

Новое в патогенетической терапии псориаза

И. М. Корсунская*,
М. М. Резникова,
Л. Т. Тогоева,
С. С. Аветикян,
З. Г. Фаттехитдинова,
Е. В. Денисова,
Л. В. Егоренкова,
В. Н. Авакян

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН*,
ГКБ №14 им. В. Г. Короленко, Москва



Псориаз — это хроническое рецидивирующее заболевание мультифакториальной природы, с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся пролиферацией клеток эпидермиса, нарушением их кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, частым поражением суставов и изменением в других органах и системах. В настоящее время псориаз расценивается многими авторами как системный процесс, что отразилось и в названии этого заболевания — "псориазная болезнь". Системность данного процесса подтверждается наличием патологии внутренних органов, выявляемой у пациентов с псориазом и нарушением функций таких важных регуляторных систем организма, как эндокринная, нервная и иммунная.

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов, его частота в различных странах колеблется в широких пределах — 0,1-3%, а среди больных с кожной патологией его доля составляет 12-15%.

Фенотипическая различность течения псориаза позволила четко выявить 2 группы пациентов.

1 тип — это пациенты с ранним проявлением (пик 16 лет и 21 год), у них наблюдается большая распространенность и рецидивность в течение заболевания. 2 тип представляют пациенты с поздним проявлением (пик на пятом десятке). В первом типе четко прослеживается ассоциация с наследственностью (44%) и частота HLA аллелей составляет Cw6- 85%; DR7 — 70%, тогда как при втором типе связь с наследственностью составляет 1%, а частота аллелей — Cw6 14%; DR — 7-30%. Кроме этого, фенотип определяет клиническую картину и, возможно, эффективность проводимой терапии.

Клинические проявления заболевания зависят от его формы. Наиболее распространенной формой является **вульгарный псориаз**, который характеризуется высыпанием плоских, незначительно возвышающихся над поверхностью кожи папул, розово-красного цвета, четко очерченных, округлых и склонных к слиянию в бляшки. Размеры папул и бляшек варьируются от нескольких миллиметров до размера ладони и больше, поверхность их покрыта серебристо-белыми чешуйками, легко опадающими при соскабливании.

Следующей по частоте является **экссудативная форма псориаза**, это более тяжелая форма заболевания. Экссудат пропитывает элементы, и в результате этого они оказываются покрытыми серовато-желтыми корко-чешуйками. Нередко больных беспокоит зуд, вследствие чего элементы могут быть покрыты гнойно-геморрагическими корками. Самой тяжелой формой псориаза является **псориазная эритродермия** которая, как правило, развивается в результате неадекватной терапии. Спровоцировать возникновение эритродермии может и сильный эмоциональный стресс. При псориазной эритродермии в результате слияния бляшек вовлеченными оказываются весь кожный покров или его большие участки (частичная эритродермия). Кожа инфильтрирована и гиперемирована, шелушение ярко выражено, чешуйки могут быть от мелких до пластинчатых и крупнопластинчатых. Лимфатические узлы обычно увеличены. Пациенты жалуются на чувство стянутости кожи, зуд, жжение и озноб.

Часто при псориазе в процесс вовлекаются суставы, и развивается **псориазная артропатия**, или артропатический псориаз. Степень тяжести артропатического псориаза определяет прогноз заболевания, так как часто поражение суставов приводит к инвалидизации больного. Вначале в процесс вовлекаются мелкие суставы, а затем без определенной последовательности и другие. Возникают артралгии различной интенсивности, усиливающиеся при движении, болезненность может отмечаться не только в

суставах, но и в мышцах. Температура кожи в области пораженных суставов повышена, кожа отечна, гиперемирована. Тяжелое течение артропатического псориаза сопровождается такими общими явлениями, как температура, недомогание, головная боль и т.д. Костные изменения являются необратимыми, при неблагоприятном течении процесса возникают контрактуры, анкилоз, выраженная деформация.

В течении псориаза различают следующие стадии: прогрессивная, стационарная, регрессивная. В первой стадии происходит появление, рост и слияние элементов, чешуйки покрывают не весь элемент, на периферии остается свободная от чешуек своеобразная зона роста. Во второй стадии элементы полностью покрыты чешуйками, появления новых элементов не отмечается, при боковом освещении виден ободок псевдоатрофии (ободок Воронова). В третьей стадии элементы регрессируют, очищаясь от чешуек, истончаясь и оставляя после себя временную гиперпигментацию.

Выбор тактики лечения зависит от стадии процесса и особенностей его течения у каждого пациента. При выборе терапии обязательно учитываются распространенность, клиническая форма, поражение внутренних органов и наличие сопутствующей патологии, данные лабораторных исследований.

Лечение зависит от стадии заболевания и состоит из базисной и симптоматической терапии.

Базисная терапия в прогрессивной стадии включает дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы, иммуносупрессивную и ПУВА-терапию.

Симптоматическая терапия зависит от клинических проявлений псориаза и включает препараты общего и местного действия.

В стационарной стадии в базисную терапию входят: иммуносупрессоры, гепатопротекторы, ПУВА-терапия. В стадии регресса — гепатопротекторы, витамины и физиотерапия.

Как видно из вышеприведенных схем, гепатопротекторы показаны во всех стадиях заболевания.

Анализ метаболических нарушений у больных псориазом по контрольному профилю биохимических тестов крови показал, что при экссудативном псориазе, псориазической эритродермии и артропатическом псориазе не менее чем в 80% случаев выявляется воспалительный биохимический сывороточный синдром; напротив, синдромы гепатоцитолита и гепатоцеллюлярной недостаточности, по результатам клинико-биохимических тестов сыворотки кро-

ви, могут быть обнаружены более чем в 10% случаев только при псориазической эритродермии, а холецистобиллиарный — только при артропатическом псориазе. Кроме того, известно, что подобные биохимические изменения часто выявляются у лиц, злоупотребляющих алкоголем, что способствует переходу неосложненных форм заболевания в более тяжелые и распространенные. У больных псориазом злоупотребление алкоголем прежде всего отражается на общем состоянии здоровья и на характере лечения. Проводимое лечение становится малоэффективным и требующим больших усилий. Алкогольный фактор делает рецидивы заболевания более частыми, продолжительными и тяжелыми, кроме того, рядом авторов отмечена гиперхолестеринемия более чем у 50% пациентов, страдающих псориазом. В очагах поражения имеется повышение уровня общего и свободного холестерина, снижение его эстерификации, накопление липопротеидов низкой плотности в клетках эпидермиса, за исключением роговых клеток, а также в дерме, вокруг кровеносных сосудов. Значительное накопление липидов происходит не только в очаге поражения, но и в неизменной на вид коже. Даже в тех случаях, когда уровень холестерина в сыворотке крови оставался в пределах нормы, индекс фосфолипиды/холестерин указывал на наличие относительной гиперхолестеринемии. Нарушения липидного обмена могут быть одним из факторов, оказывающих негативное влияние на состояние микроциркуляции, патогенетическую роль изменений которой отметили многие авторы. Следует также отметить, что даже при нормальном содержании общего холестерина у больных псориазом повышен коэффициент атерогенности.

Рядом авторов было проведено комплексное изучение липидов эпидермиса, плазмы крови и мембран эритроцитов у больных псориазом, в ходе которого выявилось значительное преобладание свободного холестерина: коэффициент этерификации (отношение этерифицированного холестерина к общему холестерину) достоверно ниже для разных групп больных, чем у здоровых, что особенно выражено при тяжелых проявлениях заболевания, а также у лиц, страдающих псориазом длительный срок (15 лет и более) и имеющих поражения печени.

Изучалась активность АсАТ и АлАТ у больных псориазом. Наряду с сообщениями об увеличении активности трансаминаз в пораженной коже и крови, имеются и противоположные сведения, большинство исследователей отмечает, что у больных псориазом в прогрессирующей стадии повы-



ФАРМА ВАМ

ГЛУТОКСИМ®

Доказанная эффективность
в комплексной терапии псориаза,
в т.ч. тяжелых и среднетяжелых форм
с наличием эритродермии, артропатии.



- Регуляция процессов клеточного обновления кератиноцитов²
- Быстрый регресс клинических проявлений (зуд, шелушение, отечность, эритема)^{1,3}
- Увеличение длительности безрецидивного периода¹
- Замедление пролиферации клеток эпидермиса²
- Устранение дисбаланса Т-клеточного звена иммунитета²
- Улучшение биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, ЩФ, тимоловая проба)⁴

1. Корпусов И.М. *Леченый орган* 2003, №4
 2. Новиков А.И. *Рос. журнал кожных и венерических болезней* 2003, №1
 3. Суворова К.И. *Рос. журнал кожных и венерических болезней* 2002, №6

ЗАО «ФАРМА ВАМ», 111141 г. Москва, ул. Кусковская д.20 А, офис А609
 Тел./факс (095) 727-05-27;
 E-mail: farmavam@rinet.ru; www.glutoxim.ru

шена активность АсАТ и АлАТ в пораженной, клинически не измененной коже и чешуйках. В пораженной коже больных псориазом на всех этапах развития заболевания выявлена высокая активность АсАТ и АлАТ, в то время как в паракератотических чешуйках определялся низкий уровень этих ферментов. В сыворотке крови активность АсАТ была снижена, а АлАТ — повышена. Отмеченная высокая активность АсАТ и АлАТ в ткани папулы в остром периоде псориаза может быть одной из причин высокого содержания аминокислот в коже. Уменьшение же активности трансаминаз в псориазных чешуйках затрудняет взаимное превращение и взаимозаменяемость аминокислот.

Выявлены достоверные связи между содержанием общих липидов, холестерина и течением кожного процесса у больных старческого возраста, в частности, длительностью периода обострений и укорочения продолжительности ремиссий, а также торпидностью клинических симптомов.

Чаще болеют мужчины, что, вероятно, связано со злоупотреблением алкоголем и курением.

По данным мужского кожного отделения нашей клиники, особенностью клинического течения псориаза у лиц, злоупотребляющих алкоголем, является частая регистрация экссудативной и внесезонной форм дерматоза. При этом нередко наблюдается поражение крупных складок, ногтей, ладоней, подошв, формирование эритродермии. Довольно часто процесс поддается только цитостатической терапии, поэтому мы для оптимизации терапии включили в схему лечения гепатопротекторы, а именно эссенциале форте Н. Это связано с тем, что в ряде работ зарубежных и отечественных авторов имеются данные о нормализации процессов метаболической активности в клетках печени под воздействием данного препарата, что способствует более эффективной связи лекарственных препаратов с системой цитохром Р-450. Также недавно было отмечено, что различные противовоспалительные цитокины играют роль в алкогольном поражении печени, в частности TNF- α и индуцибельные им цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-8). Более того, уровни TNF- α и растворимых рецепторов к TNF- α в плазме крови коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания печени. В ответ на увеличение эндотоксина липополисахарида (ЛПС) после употребления этанола, лекарственных препаратов, купфферовские клетки становятся более активными, что приводит к гиперпродукции TNF- α , обладающего гепатотоксичным эффектом. Поскольку TNF- α сегодня признан в качестве ведущего с патогенетической точки зрения фактора при псориазе, в последние годы ведутся поиски препаратов, оказывающих влияние на процесс его образования. Недавние исследования показали, что купфферовские клетки крыс, получавших этанол, продуцируют значительно больше TNF- α , чем купфферовские клетки крыс контрольной группы, которым вводился ЛПС. Это увеличение после употребления алкоголя опосредуется при помощи усиления фосфорилирования p38 и внеклеточных сигнал-регулируемой (ERK1/2) и митоген-активируемой протеинкиназ (MAPKs), а в дальнейшем и фактора транскрипции NF- κ B. Более важно то, что мы обнаружили, что ДЛФХ блокирует медиатор ЛПС, способствующий образованию TNF- α . Таким образом, воздействие ацетальдегида и ЛПС — это часть общего патологического пути индукции TNF- α . Высокие уровни ацетальдегида и ЛПС обычно связа-

ны с употреблением этанола и его гепатотоксичностью; воздействие ДЛФХ на активацию купфферовских клеток и образование TNF- α может объяснять, хотя бы отчасти, его хороший эффект при повреждении клеток печени, и через это свое действие ДЛФХ, безопасный фосфолипид, может быть использован в лечении алкогольной болезни печени. В связи с тем, что активным веществом эссенциале форте Н являются "эссенциальные" фосфолипиды (субстанция EPL), являющиеся основными составляющими клеточной мембраны и органелл клеток печени, то, попадая в организм, они оказывают нормализующее действие на метаболическую деятельность печени (метаболизм липидов, белков), дезинтоксикационную функцию, а также восстанавливают и сохраняют фосфолипидозависимые энзиматические системы печени и структуру ее клеток.

При назначении препарата нами учитывались следующие параметры: наличие высыпаний, носящих характер эритродермии, торпидность течения заболевания при обычной терапии, а также изменения биохимических показателей крови (АсАТ, АлАТ, ГГТ,), чаще выявляемых у мужчин, что прежде всего связано со злоупотреблением алкоголем.

Под наблюдением находилось 20 пациентов в возрасте от 15 до 77 лет, 5 женщин и 15 мужчин. У 9 больных имелся экссудативный псориаз, у 6 — артропатический псориаз, у 1 отмечалось течение дерматоза по типу эритродермии, у 6 пациентов была повышена активность АсАТ, АлАТ, ГГТ в биохимическом анализе крови.

Больные получали стандартную терапию в виде дезинтоксикационных, гипосенсибилизирующих средств, местно — мазевую терапию в виде вазелина с добавлением мазей "Фторокорт", "Синаflan", 2% салициловую мазь, 2% серно-салициловую мазь, 5% дерматоловую мазь. На фоне вышеуказанного лечения мы включали в терапию эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в день — на курс 150 капсул. Оценка эффективности лечения проводилась по следующим показателям: инфильтрация, эритема, отечность, шелушение, зуд. Через 10 дней терапии всем больным проводилось контрольное биохимическое исследование крови. У всех пациентов на фоне лечения заметно уменьшился зуд, шелушение практически отсутствовало. В ходе лечения у 17 больных отмечалось значительное снижение инфильтрации, отечности кожи в очагах поражения уже на 10 день терапии, а к окончанию курса инфильтрация сохранялась лишь на периферии бляшек. По данным повторного биохимического исследования крови, у 6 больных с изменениями в биохимическом анализе показатели трансаминаз пришли к норме или снизились довольно существенно. Также следует отметить заметное снижение повышенных значений мочевой кислоты, общего билирубина и щелочной фосфатазы у некоторых больных.

У всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций.

Учитывая особенности современного течения псориаза, применение новых патогенетических препаратов в комплексной терапии псориаза является актуальным. Мы применяли в комплексном лечении псориаза препарат глутоксим.

Глутоксим является представителем класса химически чистых низкомолекулярных иммуномодуляторов и представляет из себя синтетический аналог природного гексапептида окисленного глутатиона (GSSG). Маленьким молеку-

лярным весом глутоксима (656 Да) объясняются низкие иммуногенные свойства препарата и его хорошая биодоступность, в том числе для кератиноцитов в очагах псориазического поражения.

В данных А. И. Новикова при иммуногистохимическом исследовании после терапии глутоксимом отражались замедление пролиферации клеток эпидермиса (снижение показателей Ki-67) и усиление апоптотической активности кератиноцитов (снижение уровня bcl-2 и повышение экспрессии p53), что приводит к элиминации клеток с последующей нормализацией дифференцировки пласта эпидермиса. Глутоксим оказывает дифференцированное действие на нормальные и трансформированные клетки, активируя систему протеинкиназ, как по p53 зависимому пути, так и по p53 независимому пути в трансформированных клетках. Все это служит объяснением необходимости применения этого препарата в комплексной терапии псориаза. В работе О. В. Правдиной выявлены статистически значимые показатели Ki-67: при прогрессировании воспалительного процесса происходит усиление пролиферации клеток эпидермиса (повышена экспрессия Ki-67), по сравнению с пациентами в стационарной и регрессирующей стадии заболевания. Кроме этого, отмечается и ингибирование апоптотической активности кератиноцитов, что подтверждается обнаружением в экспериментах уменьшения в очагах поражения в прогрессивной стадии ведущих маркеров инициации апоптоза.

В общей сложности с помощью иммуномодулятора глутоксима нами было пролечено 50 человек, среди которых были 33 мужчины и 17 женщин. Основную часть (26 человек) составили пациенты, больные псориазом более 5 лет, неоднократно лечившиеся в стационаре, причем у 79% пациентов заболевание началось в достаточно молодом возрасте — от 10 до 40 лет. У больных псориазом высыпания на коже носили распространенный экссудативный характер (индекс PASI>25), и процесс протекал крайне торпидно у подавляющего большинства пациентов (28 человек) — отмечена экссудативная форма псориаза, у 18 — имелся артропатический псориаз, у 2 больных отмечалось течение дерматоза по типу эритродермии, у 2 пациентов процесс протекал по типу псориазической болезни (артропатический псориаз + псориазическая эритродермия).

Все пациенты находились под постоянным динамическим наблюдением. Оценка темпов обратного развития проводилась по следующим показателям: инфильтрация, эритема, отечность, шелушение, зуд, эскориации. У всех пациентов на фоне лечения значительно уменьшился зуд. В ходе лечения у 23 больных отмечалось значительное снижение инфильтрации кожи в очагах поражения уже на 3 день терапии, а к окончанию курса инфильтрация сохранялась лишь на периферии бляшек. У пациентов с изначально повышенными значениями CD95+ после применения глутоксима мы отмечали нормализацию иммунологических показателей и быстрый регресс клинических проявлений. У пациентов со сниженным показателем CD95+ эффект глутоксима более выражен в показателях иммунологического обследования и проявляется себя как иммунокорректирующий, клинические же проявления разрешались значительно дольше. У пациентов контрольной группы псориазические высыпания регрессировали значительно медленнее.



**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
города МОСКВЫ**

6-7 октября 2005г., Москва

“Инфекционные болезни и антимикробные средства”

Организаторы конференции:

Правительство Москвы,
Департамент здравоохранения города Москвы
Информационно-выставочное агентство
“ИнфоМедФарм Диалог”

Основные темы докладов:

Региональные особенности инфекционных заболеваний и системы оказания медицинской помощи в столичном регионе; доказательная медицина в терапии инфекционных заболеваний; проблемы детских инфекций на современном этапе; современные ЛС в клинике острых клинических инфекций; вирусные инфекции; пробиотики в терапии инфекционных заболеваний; острые респираторные инфекции у взрослых и детей; инфекции, передаваемые половым путем и др.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения и социального развития РФ, ведущие ученые и практики.

Информационная поддержка: Доктор.Ру,
Московские аптеки, Лечащий врач, РЛС, Medi.ru

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов ЛС, средств диагностики и профилактики, медицинских изделий и медицинской техники.

Адрес: Москва, ул.Новый Арбат, 36/9, конференц-залы

Время проведения: 6-7 октября 2005г., с 9:00 до 18:00 (вход по приглашительным билетам)

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки

**ИНФОРМАЦИОННО-ВЫСТАВОЧНОЕ
АГЕНТСТВО**



109240, Москва, ул. Николаямская, д. 21/7, офис 36
Тел./факс: (095) 915-23-03, 915-49-99
Тел.: (095) 540-06-42, 797-62-92
E-mail: info@infomedfarm.ru, lera@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

Из 50 больных, получавших препарат глутоксим в комплексной терапии псориаза, клиническая ремиссия достигнута у всех пациентов. Применение препарата глутоксим обеспечивает быстрый и полный регресс симптомов заболевания. Под нашим наблюдением в течение 24 месяцев с момента окончания лечения глутоксимом находятся 27 пациентов, у которых была достигнута клиническая ремиссия на фоне лечения глутоксимом. Из них у 17 пациентов ремиссия продолжается более 15 месяцев, у 4 пациентов — 12-15 месяцев. Ремиссия длительностью менее 6 месяцев отмечена у 6 пациентов. Рецидивы в более ранние сроки не регистрировались. У 7 больных артропатической формой псориаза отмечалось значительное уменьшение интенсивности артралгий после окончания курса лечения с применением глутоксима.

Кроме того, отмечается нормализация СД95 в группе, получающей лечение, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, включение препарата глутоксим в схемы лечения тяжелых форм псориаза позволяет добиться стойкой клинической ремиссии и уменьшить тяжесть обострений процесса.

Одним из современных и перспективных направлений в медицине, и в дерматологии в частности, является использование в терапевтических целях высокоэнергетических лазеров с различными выходными характеристиками и эффектами воздействия на ткани.

В настоящее время различные типы ультрафиолетового излучения (290-320 нм) используются для лечения псориаза, а также других иммунозависимых поражений кожи, и их терапевтический эффект обусловлен иммуносупрессивным действием.

В последнее время в дополнение к прямому излучению UVB

(310нм), являющемуся более эффективным, чем старые системы, для лечения псориаза был введен новый источник UVB, генерированный эксимерным лазером с длиной волны 308-нм.

Отмечено, что длина волны между 300 и 313 нм обладает терапевтическим эффектом при псориазе и 308 нм излучение может быть эффективным методом лечения вульгарного, ладонно-подошвенного, а, возможно, и других форм псориаза. Так, некоторые предварительные работы, проведенные на базах Департамента Флорентийского университета дерматологических наук (Италия) и Департамента дерматологии Чарльзского Университета, (Прага, Чехия), установили, что эксимерный лазер, генерирующий 308 нм UVB-излучения, — эффективное средство для лечения псориаза.

Мы также проводили лечение пациентов с различными формами псориаза с использованием MEL 308 нм (Эксилайт ДЕКА-Флоренция-Италия) на базе КВД №15 в течение 4 недель. Уже на 3-4 процедуре у всех пациентов заметно уменьшилось шелушение, эритема и отечность бляшек, у одного пациента после 4-ой лечебной сессии полностью исчезли свежие папулезные элементы. Все пациенты хорошо перенесли процедуру. Полученные результаты дают основание расценивать MEL 308 нм (Эксилайт ДЕКА-Флоренция-Италия) как перспективный метод лечения псориаза.

Все вышеизложенное говорит о необходимости индивидуальной терапии у каждого конкретного больного. В настоящее время за рубежом в основном отдают предпочтение препаратам с направленным иммуносупрессивным действием.

Исследователи многих стран не останавливаются на достигнутом, и в настоящее время продолжают разработку и поиск новых лекарственных препаратов и оптимальных схем для комплексной терапии псориаза. ■

<p>Пятая международная конференция</p> <p>ИЖ клинические исследования лекарственных средств</p>  <p>Москва</p>	<p>Российская академия медицинских наук</p> <p>Российская академия наук</p> <p>Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации</p> <p>Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития</p> <p>Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию</p> <p>Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека</p> <p>Межрегиональный общественный благотворительный фонд поддержки здравоохранения "Здоровье"</p> <p>Ассоциация Российских фармацевтических производителей (АРФП)</p> <p>Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM)</p>	<p>Приглашают Вас принять участие в работе</p> <p>V Международной конференции</p> <p>которая состоится</p> <p>13-14 октября 2005 года</p> <p>в Центральном доме ученых РАН</p> <p>Оргкомитет принимает тезисы и заявки на доклады по теме конференции, заявки на участие в выставке производителей лекарственных средств</p> <p>Подробная информация на сайте:</p> <p>www.c-trials.ru</p> <p>Оргкомитет: 121165, Москва, ул. Студенческая 38, тел./факс: 249-49-02, 249-45-56, 249-86-01, 249-86-52. e-mail: fond@fzdorovie.org, zdorovie@rdm.ru</p>
--	---	---