксимабом (21,6% против 2,6%, $p=0,01$). У пациентов с вСКВ на фоне повышенного уровня ИФН- α отмечены тяжелые обострения, которые требовали больших доз глюкокортикостероидов (ГКС), и более частая встречаемость панникулита.

Выводы: у пациентов с вСКВ уровень ИФН- α выше, чем у пациентов с юСКВ. Повышенный уровень ИФН- α ассоциируется с поздним дебютом СКВ и большей встречаемостью панникулита. При лечении бионаивных активных пациентов с вСКВ высокий уровень ИФН- α ассоциируется с повышением потребности в ГКС при каждом из обострений, но не с увеличением числа обострений болезни.

Ключевые слова: ювенильная системная красная волчанка, системная красная волчанка, интерферон, СКВ, панникулит, генно-инженерная биологическая терапия.

Для цитирования: Алиев Д.Б., Гайдукова И.З. Интерферон- α и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания. РМЖ. 2022;6:3–6.

ABSTRACT

Interferon- α and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset

D.B. Aliyev¹, I.Z. Gaydukova^{1,2}

¹Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Background: systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease of unknown etiology, characterized by hyperproduction of organ-specific autoantibodies to various structures of the cell nucleus with the development of inflammation-mediated immune cell alterations to tissues and internal organs. Interferon (IFN) plays an important role in the pathogenesis of SLE (IFN- α and IFN- β), the significance of which is being clarified in various clinical subtypes of SLE.

Aim: to assess the level of IFN- α and its association with the clinical and immunological patterns of SLE in adult patients with the disease onset in juvenile age (juvenile SLE, jSLE) and adulthood (adult SLE, aSLE).

Patients and Methods: the study was defined as non-interventional — the researchers did not change the treatment prescribed to patients by the attending physician. The study included 51 (57%) patients with jSLE and 32 (43%) patients with aSLE. The disease activity was assessed at the time of examination by calculating the SLEDAI-2K. The SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) was used to characterize the course and outcomes of SLE. Determination of the serum IFN- α level was carried out by enzyme immunoassay.

Results: the serum IFN- α level was higher in aSLE versus the value of jSLE: 16.19 ± 16.4 pg/mL and 7.83 ± 7.93 pg/mL, respectively ($p=0.0006$). In patients with IFN- $\alpha \geq 20$ pg/mL, SLE debuted significantly later in comparison with patients with normal IFN- α values: at 26.5 ± 9.1 years and 19.9 ± 10.73 years, respectively, $p=0.02$. Despite lower IFN- α level in jSLE, there were more exacerbations, as well as more non-biologic immunosuppressive therapy was prescribed (88% vs. 67.5%, $p=0.01$) and genetic-engineering biological therapy with rituximab (21.6% vs 2.6%, $p=0.01$) than in aSLE. There were severe exacerbations, which required high doses of glucocorticosteroids (GCS), and a more recurrent occurrence of panniculitis in patients with aSLE during an increased IFN- α level.

Conclusions: the IFN- α level in patients with aSLE exceeded the IFN- α level in patients with jSLE. An increased IFN- α level was associated with a late onset of SLE and a greater incidence of panniculitis. In the treatment of bio-naive active patients with aSLE onset, a high IFN- α level was associated with an increased need for GCS in each of the exacerbations, but not with an increase in the number of disease exacerbations.

Keywords: juvenile systemic lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, interferon, SLE, panniculitis, genetic-engineering biological therapy.

For citation: Aliyev D.B., Gaydukova I.Z. Interferon- α and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset. *RMJ*. 2022;6:3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Одну из важных ролей в патогенезе СКВ играют интерфероны (ИФН) I типа (ИФН- α и ИФН- β) [2]. По данным ряда исследователей, высокий уровень ИФН- α взаимосвязан с наличием анти-SSA и анти-RNP антител [3], а повышение его уровня чаще наблюдается при наличии отягощенной наследственности по СКВ [4], в то время как взаимосвязей уровней ИФН- α с активностью заболевания ранее не выявлено [5, 6].

Известно, что около 80% случаев дебюта СКВ приходится на возраст после 18 лет, не более 20% случаев — до 18 лет. По данным сравнительных исследований, у пациентов с ювенильной (юСКВ) в сравнении с пациентами со взрослой СКВ (вСКВ) заболевание протекает с более распространенным поражением жизненно важных органов (почки, сердце, центральная нервная система), высокой активностью и требует проведения более агрессивной терапии, что приводит к «накоплению» повреждения органов и тканей [7–9]. У пациентов с юСКВ чаще наблюдались поражение сердца, серозиты, поражение почек с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности, неврологические проявления, поражение желудочно-кишечного тракта, сосудистые проявления, вторичный сухой синдром, поражение глаз, аваскулярный некроз, гематологические проявления, а также активность заболевания. Индекс повреждения SLICC DI был статистически значимо выше у пациентов с юСКВ ($p < 0,05$ для всех) [8].

На сегодняшний день неизвестно, какова роль ИФН- α при дебюте СКВ в юном или взрослом возрасте. С учетом описанных в литературе различий юСКВ и вСКВ уточнение роли ИФН- α при разных субтипах возрастного дебюта СКВ представляется важным для клинической практики, особенно в свете появления антиинтерфероновых препаратов, таких как анифролумаб.

Цель исследования: оценить уровень ИФН- α и его взаимосвязи с клинико-иммунологическими особенностями СКВ у взрослых пациентов с юСКВ и вСКВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе СПб ГБУЗ «КРБ № 25» г. Санкт-Петербурга. Исследование носило неинтервенционный характер — исследователи не изменяли лечение, назначенное пациентам лечащим врачом.

Критериями не включения в исследование были: согласие пациента участвовать в исследовании, возраст моложе 18 лет, отсутствие свободы волеизъявления пациента, неспособность пациента понимать задачи и цели исследования, беременность, активные аутоиммунные заболе-

вания (кроме СКВ), активные инфекции или хронические инфекции (ВИЧ, гепатит В или С), опухоли, гемобласты и лимфопролиферативные заболевания, другие состояния, которые, по мнению исследователя, могли оказать самостоятельное влияние на полученные результаты.

Суммарно в исследование были включены 89 пациентов с диагнозом СКВ, установленным согласно критериям SLICC (2012) / EULAR (2019). На момент включения в исследование возраст всех пациентов составил 18 и более лет.

Пациенты были разделены на группы согласно возрасту дебюта клинических проявлений СКВ: 51 (57%) пациент с дебютом клинических проявлений СКВ в возрасте до 18 лет составил группу юСКВ, 32 (43%) пациента с дебютом СКВ в 18 лет и старше были включены в группу вСКВ.

Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K [10]. Для характеристики течения и исходов СКВ использовался индекс тяжести и повреждения SLICC/ACR DI [11].

Определение уровня сывороточного ИФН- α проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Hitachi с применением реактивов «Биотех» в соответствии с рекомендованной производителем методикой. Чувствительность метода составила не менее 20 пг/мл.

От всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все полученные в ходе исследования данные пациентов были обезличены и не позволяли идентифицировать отдельного пациента как личность. Исследование было проведено с соблюдением положения о врачебной тайне и действующего на момент исследования федерального закона об охране персональных данных. Исследование было одобрено комитетом по этике ГБУЗ СПб «КРБ № 25».

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoftInc, США). В случае нормального распределения признака его описывали как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и применяли параметрические критерии. Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Различия пациентов сравниваемых возрастных групп по возрасту дебюта и дате постановки диагноза закономерны и составляют суть проводимой работы.

Уровень сывороточного ИФН- α был выше у пациентов с вСКВ, чем у пациентов с юСКВ: $16,19 \pm 16,4$ пг/мл против $7,83 \pm 7,93$ пг/мл соответственно ($p = 0,0006$). У пациентов с повышенным уровнем сывороточного ИФН- α (≥ 20 пг/мл) СКВ дебютировала достоверно позже в сравнении с пациентами с нормальными показателями ИФН- α (< 20 пг/мл): в $26,5 \pm 9,1$ года против $19,9 \pm 10,73$ года ($p = 0,02$).

Таблица 1. Демографические особенности, индексы активности и повреждения и количество обострений у пациентов с ювенильным и взрослым дебютами СКВ

Показатель	Все пациенты (n=89)	юСКВ (n=51)	вСКВ (n=38)	p для различий юСКВ и вСКВ
Женщины, n (%)	83 (93)	48 (84)	35 (92)	≥0,05
Возраст (M±SD), годы	34,8±8,31	31,5±8,23	39,2±6,15	0,00001
Возраст дебюта первых клинических симптомов (M±SD), годы	21,1±10,72	12,98±4,04	32,02±6,16	0,00001
Длительность заболевания (M±SD), годы	6,14±6,71	7,33±7,34	4,55±5,45	0,02
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5±6,21	23,1±5,11	26,4±7,07	0,005
SLEDAI-2K (M±SD), у. е.	5,22±3,75	5,6±3,7	4,71±3,81	≥0,05
Число пациентов в ремиссии или с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K 0–5 у. е.), n (%)	45 (50,5)	24 (47)	21 (55)	≥0,05
Число пациентов с умеренной или высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K 6–19 у. е.), n (%)	44 (49,5)	27 (53)	17 (45)	≥0,05
Количество обострений (M±SD), n	3,3±2,41	4±2,63	2,47±1,75	0,001
SLICC/ACR DI (M±SD), у. е.	1,22±1,3	1,29±1,46	1,1±1,06	≥0,05
Число лиц с индексом повреждения SLICC/ACR DI 0 (нет повреждения), n (%)	28 (31)	15 (29)	13 (34)	≥0,05
Число лиц с индексом повреждения SLICC/ACR DI >1, n (%)	61 (69)	36 (71)	25 (66)	≥0,05

При анализе поражения отдельных органов и систем и лабораторных данных мы установили, что поражение подкожно-жировой клетчатки в варианте панникулита при повышенном уровне ИФН-α встречалось у 6 (10,52%) пациентов, тогда как у пациентов с нормальным уровнем ИФН-α таких симптомов заболевания не отмечалось вообще (p=0,002), других различий между органами поражениями пациентов с юСКВ и вСКВ при разном уровне ИФН-α не установили (p≥0,05 для всех вариантов органных поражений и уровня ИФН-α).

При анализе особенностей лечения взрослых пациентов с СКВ выявлено, что пациенты с юСКВ существенно чаще во взрослом возрасте получали лечение небиологическими и биологическими иммуносупрессивными препаратами при сопоставимой частоте применения глюкокортикостероидов (ГКС) и 4-аминоинолиновых препаратов, таких как гидроксихлорохин (табл. 2).

С учетом возможного влияния ГИБП на изучаемые нами процессы мы проанализировали уровни ИФН-α и особенности лечения у пациентов с разным возрастом дебюта СКВ, не достигших низкой активности или ремиссии заболевания и не получавших ГИБТ (табл. 3).

Пациенты с различным возрастом дебюта СКВ отличались по индексу массы тела (ИМТ) — в группе пациентов с юСКВ ИМТ был достоверно ниже, чем у пациентов с дебютом заболевания после 18 лет (23,1±5,11 кг/м² против 26,4±7,07 кг/м² соответственно, p≤0,001), что при прочих сопоставимых данных может объясняться высокой дозой ГКС у взрослых пациентов на фоне обострений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы роль ИФН-α в клиническом течении СКВ неоднозначна. Так, в ранее выполненных исследованиях не установлено взаимосвязи между уровнем ИФН-α и активностью СКВ. Более того, в исследованиях Н. Enocsson et al. [6]. и А. Fayed et al. [13]

Таблица 2. Доли пациентов с разным возрастным дебютом СКВ, получавших различное медикаментозное лечение, n (%)

Лечение	юСКВ (n=51)	вСКВ (n=38)	p
ГКС	49 (96)	37 (97)	0,77
Гидроксихлорохин	45 (88)	37 (97)	0,11
Препараты небиологической иммуносупрессивной терапии	45 (88)	25 (67,5)	0,01
Циклофосфамид	20 (39)	17 (44,7)	0,60
Метотрексат	2 (4)	1 (2,6)	0,74*
Мофетил микрофенолат	8 (15,6)	2 (5,2)	0,12*
Азатиоприн	15 (29)	5 (13,2)	0,07*
Ритуксимаб	11 (21,5)	1 (2,6)	0,01*
Белимумаб	5 (9,8)	0 (0)	0,068*

Примечание. При проведении сравнительного анализа по возрасту, полу, массе тела группы приведены в соответствие. * — применялся точный критерий Фишера.

показана обратная взаимосвязь между уровнем ИФН-α и активностью заболевания. В то же время в ряде работ у пациентов с высоким уровнем сывороточного ИФН-α обнаружена прямая связь между наследственностью по аутоиммунным заболеваниям, уровнем анти-SSB, анти-Sm антителам, позитивностью по анти-RNP/Sm и анти-RibP антителам и ИФН, что расценено авторами как признак повышения риска поражения жизненно важных органов, так как позитивность по анти-RibP антителам связана с риском поражения центральной нервной системы, а наличие анти-SSB антител — с высоким риском осложнений беременности в виде поперечной блокады сердца плода [14, 15]. Таким образом, не исключено, что повышение уровня ИФН-α в большей степени ассоциируется с прямым аутоиммунным повреждением органов

Таблица 3. Уровень ИФН- α и лечение ГКС у пациентов с активной СКВ, дебютировавшей в различном возрасте

Показатель	юСКВ (n=44)		вСКВ (n=37)	
	SLEDAI<5 (n=17)	SLEDAI \geq 5 (n=27)	SLEDAI<5 (n=20)	SLEDAI \geq 5 (n=17)
Уровень ИФН- α , (M \pm SD), пг/мл	9,11 \pm 10,33	7,91 \pm 7,11	21,77 \pm 20,44*	10,32 \pm 6,48*
Средняя суточная доза ГКС в преднизолоновом эквиваленте (M \pm SD), мг/сут	8,16 \pm 5,46	14,8 \pm 7,13	9,06 \pm 4,38	26,2 \pm 15,93*

Примечание. * $p < 0,05$ для различий между показателями у пациентов с юСКВ и вСКВ.

и тканей, чем с активностью СКВ, определяемой согласно общепринятым индексам оценки.

В ходе настоящего исследования мы также не наблюдали взаимосвязи между активностью СКВ (по индексу SLEDAI-2K) и уровнем ИФН- α . Более того, пациенты с юСКВ во взрослом возрасте демонстрировали более низкие уровни ИФН- α при большем числе обострений, требующих меньших доз ГКС, чем пациенты со взрослым дебютом и высоким уровнем ИФН- α . Полученные результаты не противоречат данным Enocsson et al. [6]. и A. Fayed et al. [13], показавших обратную взаимосвязь уровня ИФН- α и активности СКВ.

Представляется важным тот факт, что уровень ИФН- α у пациентов с вСКВ был существенно выше, чем его уровень у пациентов с юСКВ. Согласно нашим данным, клиническое значение указанного повышения ИФН- α заключается в том, что не достигшие низкой активности бионаивные пациенты с вСКВ при наличии повышенных уровней ИФН- α требуют назначения практически вдвое больших доз ГКС, чем сопоставимые по активности пациенты с юСКВ и низким уровнем ИФН- α . Более того, нами обнаружено, что пациенты с высокими уровнями ИФН- α имеют более поздний вариант дебюта СКВ и чаще демонстрируют такое клиническое проявление, как паникулит. Создается впечатление, что вСКВ часто имеет «интерфероновый» механизм развития, который обеспечивает наличие тяжелых гормонорезистентных обострений у пациентов при одновременном уменьшении их частоты по сравнению с «низкоинтерфероновыми» ювенильными формами дебюта. Более того, по всей видимости, роль интерферонового механизма в поддержании активности СКВ увеличивается по мере увеличения возраста дебюта заболевания. Чем позже начинается аутоиммунная агрессия, тем большее значение при ней играет интерфероновый механизм.

На основании полученных нами данных можно предположить, что при СКВ нет прямой взаимосвязи между числом обострений и их тяжестью. Это предположение косвенно подтверждают данные H.M Walters et al. [12]. В исследовании, включавшем 69 детей, из которых 62 имели наследственную отягощенность по аутоиммунным заболеваниям, авторы не установили взаимосвязи между активностью болезни, отягощенной наследственностью и числом обострений. В то же время в других работах показано, что вне зависимости от возраста дебюта пациенты с отягощенной наследственностью по иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям и пациенты с вСКВ, позитивные по RNP-антителам, чаще получали терапию ритуксимабом, что говорит о более тяжелом течении заболевания.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что высокие уровни ИФН- α чаще встречаются при вСКВ, определяя не только более позднее начало болезни и большую частоту паникулита, но и большую по-

требность в ГКС для купирования высокой и умеренной активности болезни у активных бионаивных пациентов, но не увеличение числа обострений болезни. Таким образом, не исключено, что взрослые пациенты с СКВ в большей степени, чем лица с юСКВ, будут нуждаться в лечении ингибиторами ИФН, являющимися причиной тяжелых обострений в указанной когорте [16].

Выводы

1. У пациентов с вСКВ уровень ИФН- α выше, чему у пациентов с юСКВ.
2. Повышенный уровень ИФН- α ассоциируется с поздним дебютом СКВ и большей встречаемостью паникулита.
3. При лечении бионаивных активных пациентов со взрослым дебютом СКВ высокий уровень ИФН- α ассоциируется с повышением потребности в ГКС при каждом из обострений, но не с увеличением числа обострений болезни.

Литература

1. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Мазурова В.И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Е-нот; 2021. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. Mazurov V.I., ed. 3rd ed., revised. M.: E-noto; 2021 (in Russ.).]
2. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–461. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):452–461 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.]
3. Weckerle C.E., Franek B.S., Kelly J.A. et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(4):1044–1053. DOI: 10.1002/art.30187.
4. Niewold T.B., Hua J., Lehman T.J. et al. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. Genes Immun. 2007;8(6):492–502. DOI: 10.1038/sj.gene.6364408.
5. Petri M., Singh S., Tesfayone H. et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009;18(11):980–989. DOI: 10.1177/0961203309105529.
6. Enocsson H., Wetterö J., Eloranta M.L. et al. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2021;12:688753. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688753.
7. Gamal S.M., Fouad N., Yosry N. et al. Disease characteristics in patients with juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: A multi-center comparative study. Arch Rheumatol. 2021;37(2):280–287. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8888.
8. Lim L.S.H., Pullenayegum E., Feldman B.M. et al. From Childhood to Adulthood: Disease Activity Trajectories in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(5):750–757. DOI: 10.1002/acr.23319.
9. Torrente-Segarra V., Salman Monte T.C., Rúa-Figueroa I.L. et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). Clin Exp Rheumatol. 2017;35(6):1047–1055. PMID: 28628467.
10. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002;29(2):288–291. PMID: 11838846.
11. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996;39(3):363–369. DOI: 10.1002/art.1780390303.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>