

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОФОРА В АСПЕКТЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ

Мамчур В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии

Дронов С.Н., к.м.н., доцент кафедры фармакологии

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Структура инфекционной патологии человека в последние десятилетия претерпела существенную эволюцию, обусловленную изменением роли и удельного веса большой группы возбудителей инфекционных заболеваний, и сейчас в ней преобладают микст-инфекции и инфекции, вызванные условно патогенной микрофлорой [1, 2].

Согласно современным представлениям, микст-инфекции (смешанные, ассоциированные инфекции) – это патологический процесс, развивающийся в организме при одновременном сочетанном воздействии двух и более возбудителей, часто разной природы. К ним относятся инфекционные заболевания органов мочеполовой сферы, в том числе передающиеся половым путем, желудочно-кишечного тракта, печени, желчевыводящих путей, полости рта. Они считаются «нормой» при иммунодефицитных состояниях, нейтропениях, часто осложняют хирургические вмешательства, особенно в абдоминальной хирургии.

Смешанные инфекции могут быть результатом таких ассоциаций, как бактерии-бактерии, бактерии-вирусы, вирусы-вирусы, паразитарно-паразитарные, паразитарно-бактериальные, паразитарно-вирусные [3]. Клинические проявления могут быть нетипичны, а течение заболевания зависит от вида возбудителей-ассоциантов, их биологических свойств, взаимоотношений друг с другом и с организмом хозяина [4, 5]. Смешанные инфекции, в сравнении с моноинфекциями, представляют большую опасность, так как имеет место наложение и особая реакция отдельных звеньев патогенеза, а при вирусно-бактериальных ассоциациях для иммунной системы создается

парадоксальная ситуация включения двух оппозиционных форм иммунного ответа [6].

Наибольший удельный вес среди смешанных инфекций приходится на инфекционные заболевания органов мочеполовой сферы. Воспалительно-инфекционные заболевания уrogenитального тракта являются актуальной социально-медицинской проблемой в связи с риском развития осложнений, влияющих на репродуктивную функцию. Микст-инфекция мочеполовой сферы представляет собой сложное взаимодействие нескольких патогенных микроорганизмов с возможным вовлечением сапрофитной аутофлоры. Наличие микробных ассоциаций способствует лучшей адаптации микроорганизмов к паразитированию, усиливает патогенные свойства каждого из сочленов ассоциации и приводит к большей сопротивляемости внешним воздействиям [7]. Более чем у 50% больных выявляются ассоциации хламидий: в 49,3% случаев – с гонококками, в 38% – с микоплазмами, в 32% – с трихомонадами, в 25,2% – с вирусом герпеса. Трихомониаз также зачастую протекает в сочетании с микоплазменной инфекцией (47,3% случаев), гонококковой (29,1% случаев), гарднереллезной (31,4% случаев), уреаплазмозной (20,9% случаев). Только у 11% больных трихомониаз встречается как моноинфекция. Одновременно три различные уrogenитальные инфекции протекают у 10,6% пациентов, 4 – 5 инфекций – у 5,6% больных. Сложность видовых взаимоотношений между микроорганизмами-ассоциантами при микст-инфекциях объясняет вариабельность клинических проявлений заболевания от острейшего воспалительного процесса до стертых и атипичных форм, а также бессимптомного носительства. Считается, что при взаимодействии микробы-ассоцианты изменяют свои свойства, подвергаясь влиянию выделяемых ими токсических веществ или метаболитов жизнедеятельности. Это вызывает определенные сложности как при диагностике инфекционных поражений уrogenитального тракта (непатогномоничная симптоматика), так и при выборе рациональной противомикробной и противопаразитарной терапии [8].

Терапия смешанных инфекций в подавляющем большинстве продолжает оставаться эмпирической (рекомендованной Центром по контролю над заболеваемостью CDC, США), и основывается на так называемом критерии «необходимости и достаточности» в отношении выбора комбинаций антимикробных лекарственных препаратов [9]. Для перечисленных выше инфекционных заболеваний этим критериям отвечает препарат «ОФОР» – фиксированная комбинация 200 мг офлоксацина и 500 мг орнидазола, в чем нетрудно убедиться, обратившись к профилю антимикробной активности каждого из них:

Активность современных антибактериальных препаратов в отношении возбудителей инфекционных заболеваний урогенитального тракта

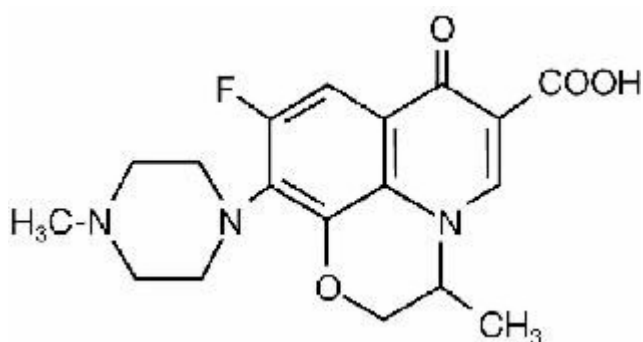
(по Тихомиров А. Л. и соавт., 2003) [10]

	Гонококк	Хламидии	Кишечная палочка	Микоплазма (уреаплазма)	Анаэробы	Трихомонада
ОФЛОКСАЦИН	+	+	+	+	±	-
Другие фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин)	+	-	+	+	±	-
Доксициклин	+	+	+	±	±	-
Макролиды	+	+	-	+	-	-
Гентамицин	±	-	+	-	±	-
Цефтриаксон	+	-	+	-	±	-
Ампициллин	±	±	±	-	-	±
Метронидазол	-	-	-	-	+	±
ОРНИДАЗОЛ	-	-	-	-	+	+

По мнению А.Л. Тихомирова и соавт. (2003), комбинация офлоксацина с орнидазолом наиболее полно охватывает спектр возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой сферы [10]. При этом ингредиенты комбинации обладают схожими фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками: выраженной бактерицидной активностью к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам, включая штаммы, резистентные к другим антимикробным препаратам, и штаммы атипичных внутриклеточных возбудителей; способностью легко

проникать в органы-мишени и обеспечивать высокий уровень концентрации в тканях и органах; высокой биодоступностью при пероральном применении [9, 11, 12].

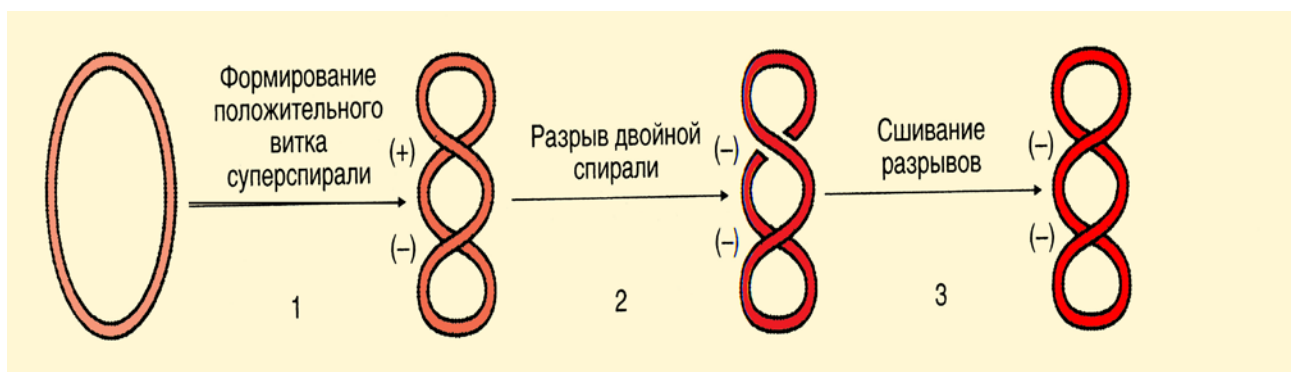
Офлоксацин – представитель фторхинолонов I поколения. Этот класс лекарственных средств внесен в действующие рекомендации по лечению урогенитальных инфекций (дополнение к приказу МЗ Украины № 312 от 08.05.2009 г. «Протоколы оказания медицинской помощи по специальности «Дерматовенерология») [13]. Препарат широко применяется в мировой клинической практике с высокой терапевтической эффективностью с 1985 года. По химической структуре он является пиперазинилзамещенным фторхинолоном с дополнительно «встроенным» метилзамещенным оксазиновым ядром:



Офлоксацин характеризуется стабильностью молекулы, практически не метаболизируется в организме и обеспечивает высокий уровень концентрации в тканях и органах. Механизм действия офлоксацина связан с ингибированием ДНК-гиразы, приводящем к блокированию репликации ДНК и синтеза белка микроорганизма, обеспечивая быстрое бактерицидное действие. Кроме того, у грамположительных бактерий блокируется еще одна «мишень» – топоизомераза-4, тогда как ДНК-гираза инактивируется преимущественно у грамотрицательных бактерий. ДНК-гираза и топоизомераза-4 относятся ко 2-му типу топоизомераз, причем ДНК-гираза состоит из двух субъединиц: Gyr A и Gyr B, которые кодируются *gyr A* и *gyr B* генами. Субъединица Gyr A обуславливает соединение и разъединение цепей ДНК, а Gyr B поддерживает активность АТФ-азы бактериальной клетки [14]. Основные стадии

бактерицидного действия офлоксацина можно представить в следующей последовательности [15]:

- проникновение в клетку через внешнюю мембрану;
- ингибирование фермента ДНК-гиразы, формирование комплекса препарата с комплексом ДНК + ДНК-гираза (субъединица Gyr A). Возможно ингибирование фермента топоизомеразы IV типа (фермент менее чувствителен, чем ДНК-гираза);
- нарушение биосинтеза ДНК;
- индукция белка SOS-ответа, нарушение процесса деления клетки;
- глубокие структурные изменения в клеточной стенке, цитоплазме и нуклеоиде;
- гибель клетки (бактерицидный эффект):



Основные стадии бактерицидного действия офлоксацина

(по Кухарь О.П. и соавт., 2006) [16]

Спектр действия офлоксацина охватывает аэробные грамотрицательные (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Vibrio spp.*, *Citrobacter spp.*, *Campylobacter spp.*, *Ps.cepacia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N.Meningitides*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis*) и аэробные грампозитивные бактерии (стафилококки, в т.ч. продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу, *Streptococcus spp.*, особенно бета-гемолитические), а также (умеренно чувствительные) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Legionella spp.*, *Serratia spp.*, *Bacteriodes spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Brucella spp.*, *M.tuberculosis*. Противомикробная активность офлоксацина в большей степени выражена

в отношении грамотрицательных бактерий и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм, уреаплазм) и в меньшей – в отношении стрептококков и синегнойной палочки [9].

Проявляя высокую антимикробную активность в отношении хламидий и микоплазм, офлоксацин обеспечивает значительные концентрации в пораженных тканях и, что особенно важно, внутри полинуклеаров [14, 17]. В ряде исследований была продемонстрирована способность данного препарата увеличивать продукцию ИЛ-2 при фитогемагглютинин-индуцированной трансформации лимфоцитов периферической крови человека, что свидетельствует о его модулирующем воздействии на субпопуляцию Т-лимфоцитов [18]. Кроме этого, было показано, что офлоксацин подавляет синтез фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1, что подтверждает его противовоспалительную активность [19].

Следовательно, несомненными достоинствами офлоксацина как компонента ОФОРа являются: широкий спектр антимикробного действия; наиболее высокая активность среди фторхинолонов в отношении хламидий и микоплазм; высокая биодоступность при приёме внутрь (95%); создание высоких концентраций в тканях и клетках, превышающих сывороточные [14, 17]. К тому же, большинство исследователей отмечают хорошую переносимость офлоксацина:

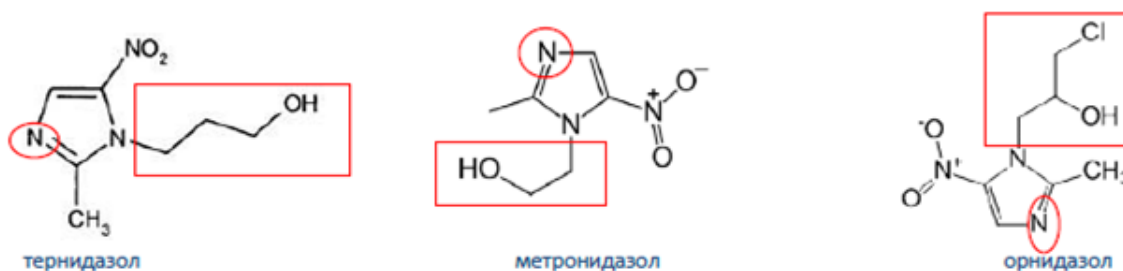
Профиль безопасности офлоксацина

(по Падейской Е.Н. и соавт., 1996) [20]

Со стороны ЖКТ	флероксацин > пефлоксацин > спарфлоксацин > цiproфлоксацин > офлоксацин
Со стороны ЦНС	флероксацин > норфлоксацин > цiproфлоксацин > пефлоксацин > офлоксацин
Со стороны кожи	лomeфлоксацин > пефлоксацин > цiproфлоксацин > офлоксацин > норфлоксацин

Использование 5-нитроимидазолов для лечения инфекций урогенитального тракта имеет давнюю и хорошо документированную историю, а также оправдано наиболее подходящим профилем данной группы противомикробных средств для специфических условий их протекания [21]. В частности, до сих пор широко используемый на практике метронидазол стал родоначальником этой группы антимикробных препаратов еще в 1960 году. Особо ценным его свойством является активность одновременно в отношении микробов, грибов и простейших. И хотя синтез новых 5-нитроимидазолов к 1962 году обусловил их разделение на специфические препараты антимикробного (тинидазол, орнидазол, секнидазол), противогрибкового (клотримазол, кетоконазол, итраконазол, флюконазол) и противопаразитарного действия (тиабендазол, мебендазол, альбендазол), новые препараты в той или иной мере сохранили в себе все эффекты метронидазола [21, 22].

Терапевтический эффект 5-нитроимидазолов опосредуется биохимическим восстановлением 5-нитрогруппы (на рис. в красном кольце) внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших:



Основные стадии антимикробного действия 5-нитроимидазолов можно представить в следующей последовательности [14]:

- проникновение в микробную клетку;
- восстановление нитрогруппы под действием ферментных систем бактерий;
- антимикробное действие восстановленных продуктов;

- выведения из клетки образовавшихся внутриклеточно продуктов трансформации.

Восстановление нитроимидазолов в микробной клетке осуществляется под действием нитроредуктаз бактерий, катализирующих процесс взаимодействия в клетке белков групп ферридоксина с нитросоединениями. Процесс внутриклеточной трансформации нитроимидазолов сопровождается и образованием свободных радикалов, повреждающих ДНК (в аэробных условиях наблюдают снижение образования свободных радикалов). Продукты восстановления нитроимидазолов ингибируют синтез ДНК-микробных клеток, образуют комплексы с ДНК, вызывая ее разрушение и нарушают процесс репликации и транскрипции ДНК. Кроме того, продукты внутриклеточной трансформации нитроимидазолов обладают прямым цитотоксическим действием и нарушают процессы клеточного дыхания [22].

Отличительной особенностью входящего в состав ОФОРа орнидазола в ряду 5-нитроимидазолов является то, что он оказался препаратом с улучшенными фармакокинетическими свойствами. В частности, орнидазолу присущ более длительный период полувыведения и более низкий процент связываемости с плазменными белками:

Основные фармакокинетические характеристики метронидазола и орнидазола (no Bratzler D.W. et al., 2004) [23]

Показатель	Метронидазол	Орнидазол
Период полувыведения, часы	6-8	12-14
Связываемость с белками плазмы крови, %	20	13

Биодоступность орнидазола при пероральном применении составляет 80%–100%. Кроме этого, данный препарат способен обеспечивать в крови и органе-мишени устойчивые высокие концентрации, благодаря более медленному, в сравнении с метронидазолом, выведению из организма (периоды полувыведения 12,4 и 8,4 часов соответственно) [23, 24]. В отличие от других производных нитроимидазола, орнидазол не ингибирует

альдегиддегидрогеназу и совместим с алкоголем. По данным исследования, проведенного Inceboz T. и соавт., было показано, что орнидазол оказался более эффективным, чем метронидазол, в отношении трофозоитов *Trichomonas vaginalis* по показателям минимальных ингибирующей и летальной концентраций. Авторы продемонстрировали, что при одинаковой концентрации препаратов (50 мкг/мл) существенно большая доля трофозоитов утрачивает подвижность или погибает после применения орнидазола [25].

Таким образом, можно предполагать, что представленный на отечественном рынке комбинированный препарат ОФОР занимает надлежащее место в арсенале эффективных лекарственных средств для терапии микст-урогенитальных инфекций. При этом область клинического применения ОФОРа не ограничивается смешанными инфекциями органов мочеполовой системы [26, 27, 28]. Препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость в терапии пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза в гинекологии [29], комплексном лечении демодекоза и угревой болезни в дерматологии [30], может быть рекомендован для лечения микст-инфекций органов брюшной полости и желчевыводящих путей, дыхательной системы, профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [31].

С учетом режима дозирования и минимально ингибирующих концентраций действующих веществ ОФОРа, оптимальный терапевтический курс смешанного протозойно-бактериального процесса препаратом должен составлять 7-10 суток [31, 32]. При этом расчет затрат в процессе фармакоэкономической оценки применения ОФОРа согласно показаниям подтверждают преимущество, «удобство» данного комбинированного средства по сравнению с монотерапией препаратами офлоксацина и орнидазола.

Таким образом, ОФОР:

- обладает высоким профилем безопасности, который обусловлен особенностями фармакокинетики и фармакодинамики

составляющих данный комбинированный препарат действующих лекарственных средств;

- имеет высокую эффективность при лечении микст-инфекций урогенитального тракта, органов брюшной полости и желчевыводящих путей;
- оказывает сочетанное антимикробное и антипротозойное действие, практически не нарушая качественного состава нормобиоты мочеполовой системы и кишечника в целом;
- обладает высокой биодоступностью и достаточно продолжительным периодом полувыведения;
- способствует созданию высоких и стабильных концентраций в тканях, превышающих сывороточные;
- обладает высоким комплаенсом (является удобной комбинацией для «добровольного следования пациентом предписанному ему режиму лечения»);
- является фармакоэкономически доступным для оптимального десятидневного курсового применения.

Для обеспечения клинической эффективности и предотвращения развития рецидивов необходимо индивидуально подбирать дозу препарата в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. Короткий курс терапии и хорошая переносимость ОФОРа позволяют назначать его как один, так и несколько раз в течение года, что особенно важно при лечении хронических процессов, когда до назначения этого препарата пациенты уже получали антибиотики группы аминогликозидов или защищенные аминопенициллины. Удобство применения (1-2 таблетки в сутки) и доступность делают ОФОР препаратом выбора в терапии инфекций, передающихся половым путем, воспалительно-инфекционных заболеваний малого таза и мочеполовой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности течения менингоэнцефалита у ребенка со смешанной бактериальной инфекцией / Н.В. Скрипченко, Е.М. Мазаева, М.К. Бехтерева, М.В. Иванова // Журн. инфектологии – 2013. – Т. 5, №1. – С. 103 – 107.
2. Sindic C.J. Clinical relevance of polymerase chain reaction (PCR) assays and antigen driven immunoblots for the diagnosis of neurological infectious diseases / C.J. Sindic, M.P. Van Antwerpen, S. Goffette // Brain Res. Bull. – 2003. – Vol. 61, № 3. – P. 299–308.
3. Тихомирова О.В. Острые кишечные инфекции смешанной этиологии: особенности течения и терапии / О.В. Тихомирова // Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы. Материалы конференции НПК. – 2005. – С. 122.
4. Попова О.В. Клинико-иммунологическая характеристика иерсиниозной инфекции / О.В. Попова, И.В. Шепелева, И.В. Шестакова // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 51 – 55.
5. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционных болезней у детей / В.В. Иванова // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 6 – 11.
6. Юрусова Е.Н. Клинико-патогенетическая характеристика сочетанных иерсиниозных инфекций у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.Н. Юрусова. – Владивосток, 2009. – 154 с.
7. Летяева О.И. Оптимизация подходов к терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: Тезисы XXXII научно-практической конференции «Рахмановские чтения» // Дерматология в России. – 2015. – Т. 4, вып. S1. – С. 35.
8. Маковецкая М. Рациональная терапия урогенитальных микст-инфекций: в фокусе комбинация ципрофлоксацин/орнидазол / М.Маковецкая // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2013. – № 19. – С.57.
9. Время фиксированных комбинаций лекарственных препаратов: офлоксацин + орнидазол. – Medicus Amicus. – 2006. [Электронный ресурс]: Режим доступа – www.medicusamicus.com.

10. Тихомиров А.Л. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой сферы / А.Л. Тихомиров, В.Н. Юдаев, Д.М. Лубнин // Медицинская панорама. – 2003. – №9. – С. 40 – 44.
11. Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics M 1. methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. – WHO. – 2003. – 50 p.
12. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – Київ: Мед. література, 2003. – 264 с.
13. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. [Електронний ресурс]: Режим доступу – www.document.ua
14. Попов С.В. Комбинированная антимикробная терапия урогенитальных инфекций у мужчин/ С.В. Попов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – №2. – С. 116 – 120.
15. Профилактика послеабортных инфекционно-воспалительных осложнений/ М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, О.Л. Черняк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – №4 (90). – С. 37 – 42.
16. Кухарь О.П. Современные антимикробные препараты / О.П. Кухарь, Д.В. Мамчур, В.И. Мамчур. – Днепропетровск, 2006. – 74 с.
17. Яковлев В.П. Место офлоксацина в амбулаторной практике: опыт 15-летнего применения/ В.П. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 154 – 156.
18. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет /под ред. Н.Д. Ющука, И.П. Балмасовой, В.Н. Царёва. – М.: Практическая медицина, 2012. – С. 208 – 221.
19. Dalhoff A. Immunomodulatory effects of quinolones/ A. Dalhoff, I. Shalit // Lancet Infect Dis. – 2003. – Vol. 3, № 7. – P. 359 – 371.
20. Падейская Е.Н. Офлоксацин (Таривид). Антибактериальный препарат из группы фторхинолонов/ Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев. – М., 1996. – 116 с.

21. Коган Б.Г. Нитроимидазолы вчера и сегодня: 50 лет в борьбе с трихомонозом/ Б.Г. Коган, Ю.Г. Бондаренко// Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – №5 (34). – С. 13 – 19.
22. Падейская Е.Н. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций/ Е.Н. Падейская // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 32 – 40.
23. Bratzler D.W. Antimicrobial prophylaxis for surgery an advisory statement from national surgical infection prevention project/ D.W. Bratzler, P.M. Houck // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 1706 – 1715.
24. Хрянин А.А. Проблема выбора в лечении трихомонадной инфекции: метронидазол или орнидазол? / А.А. Хрянин // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 4. – С. 51 – 53.
25. Inceboz T. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites/ T. Inceboz, U. Inceboz, S. Ozturk // J. Chemother. – 2004. – Vol. 16, № 5. – P.459 – 462.
26. Горпинченко И.И. Исследование клинической эффективности и безопасности препарата ОФОР в лечении микст-инфекции мочеполовой системы у мужчин/ И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, Н.С. Стрижак // Здоровье мужчины. – 2009. – № 3 (30). – С. 32 – 38.
27. Потапов В.А. Безопасность и эффективность комбинированного препарата ОФОР (офлоксацин+орнидазол) в терапии бактериального вагиноза/ В.А. Потапов, В.И. Чуйко, Т.Р. Стрельцова. – 2010. [Электронный ресурс]: Режим доступа – www.organosyn.com.ua.
28. Вдовиченко Ю.П. Бактериальный вагиноз - современные подходы к лечению и профилактике рецидивов/ Ю.П. Вдовиченко, М.В. Хименко, С.И. Соболева. – 2009. [Электронный ресурс]: Режим доступа – www.organosyn.com.ua.
29. Ефективність використання комбінованого препарату ОФОР у комплексній терапії гострого сальпінгоофориту/ А.Я. Сенчук, І.О. Доскоч, Л.М. Дмитриченко, С.В. Іваненко// Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 123 – 128.

30. Шупенько Е.Н. Опыт применения комбинированного препарата ОФОР в комплексном лечении демодекоза и угревой болезни/ Е.Н. Шупенько, Е.Н. Шупенько Н.М. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 2. – С. 41 – 46.
31. ОФОР. Инструкция для медицинского применения препарата. [Электронный ресурс]: Режим доступа – www.medguru.ua.
32. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Страчунский Л.С., Белоусов Ю. Б., Козлов С.Н. – М: Боргес, 2002. – 384 с.