

УДК 618.19-006.6-07:612.013

**СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ЭСТРОНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАЗНОГО ВОЗРАСТА И РЕПРОДУКТИВНОГО СТАТУСА**

**Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П.**

*ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: rni oi@list.ru*

Проводили исследование уровня гидроксид-метаболитов эстрогена в периферических жидкостях и тканях молочной железы у больных раком молочной железы разного возраста и менструального статуса. Обнаружена высокая интенсификация процессов метаболизма эстрогена в периферической крови и моче по сравнению со здоровыми женщинами. Направленность изменений, характерных для злокачественного процесса в молочной железе, не зависела от возраста и менструального статуса, отличия были только в степени выраженности. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста обнаружены не только большая интенсификация процессов метаболизма эстрогена, но и вовлечение перифокальной зоны опухоли в патологический процесс, не отмеченное у пациенток старших возрастных групп, что может быть одним из факторов, влияющих на агрессивность протекания заболевания.

**Ключевые слова:** 2-гидроксид эстроген, 16-гидроксидэстроген, рак молочной железы, перифокальная зона опухоли, перименопауза, менопауза

**ESTRONE'S METABOLITES CONTENT IN THE PERIPHERAL LIQUIDS AND TISSUES AMONG THE PATIENTS WITH BREAST CANCER OF DIFFERENT AGES AND REPRODUCTIVE STATE**

**Kit O.I., Franciync E.M., Bandovkina V.A., Shatova Y.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P.**

*FSBD «RNI OI» Ministry of Health of RF, Rostov-on-Don, e-mail: rni oi@list.ru*

The researching of the level of estrone's hydroxymetabolites in the peripheral liquids and tissues among the patients with breast cancer of different ages and reproductive state was performed. The high intensification of the estrone metabolism processes in the peripheral blood and urine in compare with intact women was founded. The direction of the changes in malignant tumors in breast didn't depend of age and menstrual state. The only differences were in their intensity. Furthermore, unlike the elder group of patients, not only the high intensification of the estrone metabolism processes, but the involving of the perifocal zone in the pathological process among the women in reproductive age was founded. It may be one of the factors, which affect on the disease aggression.

**Keywords:** 2-hydroxyestrone, 16- hydroxyestrone, breast cancer, perifocal zone of the tumor, perimenopause, menopause

В настоящее время все чаще высказывается мысль о том, что одним из основных факторов развития злокачественных болезней является нарушение системных механизмов регуляции [4]. Развитие и прогрессия рака молочной железы обусловлены не столько воздействием на ткани-мишени истинных эстрогенов, сколько гормональным дисбалансом между классами стероидных гормонов и их метаболитов [9]. Учитывая признанную гетерогенность рака молочной железы (РМЖ), выделяют ряд параметров, которые могут оказывать влияние на клиническое течение и прогноз исхода заболевания. Наряду с «высокотехнологичным» и затратным определением рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессии HER-2/неу, индекса Ki-67, безусловно выполняющих свою положительную роль в выборе стратегии лечения [6], несомненно, влияние на прогноз заболевания таких факторов, как возраст и менструальный статус женщины.

Известно, что риск рака молочной железы увеличивается в пери- и менопаузаль-

ный период, хотя в последние годы растет процент и репродуктивных больных. Во время перименопаузы резко возрастает число ановуляторных циклов, в результате чего в интегральной нейроэндокринной системе формируется состояние «хронической гиперэстрогении», что в той или иной степени отражается на тканях-мишенях [2]. У женщин в менопаузе синтез эстрогенов происходит внегонадно: в печени, жировой и мышечной ткани, а также в ткани молочной железы и эндометрии [3]. Зачастую, несмотря на низкую концентрацию циркулирующего в крови эстрадиола после менопаузы, его концентрация в нормальной и опухолевой ткани молочной железы поддерживается на высоком уровне [12]. Изменение активности ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме эстрогенов, ассоциировано с такими клинико-морфологическими параметрами, как возраст и состояние менструальной функции. Показано, что у молодых пациенток до 40 лет в ткани опухоли выявлено снижение активности аро-

матазы и глутатион-S-трансферазы, а также повышение активности 2,4-эстрогенгидроксилаз по сравнению с больными старших возрастных групп. При этом отмечено, что дисбаланс в системе локального синтеза эстрогенов и их инактивации сопряжен с агрессивным течением опухолевого процесса [8].

Эстрадиол и эстрон представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных в клетке, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов. Окисление до гидроксипроизводных является главным направлением метаболизма эндогенных стероидов. Основными продуктами гидроксирования являются 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1), 2-гидроксиэстрадиол (2-ОНЕ2), и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОНЕ1). 2-гидроксиметаболиты оказывают слабый эффект на пролиферацию по сравнению с 16 $\alpha$ -ОНЕ1, что было показано в исследованиях на клеточных культурах. Связываясь с эстрогеновыми рецепторами, 2-ОНЕ1 может оказывать блокирующее действие на них, что не дает более мощным производным эстрогена воздействовать на клетку. 2-гидроксиметаболиты являются сильными антиоксидантами, защищая организм от перекисного окисления липидов и повреждения ДНК. Они также индуцируют апоптоз в раковых клетках [11]. 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон является мощным агонистом эстрогенов. Митогенность 16 $\alpha$ -ОНЕ1 в 2 раза выше, чем у эстрадиола, так как 16 $\alpha$ -ОНЕ1 способен ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикула наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает их стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков [12]. В исследованиях *in vivo* было показано, что метаболизм эстрогенов по пути 16-гидроксирования в 4,6 раз выше у пациенток с РМЖ по сравнению с образцами тканей женщин контрольной группы, перенесших редукционную маммопластику [5].

**Цель исследования:** учитывая прогностическую важность изменения уровня метаболитов эстрогенов при раке молочной железы, целью работы явилось изучение содержания 2-ОН и 16-ОН метаболитов эстрогенов в периферической крови, моче, а также опухолевой и перифокальной ткани у больных раком молочной железы разного возраста и менструального статуса.

#### Материалы и методы исследования

Исследования метаболитов эстрогена проводили в периферической крови, моче, а также образцах тканей опухоли и перифокальной зоны, полученных

при оперативном лечении рака молочной железы. У 51 пациентки морфологическая структура опухоли была представлена инфильтрирующим протоковым раком (T<sub>2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>), из них: 16 женщин репродуктивного возраста (40,5 ± 1,3 лет); 8 женщин в перименопаузе – менструальный цикл отсутствует менее 1 года, средний возраст 51 ± 1,2 и 27 женщин в менопаузе, менструальный цикл отсутствует более 5 лет, средний возраст 68,6 ± 1,9 лет. Уровень 2-ОН и 16-ОН метаболитов определяли в крови, моче, опухолевой и перифокальной ткани ИФА методом Эстромет 2/16. В качестве группы сравнения были обследованы по 20 здоровых женщин аналогичного возраста, а также исследована интактная ткань молочной железы, полученная в результате хирургической редукции. В каждом случае было получено добровольное информированное согласие на использование биологического материала для научно-исследовательских целей. Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего было проведено исследование уровня метаболитов эстрогена в крови. Результаты показали, что на направленность изменения метаболитов в крови – снижение содержания 2ОН-эстрогена в 1,4–1,6 раз и повышение в 1,9–2,5 раз 16-ОН эстрогена менструальный статус и возраст влияние не оказывали (табл. 1).

Вместе с тем удалось выявить некоторые различия, связанные с возрастным фактором, в интенсивности метаболизма. Так, у молодых пациенток уровень 16ОН эстрогена был на 62% выше, чем у перименопаузальных и менопаузальных. В результате изменений концентраций метаболитов в крови произошел дисбаланс их соотношения, что отразилось на коэффициенте 2ОН/16ОН – снизился в 2,5 раза у перименопаузальных и менопаузальных и максимально – в 3,8 раза – у репродуктивных пациенток.

Известно, что в перименопаузальный и менопаузальный период при общем дефиците эстрогенов организм перестраивается на синтез метаболитов эстрадиола, обладающих более выраженной биологической активностью [7]. Поэтому в последние годы большое значение в определении риска возникновения опухолевого процесса уделяют метаболитам эстрадиола и эстрогена. В настоящем исследовании подобное нарушение выявлено и у женщин репродуктивного возраста.

В модельной системе клеток дольково-протокового эпителия молочных желез мышей и человека установлено, что генотоксическими свойствами обладает 16- $\alpha$  – гидроксипроизводное эстрогена, он может

увеличивать доступность хроматина к влиянию истинных канцерогенов, модифицировать метаболическую активацию последних

и элиминацию организмом инициированных клеток, действуя по генотоксическому механизму [1].

**Таблица 1**

Уровень гидрокси-метаболитов эстрогена в крови и моче у больных раком молочной железы разного возраста и менструального статуса

	2ОН	16ОН	2ОН/16ОН
<i>Кровь (нг/мл)</i>			
Доноры	0,95 ± 0,07	1,14 ± 0,08	0,84 ± 0,08
РМЖ репродуктивные женщины	0,59 ± 0,01 <sup>1</sup>	2,8 ± 0,2 <sup>1</sup>	0,22 ± 0,02 <sup>1</sup>
РМЖ перименопаузальные женщины	0,7 ± 0,05 <sup>1</sup>	2,1 ± 0,2 <sup>1,2</sup>	0,33 ± 0,03 <sup>1,2</sup>
РМЖ менопаузальные женщины	0,59 ± 0,01 <sup>1</sup>	2,2 ± 0,2 <sup>1,2</sup>	0,27 ± 0,02 <sup>1,2</sup>
<i>Моча (нг/мл)</i>			
Доноры	5,5 ± 0,4	3,9 ± 0,28	1,41 ± 0,12
РМЖ репродуктивные женщины	17,3 ± 1,4 <sup>1</sup>	13,8 ± 1,2 <sup>1</sup>	1,25 ± 0,1
РМЖ перименопаузальные женщины	11,45 ± 1,0 <sup>1,2</sup>	14,7 ± 0,2 <sup>1</sup>	0,77 ± 0,02 <sup>1,2</sup>
РМЖ менопаузальные женщины	59 % 3,7 ± 0,3 <sup>2</sup> 41 % 11,4 ± 1,0 <sup>1,2</sup>	76 % 11,4 ± 0,7 <sup>1</sup> 24 % 3,4 ± 0,2 <sup>2</sup>	52 % 0,46 ± 0,04 <sup>1,2</sup> 48 % 1,06 ± 0,04 <sup>1</sup>

Пр и м е ч а н и я : 1 – достоверное отличие от нормы; 2 – отличие от группы репродуктивных женщин (p < 0,05–0,001).

Большинство метаболитов эстрогенов выделяются с мочой, скорость метаболического клиренса эстрогена несколько превышает эстрадиол, что может быть связано с более сильным связыванием с сывороточными белками эстрадиола, нежели эстрогена [1]. В ходе исследования эстрогеновых метаболитов в моче была выявлена существенная активизация процесса гидроксирования, что выразилось в повышении концентрации как 2ОН, так и 16ОН. У женщин репродуктивного возраста уровень 2ОН и 16ОН эстрогена повысился в 3,1–3,5 раза по сравнению с нормой, что не привело к достоверному изменению коэффициента 2ОН/16ОН. У перименопаузальных больных раком молочной железы содержание 2ОН-эстрогена в моче превышало физиологическую норму в 2,1 раз, а 16ОН-эстрогена – в 3,8 раза, что привело к снижению коэффициента соотношения в 1,8 раза по сравнению с нормой. Для менопаузальных пациенток была характерна высокая вариабельность данных, что позволило разделить их на 2 подгруппы: у 59% больных уровень 2ОН в моче был снижен в 1,5 раза, а у 41% – повышен в 2,1 раза по сравнению с нормой. В то же время у 76% женщин в менопаузе содержание 16ОН эстрогена превышало физиологическую норму в 2,9 раза, тогда как только у 24% не отличалось от нормы. В результате данных изменений у 52% обследованных пациенток коэффициент 2ОН/16ОН был снижен в 3,1 раза, тогда как у 48% – снижен в 1,3 раза по срав-

нению со здоровыми женщинами. Полученные результаты согласуются с данными проспективного исследования, в которое вошли 24 697 женщины в постменопаузе. A. Wellejus et. al (2005) [13] определили, что повышенный риск развития РМЖ имели те из них, у кого были определены высокие концентрации 16α-ОНЕ1 в моче.

Таким образом, настоящее исследование подтвердило литературные данные об изменении метаболизма эстрогенов в крови и моче у больных раком молочной железы. Кроме того, было выявлено достоверное отличие показателей у женщин репродуктивного возраста по сравнению с менопаузальными и перименопаузальными пациентками в сторону усиления дисбаланса и увеличения концентрации «агрессивного» 16-гидроксиметаболита эстрогена в крови. При этом показатели исследованных метаболитов в моче не имели подобного значения. Возможно, это связано с тем, что уровень активных веществ в крови имеет большее биологическое значение для организма, чем выведенные с мочой, утилизированные продукты.

Однако особый интерес представило изучение уровня метаболитов в опухолевой ткани молочной железы (табл. 2). Так, в злокачественной опухоли молочной железы была обнаружена высокая интенсификация процессов метаболизма эстрогенов: у женщин репродуктивного возраста уровень 2ОН возрос в 6,4 раза, а 16ОН – в 16,7 раза;

у перименопаузальных женщин содержание 2ОН превышало норму в 6 раз, а 16ОН – в 17,3 раза, у менопаузальных – 2ОН в 6,8 раз, а 16ОН – в 11 раз, по сравнению с интактной тканью молочной железы полученной в ходе редукции. Кроме увеличения абсолютного содержания метаболитов, в опухолевом узле был отмечен и дисбаланс в соотношении 2ОН/16ОН, что выразилось

в снижении коэффициента в 1,6 раз у менопаузальных женщин и в 2,5–2,9 у репродуктивных и перименопаузальных больных, по сравнению с нормой. Как видно по представленным данным из табл. 2, у больных молодого возраста и перименопаузальных пациенток уровень 16 гидроксистерона оказался статистически достоверно в 1,5 раза выше, чем у менопаузальных женщин.

Таблица 2

Уровень гидрокси – метаболитов эстрогена в опухолевой и перифокальной ткани у больных раком молочной железы разного возраста и менструального статуса

	2ОН	16ОН	2ОН/16ОН
<i>Опухолевая ткань (нг/г ткани)</i>			
РМЖ репродуктивные женщины	6,7 ± 0,3 <sup>1</sup>	15,2 ± 1,2 <sup>1</sup>	0,46 ± 0,03 <sup>1</sup>
РМЖ пременопаузальные женщины	6,3 ± 0,5 <sup>1</sup>	15,7 ± 1,0 <sup>1</sup>	0,4 ± 0,03 <sup>1</sup>
РМЖ менопаузальные женщины	7,1 ± 0,2 <sup>1</sup>	9,98 ± 0,7 <sup>1,2</sup>	0,71 ± 0,05 <sup>1,2</sup>
<i>Перифокальная зона (нг/г ткани)</i>			
РМЖ репродуктивные женщины	6,7 ± 0,37 <sup>1</sup>	9,98 ± 0,9 <sup>1</sup>	0,67 ± 0,06 <sup>1</sup>
РМЖ пременопаузальные женщины	6,6 ± 0,3 <sup>1</sup>	5,7 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	1,15 ± 0,05 <sup>2</sup>
РМЖ менопаузальные женщины	7,4 ± 0,3 <sup>1</sup>	7,5 ± 0,6 <sup>1,2</sup>	0,98 ± 0,08 <sup>2</sup>
Интактная ткань молочной железы(нг/г ткани)	1,05 ± 0,1	0,91 ± 0,08	1,15 ± 0,09

Примечания: 1 – достоверное отличие от нормы; 2 – отличие от группы репродуктивных женщин ( $p < 0,05-0,001$ ).

За счет этого и коэффициент соотношения у пожилых женщин оказался хотя и ниже нормы, но в 1,5 раза выше, чем у первых двух обследованных групп. Данная особенность может являться следствием более агрессивного развития злокачественной опухоли у молодого контингента по сравнению с менопаузальными больными.

Кроме опухолевой ткани особый интерес представляет собой перифокальная зона, которая, не имея признаков тканевого перерождения, непосредственно контактирует с опухолью. Несмотря на «гистологическую интактность» перифокальная зона обладала сходным с неоплазмой метаболизмом эстрогенов, что выразилось в повышении уровня 2ОН эстрогена у женщин репродуктивного возраста в 6,4 раза, у перименопаузальных пациенток в 6,3 раза и менопаузальных в 7 раз. Содержание 16ОН эстрогена в перифокальной зоне женщин молодого возраста оказалось повышенным в 11 раз, у перименопаузальных – в 6,3 раза и менопаузальных – в 8,2 раза. В результате чего дисбаланс в соотношении 2ОН/16ОН в перифокальной зоне был отмечен только у молодых больных – в 1,7 раз ниже нормы. Этот момент может свидетельствовать об отсутствии какого-то барьера между опухолью и интактной тка-

ню молочной железы у молодых женщин. У больных репродуктивного возраста рост неоплазмы проходит на фоне изменения метаболизма всей молочной железы, а соответственно более агрессивно, чем локализованный перифокальной зоной, у пожилых пациенток.

### Выводы

Подводя итог вышесказанному, можно предположить, что направленность изменений, характерных для злокачественного процесса в молочной железе не зависит от возраста и менструального статуса, однако интенсивность имеет свои особенности. У женщин репродуктивного возраста обнаружены не только большая интенсификация процессов метаболизма эстрогена с превалированием «агрессивного» 16-ОН эстрогена над «физиологическим» 2ОН-эстрогеном и нарушением баланса их соотношения, но и вовлечение перифокальной зоны опухоли в патологический процесс, что не столь выражено у женщин старших возрастных групп. Данный факт может быть одним из объяснений более агрессивного течения заболевания у молодых женщин за счет системного поражения молочной железы, не локализованного перифокальной зоной, представляющей собой все более расширяющееся опухолевое поле.



**Список литературы**

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М.: Димитрейд График Групп, 2008. – 216 с.
2. Ашрафян Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. – М., Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с.
3. Берштейн Л. М. Внегонадная продукция эстрогенов. – СПб.: Наука, 1998. – 172 с.
4. Бредберг А. Рак: полигенное заболевание или множество мутаций? Количественная точка зрения // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 4. – С. 4–10
5. Верескунова М.И. Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов органов женской репродуктивной системы в пери- и постменопаузе: дис ... канд. мед. наук. – Ростов-н/Д., 2011.
6. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 148–152.
7. Ферменты метаболизма эстрогенов и рецепторы как факторы риска развития и прогноза при РМЖ / Е.Е. Середя, И.В. Кондакова, Е.М. Слонимская, и др. // Сибирский онкологический журн. – 2004. – № 1. – С. 35–43.
8. Ферменты метаболизма эстрогенов при раке молочной железы и их связь с клинико-морфологическими параметрами / Е.Е. Шашова, И.В. Кондакова, Е.М. Слонимская и др. // Рос. Онкол. Журнал. – 2009. – № 6. – С. 52–55.
9. Kulendran M., Salhab M., Mokbel K., Oestrogen-synthesising enzymes and breast cancer // Anticancer res. – 2009. – P. 1095–1109.
10. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rational for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // Altern. Med. Rev. – 2002. – № 7. – P. 12–29.
11. Mooberry S.L. Mechanism of action of 2-methoxyestradiol: new developments // Drug Resist. Updat. – 2003. – Vol. 6. – P. 355–361.
12. Reed M.J., Purohit A. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women // Steroids. – 2002. – Vol. 67, № 12. – P. 979–983.
13. Wellejus A., Olsen A., Tjonneland A. Urinary hydroxysterogens and breast cancer risk among postmenopausal women: a prospective study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. – Vol. 14, № 9. – P. 2137–2142.

**References**

1. Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Opuholi reproductivnykh organov (etiologiya i patogenez) (The tumours of reproductive organs (aetiology and pathogenesis). M. Dimitreyd Grafic Grup, 2008. 216 p.

2. Ashrafyan L.A. Patogeneticheskay profilactica raka reproductivnykh organov (Pathogenetic prevention of the cancer of the reproductive organs) M. Dimitreyd Grafic Grup, 2009. 176 p.
3. Bershteyn L.M. Vnegonadnay productsiy estrogenov (extragonadal production of the estrogens). SPb.: Nauka 1998, 172 p.
4. Bredberg A. Kreativnay hirurgiy I oncologiy, 2011. No.4., p. 4-10
5. Vereskunova M.I. Endocrino-metabolicheskie mekhanizmy razvitiy giperplasticheskikh protsessov organov zhenskoi reproductivnoy sistemy v peri- I postmenopauze (Endocrine-metabolistic ways of the hyperplastic processes's development in the peri- and postmenopouse) Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов органов женской репродуктивной системы в пери- и постменопаузе, Rostov-on-Don, 2011.
6. Semiglazov V.F. Voprosi oncologii, 2012. Vol. 58. no. 2. pp. 148–152.
7. Sereda E.E., Kondacova I.V., Slonimskay E.M. Sibirskiy oncologicheskii zhurnal, 2004. no.1. pp. 35–43.
8. Shashova E.E., Kondacova I.V., Slonimskay E.M. Ros. Oncol. Zhurnal 2009. no. 6. pp. 52–55.
9. Kulendran M., Salhab M., Mokbel K., Oestrogen-synthesising enzymes and breast cancer// Anticancer res. 2009. pp. 1095–1109.
10. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rational for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern. Med. Rev. 2002. 7. 12–29.
11. Mooberry S.L. Mechanism of action of 2-methoxyestradiol: new developments // Drug Resist. Updat. 2003. Vol. 6. pp. 355– 361.
12. Reed M.J., Purohit A. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women // Steroids. 2002. Vol. 67, no. 12. pp. 979–983.
13. Wellejus A., Olsen A., Tjonneland A. Urinary hydroxysterogens and breast cancer risk among postmenopausal women: a prospective study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. Vol. 14, no. 9. pp. 2137–2142.

**Рецензенты:**

Максимов Г.К., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону;  
 Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.06.2013.