

Гиперпигментация: от прошлого к будущему.

Обзор докладов

Аннотация

В рамках научно-практических конференций «Пигментация – актуальная проблема XXI века. Традиции и новации» и «Пигментация – взгляд специалиста» ведущие эксперты в области дерматовенерологии и косметологии представили свои доклады, где обсудили мировые тенденции лечения гиперпигментации. Авторы привели новые данные о косметических препаратах и подходах к ведению пациентов.

Ключевые слова: гиперпигментация, меланоциты, меланин, фототип, тиамидол

Для цитирования: Гиперпигментация: от прошлого к будущему. Обзор докладов. Consilium Medicum. 2024;26(8):535–540.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202980

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Hyperpigmentation: from the past to the future.

Review of reports

Abstract

During research and practical conferences "Pigmentation is an Urgent Problem of the XXI Century. Traditions and Innovations" and "Pigmentation: a specialist's view," leading experts in the field of dermatovenereology and cosmetology presented their reports and discussed global trends in the treatment of hyperpigmentation. The authors presented new data on cosmetic products and patient management approaches.

Keywords: hyperpigmentation, melanocytes, melanin, phototype, thiamidol

For citation: Hyperpigmentation: from the past to the future. Review of reports. Consilium Medicum. 2024;26(8):535–540.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202980

1 марта 2024 г. состоялась научно-практическая конференция «Пигментация – актуальная проблема XXI века. Традиции и новации».

21 мая 2024 г. проведена научно-практическая конференция «Пигментация – взгляд специалиста».

Ведущие профессионалы из сферы дерматовенерологии и косметологии поделились своим экспертным мнением и опытом лечения гипо- и гиперпигментации кожи, обсудили результаты современных фундаментальных и практических аспектов появления пигментации, проанализировали основные мировые тенденции лечения больных с использованием различных подходов, представили новые данные о косметических препаратах, рассмотрели значение комплексного подхода к ведению пациентов с гиперпигментацией.

Выступающие отметили значимость понимания патогенеза пигментации для выбора методов ее лечения. Данная публикация посвящена обзору сообщений по гиперпигментации.

Современная классификация пигментации

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Лариса Сергеевна начала свой доклад с фундаментальных знаний о строении кожи.

Меланоциты кожи развиваются из нервной трубки плода, которая образуется на ранних стадиях эмбрионального развития. После закрытия нервной трубки определенная группа клеток мигрирует в дорсолатеральном направлении, формируя нервный гребень. Данные клеточные популяции являются предшественниками различных клеток, включая меланоциты, которые играют важную роль в пигментации кожи.

Исследование молекулярных механизмов, контролирующих дифференцировку и миграцию меланоцитов, активно продолжается, хотя еще не все аспекты полностью изучены. Однако уже установлено, что такие молекулы, как c-KIT – рецептор тирозинкиназы, играют ключевую роль в зрелости и функциональности меланоцитов. Кроме того, факторы транскрипции, включая MITF, PAX3 и Sox10, оказывают влияние на развитие меланоцитов и их активность в синтезе меланина.

В большом количестве исследований подчеркивается роль кератиноцитов в контроле пигментации кожи. Например, кератиноциты способствуют индуцированному ультрафиолетом (УФ) меланогенезу (загару), секретирруя паракринным путем многочисленные факторы роста, та-

Спикеры / Speakers

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «РUDН им. Патриса Лумумбы»

Заславский Денис Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии от России, засл. врач РФ

Larisa S. Kruglova – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Aleksei V. Taganov – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia

Denis V. Zaslavsky – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, European Academy of Dermatology and Venereology

кие как aMSH, эндотелин-1, фактор стволовых клеток и различные цитокины [1].

Меланоциты располагаются в нижнем слое эпидермиса – между базальными кератиноцитами. В норме на каждые десять базальных кератиноцитов приходится один меланоцит. Основная функция меланоцитов заключается в синтезе меланина, который окрашивает кожу, волосы и глаза, а также защищает ткани от повреждений, вызванных УФ-излучением. Меланин передается от меланоцитов к прилегающим кератиноцитам, что дополнительно поддерживает защиту кожи [2].

Фототипы кожи по шкале Фитцпатрика

Шкала Фитцпатрика позволяет классифицировать кожу на шесть различных типов в зависимости от ее реакции на солнечное излучение и служит важным инструментом в дерматологии и косметологии, поскольку помогает определить предрасположенность к различным кожным заболеваниям и эффективно выбрать методы лечения.

I фототип – кельтский. Люди с данным фототипом имеют самый светлый оттенок кожи, часто с веснушками, цвет волос – рыжий или светлый блонд, глаза – голубые. Они практически никогда не загорают, кожа не способна продуцировать меланин, что приводит к высокому риску появления солнечных ожогов (в 90% случаев).

II фототип – нордический. Кожа данного типа светлая и высокочувствительная к УФ-излучению. Риск обгорания велик, но нордический фототип кожи может немного загорают. Глаза – голубые, зеленые или серые, волосы – блонд и каштановые. Люди с этим типом кожи также подвержены повышенному риску развития рака кожи.

III фототип – темный европейский. Данный фототип характеризуется слегка смуглым оттенком кожи и минимальной предрасположенностью к обгоранию на солнце. Кожа хорошо загорает. Глаза – от серого до светло-карего, волосы – темно-русые и каштановые.

IV фототип – средиземноморский. Кожа обычно смуглая, оливкового оттенка. Такие люди практически не обгорают на солнце, а загар ложится на кожу очень хорошо. Глаза – темные, волосы – темно-каштановые. Представители данного фототипа меньше предрасположены к возникновению рака кожи, чем первые два.

V фототип – индонезийский. Характеризуется коричневым, очень смуглым оттенком кожи. Люди с данным фототипом не обгорают на солнце, загар обычно глубокий и темный. Волосы и глаза – темные. Рассматриваемый тип кожи имеет значительную защиту от УФ-излучения.

VI фототип – африканский. Обладает наиболее темным оттенком кожи. Загар делает кожу еще темнее, а обгорание отсутствует. Глаза и волосы – черные. Индивиды с данным фототипом имеют наименьший риск развития различных форм рака кожи.

Гиперпигментация чаще всего наблюдается у лиц с III и IV фототипами кожи по Фитцпатрику.

Тирозиназа – ключевой фермент, участвующий в синтезе меланина из тирозина. В патогенезе пигментации важную роль играет потеря отдельными участками кожи способности вырабатывать меланин вследствие отсутствия тирозиназы, что может приводить к гипомеланозу или же к гиперпигментации из-за гиперпродукции меланина вследствие воздействия различных провоцирующих факторов (воспаления, УФ-излучения и др.). На пигментацию влияют генетические факторы, которые определяют индивидуальную предрасположенность к образованию различных видов пигментации.

Классификация нарушений пигментации

Согласно фундаментальной классификации выделяются гипер- и гипомеланозы, которые могут быть как врожденными (наследственными), так и приобретенными.

Триггерными факторами, влияющими на выработку меланина, являются:

- 1) генетические – предрасположенность к гиперпигментации или гипопигментации может иметь наследственный характер;
- 2) физические – воздействие солнечных лучей (особенно UV-B и UV-A, а также высокоэнергетического видимого света), воспалительные процессы на коже могут активировать синтез меланина;
- 3) химические – эфирные масла и некоторые фармацевтические препараты, например противозачаточные средства, фотосенсибилизаторы, могут вызывать фотодерматозы и приводить к изменению пигментации;
- 4) гормональные – беременность, прием оральных контрацептивов, эндокринные заболевания и возрастные изменения могут влиять на уровень меланина в коже, что часто приводит к образованию мелазмы [2].

Лариса Сергеевна закончила свой доклад небольшим обзором своих клинических кейсов по самым частым заболеваниям в ее практике и поделилась личным опытом со слушателями. По ее мнению, мелазму стоит рассматривать как генетически детерминированное состояние, которое проявляется под воздействием УФ-света и триггерных факторов, при этом всегда нужно учитывать воспалительный компонент, глубину залегания меланина и патогенез. Для лечения мелазмы необходимо применять поддерживающую терапию, что будет способствовать контролю выработки меланина и предотвращению возникновения рецидивов.

Веснушки (эфелиды) – результат генетической предрасположенности и воздействия солнечного света. С возрастом может отмечаться повышение активности белка TPR-1 и гена MITF, что также приводит к изменению пигментации. Естественное снижение выработки меланина увеличивает уязвимость кожных покровов к УФ-лучам.

Фотоповреждения кожи, в отличие от мелазмы, не имеют генетической предрасположенности, а возникают из-за комплекса внешних факторов и образа жизни.

Поствоспалительная гиперпигментация, как правило, имеет благоприятный исход и проходит самостоятельно, но также может быть успешно подвержена коррекции.

Важно различать гиперпигментацию, возникающую на фоне определенного заболевания (как симптом), и гиперпигментацию, развивающуюся после него. В первом случае только лечение основной патологии может привести к успешной коррекции пигментации.

Депигментирующие средства сквозь века: эволюция составов

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

С древних времен бледная, белоснежная и чистая кожа считалась символом целомудрия, красоты и аристократичности. Наличие веснушек и пигментных пятен воспринималось как признак греха.

Первые упоминания о методах отбеливания кожи восходят к 200 г. до н.э. Женщины в Древней Греции использовали свинцовые белила и свинцовый сурик для достижения желаемого внешнего вида.

В XI в. Тротула Салернская опубликовала трактат о женской косметике, который содержал как уроки макияжа, так и рецепты средств для удаления морщин. В нем также было представлено множество рецептов для отбеливания кожи.

История отбеливания включает в себя различные этапы развития косметических средств. Например, Клеопатра использовала смесь белил и помета крокодила, а Филипп Август способствовал распространению косметики, предлагая привилегии производителям. Королева Елизавета I

Рис. 1. Тиамидол. История успеха.

установила стандарты красоты, предполагающие наличие белой кожи. Врачи в это время уже научились диагностировать свинцовые отравления, связанные с использованием отбеливающей косметики.

В XVIII в. популярность приобрела рисовая пудра, которую щедро использовали не только на волосах, но и на открытых участках кожи. Однако чистый рисовый крахмал не держался на коже, и косметологи начали добавлять в пудру свинцовые белила и соли висмута с примесью мышьяка. Доля ядовитых примесей в рисовой пудре могла достигать 50%. Производители утверждали, что сухие пудры с добавлением свинца не столь опасны, как жидкие свинцовые белила. Однако лишь во второй половине XIX в. медицинские исследования подтвердили вредное воздействие свинца в любом виде.

Врачи пытались разработать противоядия, самым распространенным из которых являлась маска из молока и корней спаржи. Однако такие средства не всегда помогали, поскольку многие случаи отравления были хроническими, что приводило к тяжелым последствиям.

Сеньора Тофана занималась производством отбеливающей пудры, которая при смешивании с водой превращалась в бесцветное и безвкусное средство. Эта пудра была использована для убийства около 600 мужчин, за что инквизиция казнила ее. Контрабанда косметических средств, особенно французских, также стала актуальной проблемой. Германия даже запретила импорт французской косметики.

В советский период качественная косметика долгое время считалась предметом роскоши и была практически недоступна в продаже. На рынке преобладали изделия кустарного производства, часто основанные на меле и свинцовых белилах. Лишь после ликвидации кустарных производств и введения новых стандартов косметики в нашей стране продукция стала сравнительно безопасной.

Вторыми по популярности средствами после свинца в борьбе с пигментными пятнами долгие годы считались мышьяк и ртуть. В начале XX в. в препаратах содержалось 10–15% ртути, но уже к 1940-м годам Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США ограничило содержание ртути в таких препаратах до 5%, а в 1970-х годах полностью запретило ртутные мази от веснушек.

Еще один этап в развитии косметологии связан с использованием радиоактивных веществ, которые появились в 1930-х годах. Рекламные проспекты Tho-radia обещали омолаживающий эффект за счет улучшения циркуляции крови, сужения пор, устранения угрей и пигментации. В их

состав входили опасные вещества, такие как бромистый радий и хлористый торий.

Для подчеркивания бледности лица использовали румяна, содержащие ртуть, а для удаления пигментных пятен – цианистый калий. Особенно опасным считался сульфид мышьяка, который применяли для мягкости кожи. Женщины в прошлом порой принимали мышьяк в малых дозах, чтобы подготовить свой организм к отравляющим веществам. В костях женщин прошлых веков находят яды в дозах, превышающих допустимую норму в 30 раз.

В современном мире приоритетом при выборе депигментирующих средств становятся эффективность, безопасность, инновационные молекулы, селективное действие и доказательность. Глобальная популярность отбеливающих средств проанализирована в 2018 г., которая составила 27,7%. Прогнозируется, что к 2027 г. общие расходы на средства для осветления кожи достигнут 12 млрд дол. Тренд 2024 г. в косметологии направлен на коррекцию дисхромии кожи, то есть на процедуры, направленные на устранение гиперпигментации.

Одной из частых причин похода к косметологу является мелазма – симметричные пятна гипермеланоза от коричневого до голубовато-серых оттенков, с неровными границами, расположенные в фотоэкспанированных областях. К провоцирующим факторам можно отнести солнечное воздействие, беременность, контрацепцию, эндокринные нарушения, генетические факторы, использование косметики и заместительную гормональную терапию.

Когда мы говорим о лечении мелазмы, мы ориентируемся на клинические рекомендации, в которых говорится об азелаиновой, койевой кислоте, адапалене, однако привлекательной мишенью являются и ингибиторы тирозиназы.

Ранее гидрохинон считался «золотым стандартом» лечения меланодермии. Наиболее распространенный побочный эффект – аллергический контактный дерматит. При длительном использовании возможны экзогенный окროноз, пигментация склер и ногтей, катаракта, потеря эластичности кожи, перманентная депигментация в результате окислительных повреждений мембранных липидов, приводящих к необратимой гибели меланоцитов. Во многих странах гидрохинон запрещено использовать в косметических средствах.

Тиамидол (изобутиламидо-тиазолил-резорцинол) – первый истинный ингибитор тирозиназы человека, который имеет наибольшую селективность и при этом высокий профиль безопасности в отношении всех видов приобретенных меланиновых гиперпигментаций (рис. 1, 2).

В качестве доказательной базы Алексей Викторович приводит исследования К. Арроуитца из исследовательского центра в Ричардсоне, в которых доказано, что лечение тиамидолом в течение 12 нед показало большую эффективность по сравнению с терапией гидрохиноном [3]. В клинических исследованиях Т. Манна продемонстрированы заметный эффект уже через 2 нед применения средств с тиамидолом и достижение максимального результата через 12 нед использования [4].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании Филлипа Дормстона сыворотку с тиамидолом Eucerin Anti-Pigment наносили два раза в день на одну половину лица, а дневной крем с тиамидолом Eucerin Anti-Pigment SPF30 – два раза в день на все лицо. В этом исследовании (n=34) гиперпигментация, шероховатость кожи и индекс тяжести мелазмы (mMASI) достоверно улучшились по сравнению с исходным уровнем, а первые видимые результаты появились через 2 нед. Применение четырех аппликаций (сыворотки и крема два раза в день) привело к значительному улучшению состояния по сравнению с применением двух аппликаций средств с тиамидолом (дневного крема два раза в день) [5].

В 1975 г. доктора Клигман и Уиллис совместили гидрохинон с третиноином и дексаметазоном, в результате чего получено очень мощное средство для отбеливания кожи. Эта формула была способна менять цвет кожи на белый у чернокожих испытуемых после 6–8 нед применения. Однако формула Клигмана часто вызывала дерматит и шелушение. Сравнивая классическую формулу Клигмана с «новой формулой», в которой гидрохинон заменен тиамидолом, исследователи получили большую эффективность по снижению индекса тяжести мелазмы и повышению качества жизни в группе «новой» формулы, в которой заметное уменьшение пигментных пятен произошло в течение 4 нед, а через 12 нед некоторые пигментные пятна стали неотличимы от нормальной кожи [6]. Данное обстоятельство свидетельствует о высококом потенциале тиамидола и перспективах его использования в различных формах и комбинациях для коррекции гиперпигментации [7].

Кожа, как палитра: спектр заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией

Заславский Денис Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии от России, засл. врач РФ.

Денис Владимирович на примерах картин из «Атласа кожных заболеваний 1900 г.» рассказал о всей палитре кожных заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией.

Так, пеллагра представляет собой заболевание, характеризующееся поражением кожи, которое возникает в результате недостатка никотиновой кислоты или ее предшественника – триптофана. В XIX в. пеллагра была широко распространена среди населения регионов, в которых кукуруза являлась основным источником питания, особенно в Западной Европе. Местные крестьяне часто страдали от несбалансированного питания, что способствовало развитию данного расстройства (рис. 3).

Одной из особенностей пеллагры является сухость кожи рук, так как исторически у наших предков не возникла традиция использовать перчатки при работе в поле или использовать кремы с фотозащитой.

Тремя классическими симптомами пеллагры являются диарея, дерматит и деменция. В англоязычной литературе иногда упоминается четвертый симптом – смерть (death).

Необходимость мультидисциплинарного подхода для диагностики и лечения пеллагры подчеркивает взаимо-

Рис. 2. Фотографии, показывающие улучшение на стороне лица, где использовался тиамидол, в начале и через 4, 8, 12 нед.



Рис. 3. Изображение пеллагры. Атлас кожных заболеваний. Моритц Капоши, 1900 г.



действие различных специалистов. В случае пеллагры и меланодермии можно наблюдать разного рода патологии, например разноцветный лишай служит показателем нарушения уровня кислотности кожи.

Денис Владимирович уделил особое внимание меланозам, связанным с интоксикацией углеводородами и фотосенсибилизацией. Такой меланоз впервые описан мексиканским дерматологом Освальдо Рамиресом в 1957 г., который обозначил данное состояние как «пепельно-серый дерматоз» (стойкая дисхромическая эритема). В эпидермисе при этом наблюдаются ортокератоз, гиперпигментация и апоптоз кератиноцитов базального и шиповатого слоя, а также вакуолярная дистрофия клеток базального слоя. В сосочковом слое дермы фиксируются значительное количество меланофагов и периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, что отличает меланоз от красного плоского лишая, для которого характерно наличие лихеноидного плотного инфильтрата в дерме и зазубренного гипергранулеза в эпидермисе.

Меланоз Рилия впервые выявлен у солдат во время Первой мировой войны. Поражения преимущественно локализовались на шее, лице, груди и руках. Густав Риль предположил, что его развитие связано с нарушением питания и интоксикацией продуктами взрывчатых веществ.

В 1919 г. Эрх Хоффман описал меланодермию с гиперкератозом и акнеподобными фолликулитами на разгибательных поверхностях кистей и пальцев рук, связывая это с воздействием вредных продуктов.

В 1920 г. Р. Хаберман утверждал, что акридин, пары которого содержатся в пыли, сенсибилизируют кожу к различным раздражителям, что становится причиной меланоза военного времени.

В 1923 г. Акил Дживат описал пойкилодермию, развивающуюся на открытых участках кожи у женщин среднего возраста.

Детярный меланоз представляет собой гиперпигментацию, чаще всего профессионального характера, иногда ас-

соцированную с использованием косметических средств. Основной причиной считается фотосенсибилизация. Процесс начинается с отека, эритемы, везикуляции и зуда, завершая ретикулярной гиперпигментацией и гиперкератозом.

Пойкилодермия Сиватта – доброкачественный хронический дерматоз, характеризующийся высыпаниями на открытых участках кожи в виде сетчатой эритемы с участками гипо- и гиперпигментации, атрофии и телеангиэктазией.

Согласно некоторым исследованиям, проявления могут быть симптомами одного и того же заболевания.

Кроме того, в ходе обсуждения Денис Владимирович затронул тему фиксированной эритемы, что свидетельствует о многообразии дерматологических состояний, требующих внимательного подхода к диагностике и лечению.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке компании «Байерсдорф».

Funding source. This article was prepared with support of Beiersdorf AG.

Литература / References

1. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(3):178-83 [Kruglova LS, Ikonnikova EV. Hyperpigmentation of the skin: modern views on etiology and pathogenesis (part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(3):178-83 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183
2. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014;1:105-10 [Kruglova LS, Stenko AG, Strelkovich TI. Etiology, pathogenesis, classification and modern options for the treatment of non-neoplastic hyperpigmentations of skin. *Plastic Surgery and Cosmetology*. = *Plasticheskaya Khirurgiya i Kosmetologiya*. 2014;1:105-10 (in Russian)].
3. Arowitz C, Schoelermann AM, Mann T, et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-68.e6. DOI:10.1016/j.jid.2019.02.013
4. Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601-68. DOI:10.1016/j.jid.2018.01.019
5. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(4):377-87. DOI:10.1111/ics.12626
6. Efficacy and Tolerability of an Isobutylamido-thiazoly-resorcinol Cream 0.2% for Facial Hyperpigmentation NCT3926845. Клиническое исследование. Режим доступа: <https://ctv.veeva.com/t/eoQHeB>. Ссылка активна на 23.08.2024 [Efficacy and Tolerability of an Isobutylamido-thiazoly-resorcinol Cream 0.2% for Facial Hyperpigmentation NCT3926845. Klinicheskoe issledovanie. Available at: <https://ctv.veeva.com/t/eoQHeB>. Accessed: 23.08.2024 (in Russian)].
7. Comparison of a New Masterful Preparation to Kligman's Trio in the Treatment of Melasma ID NCT05119413. Клиническое исследование. Режим доступа: <https://ctv.veeva.com/t/2er7nB>. Ссылка активна на 23.08.2024 [Comparison of a New Masterful Preparation to Kligman's Trio in the Treatment of Melasma ID NCT05119413. Klinicheskoe issledovanie. Available at: <https://ctv.veeva.com/t/2er7nB>. Accessed: 23.08.2024 in Russian]].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU