

В. В. ЗОРИК, Г. К. КАРИПИДИ, А. В. МОРОЗОВ

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Улучшить результаты хирургического лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета.

**Материалы и методы.** В нашей работе выполнен анализ результатов лечения 687 больных с острым калькулезным холециститом. В зависимости от наличия сахарного диабета все пациенты были разделены на две группы. Основная группа с сопутствующим сахарным диабетом составила 68 (9,9%) больных, а контрольная, без диабета – 619 (90,1%). Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена 636 (92,6%) пациентам, а открытая холецистэктомия – 51 (7,4%).

**Результаты.** По данным гистологического исследования наибольшее количество деструктивных форм встречается у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, оперированных после 24 часов. Меньше всего послеоперационных осложнений встречается у пациентов обеих групп, оперированных в срок от 12 до 24 часов, однако у больных с сахарным диабетом частота развития осложнений выше в 4-5 раз. Послеоперационные осложнения у пациентов с острым калькулезным холециститом, протекающим на фоне сахарного диабета наблюдались при открытой холецистэктомии в 33,3% случаев, а при лапароскопической операции – в 6,5%.

**Заключение.** У больных с острым холециститом и сопутствующим сахарным диабетом оперативное лечение следует выполнять на первые сутки, после предоперационной подготовки в течение первых 12 часов, направленной на компенсацию сахарного диабета и улучшение микроциркуляции. Предпочтение следует отдавать лапароскопической холецистэктомии, которая снижает количество послеоперационных осложнений в 5 раз, а летальность – в 4,5 раза.

**Ключевые слова:** острый калькулезный холецистит, сахарный диабет, лапароскопическая холецистэктомия, открытая холецистэктомия.

**Для цитирования:** Зорик В.В., Карипиди Г.К., Морозов А.В. Особенности хирургической тактики лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 90-95. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-90-95

**For citation:** Zorik V.V., Karipidi G.K., Morozov A.V., Features of surgical tactics of treatment of acute calculous cholecystitis occurring against the background of diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 90-95. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-90-95

V. V. ZORIK, G. K., KARIPIDI, A. V. MOROZOV

FEATURES OF SURGICAL TACTICS OF TREATMENT OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS  
OCCURRING AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Kuban State Medical University' of the  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

### ABSTRACT

**Aim.** The study was conducted to improve the results of the surgical treatment of acute calculous cholecystitis occurring against the background of diabetes mellitus.

**Materials and methods.** In course of our study, we analyzed the treatment results of 687 patients with acute calculous cholecystitis. Depending on the presence of diabetes, all patients were divided into two groups. The main group with concomitant diabetes mellitus included 68 (9,9%) patients, whereas the control group without diabetes included 619 (90,1%) patients. Laparoscopic cholecystectomy was performed on 636 (92,6%) patients, and open cholecystectomy was performed on 51 (7,4%) patients.

**Results.** According to the histological study, the greatest number of destructive forms occurs in patients with concomitant diabetes, operated after 24 hours. The least postoperative complications occur in patients of both groups operated from 12 to 24 hours. However, the incidence of complications is 4-5 times higher in patients with diabetes mellitus. Postoperative complications in patients with acute calculous cholecystitis occurring on the background of sugar diabetes were observed after open cholecystectomy in 33,3% of cases and in 6,5% of cases after laparoscopic surgery.

**Conclusion** In patients with acute cholecystitis and concomitant diabetes, surgical treatment should be performed on the first day after the preoperative preparation during the first 12 hours, aimed at compensating for diabetes and improving microcirculation. The preference should be given to laparoscopic cholecystectomy, which reduces the number of postoperative complications by 5 times and mortality by 4.5 times.

**Keywords:** acute calculous cholecystitis, diabetes mellitus, laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy

## Введение

Самым частым осложнением желчнокаменной болезни является острый калькулезный холецистит. В настоящее время по количеству поступающих пациентов с этой патологией в хирургические стационары он вышел на первое место, а по количеству прооперированных больных – на второе, уступая острому аппендициту. Встречаемость заболевания нарастает с возрастом, более 65 % пациентов находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет [1, 2]. У этой категории больных, как правило, имеются выраженные сопутствующие заболевания и часто встречается сахарный диабет. Сочетание сахарного диабета и острого калькулезного холецистита, по данным литературы, может варьировать от 5 до 17%. Кроме того, частота развития острого холецистита и степень выраженности деструктивных изменений в стенке желчного пузыря у больных сахарным диабетом гораздо выше, чем у лиц того же возраста без диабета [3].

Сочетание острого очага воспаления и сахарного диабета отрицательно влияет на все обменные процессы, нарастают нарушения микроциркуляции, усугубляется инсулиновая недостаточность, вызывая ацидоз и усиление пареза капиллярного русла. Возникает синдром взаимного отягощения, при котором острый воспалительный процесс ведет к декомпенсации сахарного диабета, а возникшие нарушения обмена веществ и микроциркуляторные изменения усиливают деструкцию стенки в местном очаге [4].

У этой группы больных клиническая картина нередко стертая и не соответствует тяжести заболевания, чаще развиваются интраоперационные и послеоперационные осложнения. В связи с этим, летальность при остром калькулезном холецистите и сопутствующем сахарном диабете колеблется от 1,9 до 8%, достигая 46% в группе больных с деструктивным холециститом, осложненным перфорацией и перитонитом [3].

Основным методом лечения острого калькулезного холецистита является хирургическая операция. Большое значение для положительных исходов заболевания имеют: адекватная предоперационная подготовка, своевременный выбор метода хирургического лечения и малая травматичность операции [5].

Все вышеизложенное побуждает хирургов использовать новые технологии в лечении остро-

го калькулезного холецистита и сопутствующего сахарного диабета. В настоящее время широкое распространение получили лапароскопические методы, которые помогли снизить риск оперативного пособия у данного контингента больных. Однако, вопрос об оптимальных сроках оперативного лечения до сих пор остается дискуссионным. Одни авторы говорят, что оперировать больного не следует, не добившись полной компенсации сахарного диабета, а другие наоборот рекомендуют начинать оперативное пособие как можно раньше, так как существующий местный очаг воспаления не позволит добиться компенсации сахарного диабета и время будет упущено [6, 7, 8].

**Цель исследования:** улучшить результаты хирургического лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета.

## Материалы и методы

В нашей работе выполнен ретроспективный анализ 687 историй болезней больных, оперированных по поводу острого калькулезного холецистита, которые находились на стационарном лечении во II хирургическом отделении МБУЗ КГК БСМП г. Краснодара с 2014 года по 2017 год. Давность заболевания у поступивших больных варьировала от 12 часов до 7 суток. Мужчин было 153 (22,3%), женщин – 534 (77,7%). Возраст наблюдавшихся больных показал преобладание пациентов старшей возрастной группы: до 60 лет – 98 (14,3%), старше 61 года – 290 (42,2%), старше 71 года – 232 (33,8%) и старше 81 года – 67 пациентов (9,7%). Наличие сахарного диабета выявлено у 68 больных, что составило 9,9%. Кроме сахарного диабета, наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь (51,7%), ишемическая болезнь сердца (16,9 %), ожирение (9,4 %), хронический бронхит (4,9 %), хронический пиелонефрит (1,4%), и ряд других заболеваний. Из всех оперированных больных лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) выполнена 636 пациентам (92,6%), а открытая холецистэктомия (ОХЭ) – 51 пациенту (7,4%).

В зависимости от наличия сахарного диабета все пациенты были разделены на 2 группы: основная с сопутствующим сахарным диабетом 68 больных – 9,9% и контрольная – 619 (90,1%). Среди

больных основной группы легкая форма сахарного диабета была выявлена у 34 (50%) пациентов, средняя – у 26 (38,2%), тяжелая – у 8 (11,8%) человек. Этим пациентам обязательно проводилась консультация эндокринолога для уточнения типа сахарного диабета и определения плана мероприятий, направленных на компенсацию углеводного обмена. При поступлении в хирургический стационар больные сахарным диабетом переводились на лечение простыми формами инсулина, под постоянным контролем уровня гликемии. Применяли дробное введение простого инсулина 3-4 раза в сутки, а при необходимости переходили на введение малых доз по 6-8 ЕД через каждые 3-4 часа. В ходе предоперационной подготовки для компенсации обмена веществ и дезинтоксикации вводили внутривенно растворы электролитов, 4% раствор гидрокарбоната натрия, старались ликвидировать кетоацидоз и снизить уровень глюкозы крови до 13,9 ммоль/л. До и после операции для улучшения реологических свойств крови, тканевого кровотока в комплекс лечения добавлялись антикоагулянты, дезагреганты, антиоксиданты и другие сосудистые препараты.

Всем больным при поступлении в стационар выполнялось стандартное общеклиническое обследование. Помимо общего анализа крови и мочи, биохимического анализа, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости и фиброэзофагогастродуоденоскопия для исключения патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось в приемном отделении для оценки размера и состояния стенок желчного пузыря, его содержимого, наличия перивезикальных изменений в окружающих тканях, а также состояния вне- и внутрипеченочных желчных протоков.

Мы, как и другие авторы [7], выделяли 4 варианта изменений ультразвуковой картины в желчном пузыре и окружающих тканях.

1. Острый калькулезный холецистит без признаков деструкции. При этом варианте определяется небольшое увеличение размеров желчного пузыря (до 60-80 мм.), в просвете конкременты, толщина стенки составляет до 4 мм. Такие признаки выявлены были у 280 (40,8%) пациентов.

2. Острый калькулезный холецистит с признаками деструкции желчного пузыря. В случае этого варианта размеры желчного пузыря увеличиваются более 80 мм, толщина стенки превышает 4 мм., появляется ее «слоистость» и двойной контур. Изменений в окружающих тканях не наблюдается. В этой группе было 288 (41,9%) человек.

3. Острый деструктивный калькулезный холецистит с наличием воспалительных изменений в окружающих тканях (паравезикальный инфильтрат или абсцесс). Таких пациентов было 96 (13,9%).

4. Острый деструктивный калькулезный холецистит с распространенным перитонитом. При таком варианте на УЗИ определяется свободная жидкость в верхнем этаже или во всей брюшной полости. Такие изменения были выявлены у 23 (3,4%) больных.

Выбор метода хирургического пособия, прогноз течения заболевания мы определяли по разным показателям: клинической картине, колебаниям температуры тела, результатам клинических и биохимических анализов, но самым главным здесь был – вариант ультразвуковой картины желчного пузыря.

### Результаты и обсуждение

ЛХЭ в основной группе с острым калькулезным холециститом и сопутствующим сахарным диабетом выполнена 62 (91,2%) пациентам, а в контрольной, без диабета – 574 (92,7%). ОХЭ выполнена в основной группе 6 больным, что составило 8,8%, а в контрольной – 45 (7,3%). Все пациенты основной и контрольной группы, в зависимости от вида оперативного лечения и срочности выполнения, условно были разделены на 3 подгруппы (табл. 1).

Подгруппа № 1 – экстренные операции (в течение первых 12 часов). Хирургическое пособие в основной группе выполнены 6 (8,8%) пациентам, из них 2 (2,9%) – лапароскопически, а 4 (5,9%) – лапаротомным доступом. В контрольной группе выполнено 36 (5,8%) операций, из них 8 (1,3%) – по малоинвазивной технологии, а 28 (4,5%) – открытым способом.

Подгруппа № 2 – срочные операции (при неэффективности консервативной терапии в течение 12-24 ч от момента поступления). В основной груп-

Таблица 1 / Table 1

### Распределение больных по срокам и видам оперативного лечения

The distribution of patients according to the timing and types of surgical treatment

Группы	ЛХЭ (n=636)			ОХЭ (n=51)		
	экстренные	срочные операции	плановые операции	экстренные	срочные операции	плановые операции
Основная	2 (2,9%)	18 (26,6%)	42 (61,8%)	4 (5,9%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Контрольная	8 (1,3%)	197 (31,8%)	369 (59,6%)	28 (4,5%)	10 (1,6%)	7 (1,2%)

### Морфологические изменения в желчном пузыре в основной группе

#### Morphological changes in the gallbladder in the main group

Форма острого холецистита	экстренные операции (n=6)		срочные операции (n=19)		плановые операции (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральный	2	33,3	1	5,3	0	0
Флегмонозный	2	33,3	15	79	29	67,4
Гангренозный	1	16,7	2	10,4	11	25,6
Перфоративный	1	16,7	1	5,3	3	7

пе срочные операции выполнены 19 (28%) больным, при этом 18 (26,6%) – лапароскопически и 1 (1,4%) – открытым способом. В контрольной группе выполнено 207 (33,4%) операций, из них 197 (31,8%) по методике ЛХЭ, а 10 (1,6%) лапаротомным доступом.

Подгруппа № 3 – плановые операции (выполнялись после стихания воспалительных явлений и частичным купированием приступа в последующие 2-3 сут. от поступления больного в стационар). Плановые операции в основной группе выполнены 43 (63,2%) пациентам, из них 42 (61,8%) – лапароскопически, а 1 (1,4%) – через лапаротомию. В контрольной группе выполнено 376 (60,8%) операций, из них 369 (59,6%) – по малоинвазивной технологии, а 7 (1,2%) – открытым способом.

Приведенные данные говорят о том, что фактически мы придерживались одной – «активно-выжидательной» тактики в основной и контрольной группах больных при ведении пациентов с острым деструктивным холециститом.

Для изучения влияния сахарного диабета на характер деструктивных изменений в стенке желчного пузыря, мы провели анализ данных патоморфологического исследования операционного материала в основной (табл. 2) и контрольной группах (табл. 3).

Анализируя приведенные данные, можно сказать, что у больных, страдающих сахарным диабетом гангренозный и перфоративный холецистит встречается в 27,9 % случаев, а у пациентов без диабета в – 4,5% ( $p < 0,05$ ), что достоверно меньше в 6,2 раза. Это объясняется патогенетическими особенностями течения острого калькулезного холецистита при сопутствующем сахар-

ном диабете. При этом обращает на себя внимание зависимость в основной группе степени деструктивных изменений в стенке желчного пузыря от сроков оперативного лечения. У пациентов, оперированных в первые сутки количество гангренозных и перфоративных форм составляет 7,3%, а позже 24 часов – 20.5% ( $p < 0,05$ ), то есть, чем позже выполнена операция, тем чаще встречаются выраженные деструктивные формы острого калькулезного холецистита при сопутствующем сахарном диабете. По данным литературы, между нарушением микроциркуляции и развитием деструктивных изменений в желчном пузыре существует прямая патогенетическая связь [3, 8]. Поэтому у больных сахарным диабетом на фоне микроангиопатии происходит более быстрое прогрессирование деструктивных изменений в стенке желчного пузыря при остром холецистите, чем у пациентов без диабета.

Для улучшения микроциркуляции крови у таких больных в пред- и послеоперационном периоде мы рекомендуем применять «Реамберин», который производит ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан» (Российская Федерация). Препарат представляет собой раствор для инфузий, основным действующим веществом которого является соль янтарной кислоты – сукцинат натрия. По данным литературы, сукцинат натрия является активным внутриклеточным энергизатором, усиливает кровоток, снижает свертываемость крови и предупреждает тромбообразование, уменьшает сосудистое сопротивление. Он повышает утилизацию кислорода тканями, корректирует метаболический ацидоз, улучшает микроциркуляцию,

### Морфологические изменения в желчном пузыре в контрольной группе

#### Morphological changes in the gallbladder in the control group

Форма острого холецистита	экстренные операции (n=36)		срочные операции (n=197)		плановые операции (n=369)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральный	8	22,2	46	23,4	78	21,1
Флегмонозный	23	63,8	142	72,1	277	75,1
Гангренозный	3	8,4	5	2,5	9	2,4
Перфоративный	2	5,6	4	2,0	5	1,4



тканевой обмен, повышает устойчивость тканей к гипоксии и повреждающим воздействиям [9]. Приведенные нами данные позволяют предположить эффективность препаратов сукцината натрия в частности «Реамберина» для лечения нарушений микроциркуляции при остром холецистите на фоне сопутствующего сахарного диабета.

Для сравнения результатов хирургического лечения больных основной и контрольной групп нами был проведен анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в разное время с момента госпитализации. Больше всего осложнений (инфильтраты, абсцессы, нагноения ран) в основной группе было среди оперированных в экстренном порядке – 16,6% и после 24 часов с момента поступления в стационар – 9,3%. Напротив, количество осложнений среди больных, оперированных в срок от 12 до 24 часов в основной группе составило – 5,2% ( $p < 0,05$ ). Подобная тенденция наблюдалась и в контрольной группе. Наибольшее количество осложнений наблюдалось среди пациентов, оперированных до 12 и после 24 часов от момента поступления в стационар, что составило 2,8% и 2,1% соответственно, а осложнения у больных, оперированных в срок от 12 до 24 часов наблюдались в 0,9% случаев ( $p < 0,05$ ). Полученные данные показывают, что меньше всего послеоперационных осложнений встречается в обеих группах у пациентов, оперированных в срок от 12 до 24 часов, однако в основной группе частота развития осложнений выше в 4-5 раз.

Кроме того, был проведен анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных открытым способом и по методике ЛХЭ в основной и контрольной группе. Количество осложнений среди оперированных по методике ЛХЭ в основной группе составило 6,5%, а в контрольной 0,8% ( $p > 0,05$ ). Количество осложнений в основной группе среди оперированных открытым методом было 33,3%, а в контрольной – 13,3% ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты показывают, что у пациентов с острым калькулезным холециститом и сопутствующим сахарным диабетом, оперированных открытым способом с высокой достоверностью послеоперационные осложнения наблюдались в 33,3% случаев, а по методике ЛХЭ – 6,5%, что меньше в 5 раз.

После операции во II хирургическом отделении БСМП за время наблюдения всего умерло 15 пациентов, что составило 2,2%. При этом летальность после ОХЭ составила – 1,8% (12 чел.) и после ЛХЭ (3 чел.) – 0,4% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что все трое умерших пациентов старше 75 лет, и смерть наступила в двух случаях от инфаркта миокарда и в одном случае – от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

### Заключение

Таким образом, по данным патоморфологического исследования, у больных с острым

калькулезным холециститом и при сопутствующем сахарном диабете гангренозно-перфоративные формы достоверно встречаются в 6,2 раза чаще, чем у пациентов без диабета. При этом у лиц оперированных позже 24 часов количество выраженных деструктивных изменений возрастает до 20,5%. Частота воспалительных и гнойных изменений со стороны операционной раны была наименьшей у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, оперированных в срок от 12 до 24 часов. Исходя из приведенных данных, у больных с острым холециститом и сопутствующим сахарным диабетом оперативное лечение следует выполнять на первые сутки, после предоперационной подготовки в течение первых 12 часов, направленной на компенсацию сахарного диабета и улучшение микроциркуляции. В пред- и послеоперационном периодах для улучшения микроциркуляции целесообразно использовать «Реамберин». При выборе метода оперативного лечения у пациентов с острым калькулезным холециститом и сопутствующим сахарным диабетом предпочтение следует отдавать лапароскопической холецистэктомии, которая снижает частоту развития послеоперационных осложнений в 5 раз, а летальность в 4,5 раза.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; 6: 17-21. [Grigorieva I.N. The main risk factors for gallstone disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2007; 6: 17-21. (In Russ., English abstract).]
2. Ермолов А.С., Гуляев А.А. Острый холецистит: современные методы лечения. *Лечащий врач*. 2005; 2: 16-18. [Yermolov A.S., Gulyaev A.A. Acute cholecystitis: modern methods of treatment. *Attending physician*. 2005; 2: 16-18. (In Russ., English abstract).]
3. Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей*. М.: Миа; 2011. 880 с. [Ilchenko A.A. *Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnyh putej*. М.: Mia; 2011. 880 p. (In Russ.).]
4. Савельев В.С., Петухов В.А. *Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения*. М.: Боргес, 2010. 258 с. [Savelyev V.S., Petukhov V.A. *Zhelchnokamennaya bolezni' i sindrom narushennogo pishchevareniya*. М.: Borges, 2010. 258 p. (In Russ.).]
5. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. *Руководство по хирургии желчных путей*. М.: Видар-М; 2009. 568 с. [Galperin E.I., Vetshev P.S. *Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej*. М.: Vidar-M; 2009. 568 p. (In Russ.).]
6. Ковалев А.И., Цуканов Ю.Т. *Школа неотложной хирургической практики*. М.: Бино; 2014. 743 с. [Kovalev A.I., Tsukanov Y.T. *Shkola neotlozhnoj hirurgicheskoy praktiki*. М.: Binom; 2014. 743 p. (In Russ.).]
7. Шулутко А.М., Агаджанов В.Г. *Современные принципы хирургического лечения желчнокаменной болезни*. В кн.: Савельев В.С., редактор. *80 лекций по хирургии*. М.: Литтера; 2008. 382-387. [Shulutko A.M., Agadzhanov V.G. *Sovremennye*

*principy hirurgicheskogo lecheniya zhelch-nokatennoj bolezni. V kn.: Savelyev V.S., redactor. 80 lekcij po hirurgii. M: Litera; 2008. 382-387. (In Russ.)].*

8. Bedirli A., Sozuer E., Yuksel O., Yilmaz Z. Laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gallstones in diabetic patients. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2001; 11: 281-284.

9. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. *Реамберин в клинической практике.* СПб.: Полисан; 2007. 48 с. [Romantsov M.G., Kovalenko A.L. *Reamberin v klinicheskoy praktike.* SPb.: Polisan; 2007. 48 p. (In Russ.)].

*Поступила / Received 21.09.2018  
Принята в печать / Accepted 13.11.2018*

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Зорик Владимир Владимирович; тел.: 8 (918) 464-78-57; e-mail: [vvzdoktor@mail.ru](mailto:vvzdoktor@mail.ru);  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

**Corresponding author:** Vladimir V. Zorik; tel.: 8 (918) 464-78-57; e-mail: [vvzdoktor@mail.ru](mailto:vvzdoktor@mail.ru);  
4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.