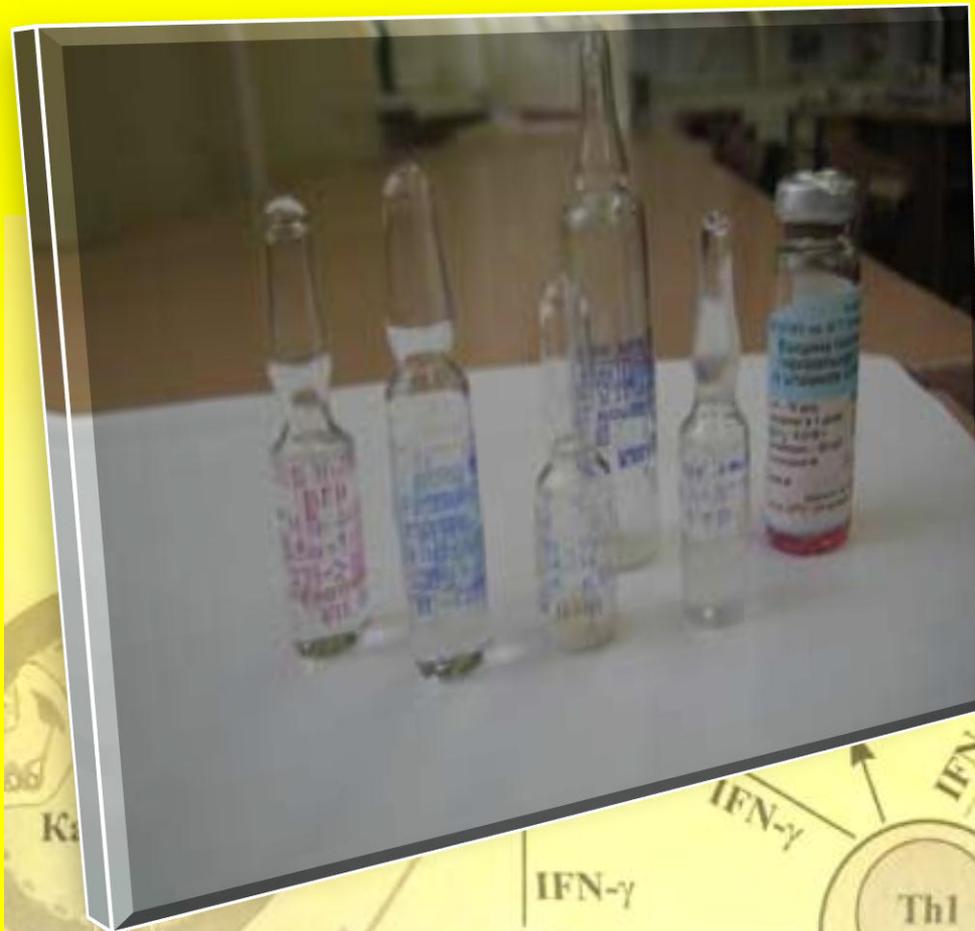


Иммунология-6

Иммунопрофилактика, иммунотерапия



Иммунотерапия – метод лечения, при котором

осуществляется воздействие на иммунную систему:

- подавление иммунного ответа (иммуносупрессия),
- стимуляция ответа (иммуностимуляция),
восстановление иммунодефицитов
(иммунокоррекция).

В прикладном, более узком смысле иммунотерапия использует специфические методы **серотерапии** (применение иммунных сывороток, иммуноглобулинов), **вакцинотерапии** (лечебные вакцины), **иммунокоррекции** (десенсибилизация и др.).

Иммунопрофилактика – способ

предупреждения инфекционных заболеваний путем создания искусственного специфического иммунитета.

Выделяют

- **вакцинопрофилактику** (создание активного иммунитета за счет вакцин, антигенов) и
- **серопрфилактику** (пассивный иммунитет за счет введения в организм специфических антител – иммуноглобулинов)



Назначение иммунопрофилактики и иммунотерапии:

- а) сформировать, создать специфический иммунитет или активизировать деятельность иммунной системы;
- б) подавить активность отдельных звеньев иммунной системы;
- в) нормализовать работу иммунной системы, если имеются отклонения ее функции в ту или иную сторону.

ИММУНОТЕРАПИЯ

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ

**Вакцинами и
сыворотками**

**Формирование
иммунитета**

**Устранение последствий
инфицирования**

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ

**Иммунозамести-
тельная**

**Иммунотропными
препаратами**

**Иммуноде-
прессанты**

**Иммуномо-
дуляторы**

**Иммуностимуля-
торы**

**Восстановление нормального
функционирования дефектной
иммунной системы**

5 групп иммунобиологических препаратов (А. А. Воробьев):

- **1** – ИБП, получаемые из живых или убитых микробов (бактерий, вирусов, грибов) или микробных продуктов и используемые для специфической профилактики или терапии. Это живые и инактивированные корпускулярные вакцины, субклеточные вакцины из микробных продуктов, анатоксины, бактериофаги, пробиотики;
- **2** – ИБП на основе специфических антител. К ним относятся иммуноглобулины, иммунные сыворотки, иммунотоксины, антитела-ферменты (*абзимы*), рецепторные антитела, мини-антитела;
- **3** – иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, иммунодефицитов. Сюда относятся экзогенные иммуномодуляторы (адъюванты, некоторые антибиотики, антиметаболиты, гормоны) и эндогенные иммуномодуляторы (*интерлейкины*, *интерфероны*, пептиды тимуса, миелопептиды и др.);

5 групп иммунобиологических препаратов (А. А. Воробьев):

- **4** – адаптогены – сложные химические вещества растительного, животного или иного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности, в том числе действием на иммунную систему. К ним относятся, например, экстракты женьшеня, элеутерококка и других растений, тканевые лизаты, различные биологически активные пищевые добавки (липиды, полисахариды, витамины, микроэлементы и другие микронутриенты);
- **5** – диагностические препараты и системы для специфической и неспецифической диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, с помощью которых можно обнаруживать антигены, антитела, ферменты, продукты метаболизма, биологически активные пептиды, чужеродные клетки и т. д.



• **Вакцины** – препараты, которые получены из микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности, а также аналоги, полученные синтетическими или генно-инженерными путями, которые используют для создания активного специфического приобретенного иммунитета против определенных видов микроорганизмов или **выделяемых ими токсинов.**

д.м.н. Геран Татьяна Викторовна

Классификация вакцин

I. По происхождению

- 1) из живых (живые вакцины) или убитых (инактивированные вакцины) микроорганизмов;
- 2) вакцины из отдельных фракций микробной клетки: компонентные или субъединичные вакцины (раньше – химические);
- 3) анатоксины
- 4) генно-инженерные вакцины
- 5) антиидиотипические вакцины.

Классификация вакцин

II. По количественному и качественному составу:

- 1) **моно-, ди-, три вакцины** – из одного, двух, трех и более компонентов одинакового происхождения (например, вирусов);
- 2) **ассоциированные** вакцины – из препаратов разного происхождения (например, инактивированных вакцин и анатоксинов);
- 3) **аутовакцины** – из собственных возбудителей для стимуляции иммунитета и лечения (гоновак – при гонорее, стафилококковая вакцина – при хронических воспалениях).

Живые вакцины получены при использовании двух основных принципов, которые предложены основателями учения о вакцинации Э. Дженнером и Л. Пастером.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

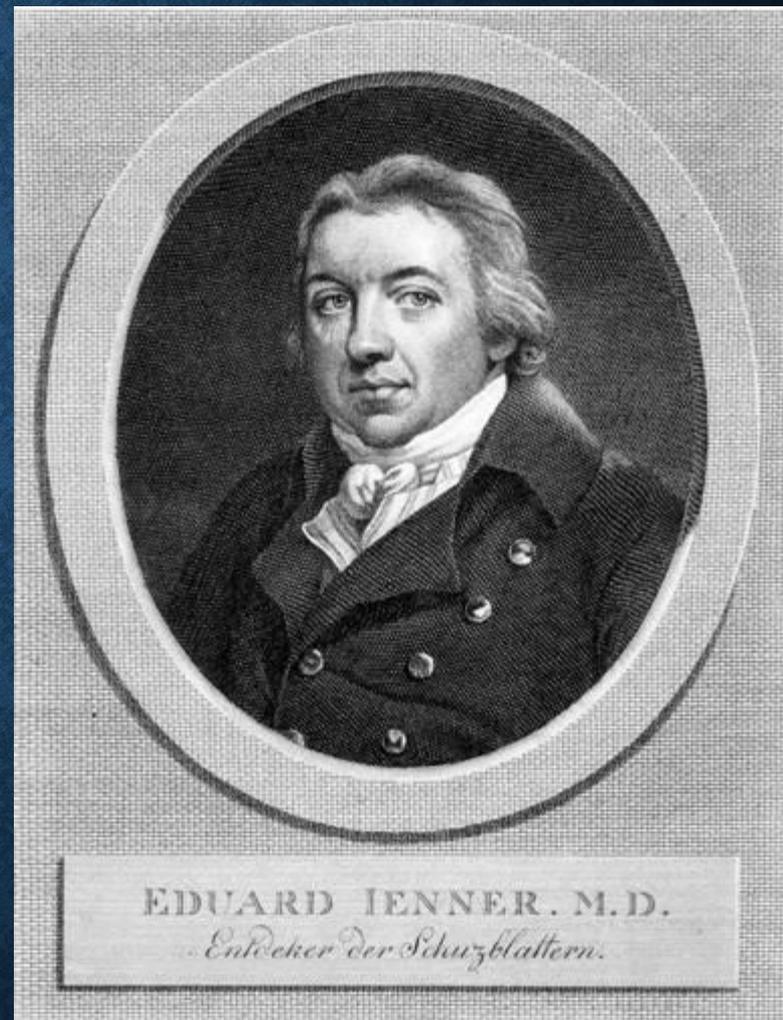
Методы получения живых вакцин

- ☀ **Дженнеровский** метод – использование генетически близких (родственных) штаммов возбудителей инфекционных заболеваний животных. На основании этого принципа были получены - осповакцина, вакцина БЦЖ, бруцеллезная вакцина. Штаммы для этих вакцин получили название **дивергентных**.
- ☀ **Пастеровский** метод — получение вакцин из искусственно ослабленных (**аттенуированных**) штаммов возбудителей. Основная задача – получение штаммов с наследственно измененными признаками, т.е. низкой вирулентностью и сохранением иммуногенных свойств., которые возникают под воздействием необычной для микроба температуры культивирования, изменения состава питательной среды, антител, антибиотиков, в результате пассирования через организм животных. Это вакцины для профилактики туберкулеза, чумы, туляремии, сибирской язвы, бешенства и др.;
- ☀ **Векторные рекомбинантные живые вакцины (генно-инженерные)**, состоящие из непатогенных микробов, в геном которых встроены гены других (патогенных) микроорганизмов. Гены, контролирующие синтез наиболее значимых иммуногенных детерминант, встраивают в самореплицирующиеся генетические структуры (бактерии, плазмиды, вирусы – векторы). Эти живые вакцины индуцируют иммунитет к векторному вакцинному штамму и продукту встроеного чужеродного гена. Если носителем (вектором) является *вирус осповакцины*, то данная вакцина будет в организме индуцировать иммунитет не только против оспы, но и против того возбудителя, чей ген был встроен.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Достоинства живых вакцин:

- ✿ создают иммунитет длительный, напряженный (т.к. они размножаются в организме);
- ✿ естественный путь введения;
- ✿ меньшее количество введений:
- ✿ иммунитет формируется общий и местный (слизистая кишечника, верхних дыхательных путей – Ig местные; АТ в сыворотке – общий иммунитет).



Недостатки живых вакцин:

- возможна контаминация – присутствие других микробов;
- не исключена возможность реверсии вирулентности (можно повысить вирулентность при пассажах через чувствительные организмы);
- являются источником чужеродной генетической информации (особенно вирусные);
- требуют специальных условий хранения;
- наличие не только нужных (протективных), но и вредных для организма антигенных комплексов (в том числе перекрестно реагирующих с тканями человека);
- сенсibilизация организма;
- большая антигенная нагрузка на иммунную систему;
- д. м. н. Таран Татьяна Викторовна гибнут при лечении антибиотиками.

Инактивированные (убитые) вакцины

- Инактивированные вакцины в качестве действующего начала включают убитые **химическими** (формалин, фенол, спирт, мертиолят) или **физическими** (Т 100 °С, УЗ, УФ, радиация) методами культуры вирулентных бактерий или вирусов.
- Это **корпускулярные** (цельноклеточные, цельновирионные) инактивированные вакцины (вакцины против холеры, брюшного тифа, гриппа, полиовакцина Солка), обладающие полным набором АГ возбудителя.



Достоинства инактивированных вакцин:

- ☀ нет контаминации;
- ☀ удобное хранение;
- ☀ не действуют на генетический аппарат.

Недостатки инактивированных вакцин:

- ☀ иммунитет слабый, непродолжительный;
- ☀ иммунитет только общий (нет местного);
- ☀ многократное введение;
- ☀ наличие балластных веществ.

Компонентные вакцины (раньше – химические)

Компонентные (субъединичные, субклеточные или субвирионные) вакцины состоят из главных (мажорных) антигенных компонентов, способных обеспечить протективный иммунитет. К этой группе относятся и **генно-инженерные** рекомбинантные вакцины.

Компонентами могут быть:

■ **Компоненты структур клетки** (антигены клеточной стенки, H- и Vi-антигены, рибосомальные антигены, гемагглютинины вирусов и др.);

■ **Анатоксины**

Компоненты извлекаются **химическими** методами (например, методом ферментативного переваривания с помощью трипсина с последующим осаждением спиртом или серноокислым аммонием и очисткой диализом, или **физическими** методами (разрушением микробной клетки УЗ).

Выделенные АГ сорбируются на адъювантах, которые образуют депо антигенов, задерживают Аг в месте введения, усиливая этим иммунный ответ, и стабилизируют Аг.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

- **Анатоксины** – препараты, содержащие модифицированные химическим путем экзотоксины бактерий, лишенные токсических свойств, но сохранившие высокую антигенность и иммуногенность. Они обеспечивают **выработку активного искусственного приобретенного антитоксического иммунитета** (антитоксических АТ – антитоксинов).
- Экзотоксины микробов подвергают обезвреживанию формалином, при этом они не теряют иммуногенные свойства и способность вызывать образование АТ (антитоксинов).
- Анатоксины выпускают как в виде монопрепаратов (моновакцины), так и в составе ассоциированных препаратов, предназначенных для одновременной вакцинации против **нескольких заболеваний** (ди- тривакцины).

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Достоинства анатоксинов:

- стабильны;
- необратимы;
- удобны для хранения.

Недостатки анатоксинов:

- быстро выводятся, поэтому используют адъюванты;
- иммунитет создают анитоксический, но не антибактериальный.

Компонентные вакцины

Достоинства компонентных вакцин:

- свободны от балластных веществ;
- генетически безопасны;
- формируется иммунитет только против определенных (протективных) АГ.

Недостатки компонентных вакцин:

- быстро выводятся из организма (поэтому необходимы адъюванты);
- сложные и дорогие способы получения.

- Достижения иммунологии позволяют получать отдельные **эпитопы** (антигенные детерминанты), которые в изолированном виде иммуногенностью не обладают. Поэтому создание этих вакцин требует конъюгации антигенных детерминант с молекулой-носителем, в качестве которой могут выступать как природные белки, так и синтетические молекулы (это субъединичные, синтетические, молекулярные вакцины)
- В молекулярных вакцинах АГ находится в молекулярной форме или же в виде фрагментов его молекул, определяющих специфичность антигенности, т. е. в виде **эпитопов, детерминант**.
- **Молекулярные вакцины** получают путем:
 - биологического синтеза;
 - генно-инженерными (векторные или рекомбинантные вакцины) методами;
 - **химическими методами.**

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Синтетические олигопептидные и олигосахаридные вакцины

- Представляют собой комплексные макромолекулы, состоящие из антигенной детерминанты, полученной искусственным путем, адъюванта и неприродных полимерных носителей антигена – иммунопотенциаторов.
- Последние обеспечивают фенотипическую коррекцию генного контроля иммунного ответа.
- Часто носитель совмещает в себе роль адъюванта.

Благодаря такой композиции тимусзависимые АГ можно превратить в тимуснезависимые; такие антигены будут длительно сохраняться в организме и легче адгезироваться иммунокомпетентными клетками.

д.м.н. Гран Татьяна Викторовна

ДНК-вакцины

- ДНК-вакцины состоят из рекомбинантных ДНК-плазмид, содержащих последовательности нуклеотидов, кодирующих АГ бактерий, вирусов или опухолевых клеток.
- Плазмиду вводят в *E. coli*, где она копируется, затем плазмидные копии ДНК очищают. В водном растворе такие плазмидные ДНК вводят в макроорганизм разными способами (внутримышечно, внутривенно, подкожно и пр.).
- Они проникают, например, в легкие (наподобие вирусов) и, используя клеточные ферменты, синтезируют белки-АГ, на которые организм развивает гуморальный и клеточный иммунный ответ.
- При этом ДНК-вакцина обеспечивает формирование специфических лимфоцитов памяти.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

• **Вакцины** создают разные виды **активного** искусственного иммунитета:

- **антибактериальный** (сибирская язва, брюшной тиф, холера, туберкулез),
- **антитоксический** (столбняк, холера),
- **противовирусный** (оспа, бешенство, полиомиелит, грипп, гепатит А и В),

т.к. эти препараты содержат **АГ**, в ответ на которые в организме происходит **иммунный ответ**.

Общие требования к вакцинам

Любой рекомендуемый вакцинный препарат должен быть:

- иммуногенным,
- безопасным,
- не реактогенным,
- не вызывать аллергических реакций,
- не обладать тератогенностью,
- не обладать онкогенностью;
- генетически стабильным,
- длительный срок хранения,
- производство должно быть технологичным, а
- способ применения – по возможности простым и доступным для массового применения.

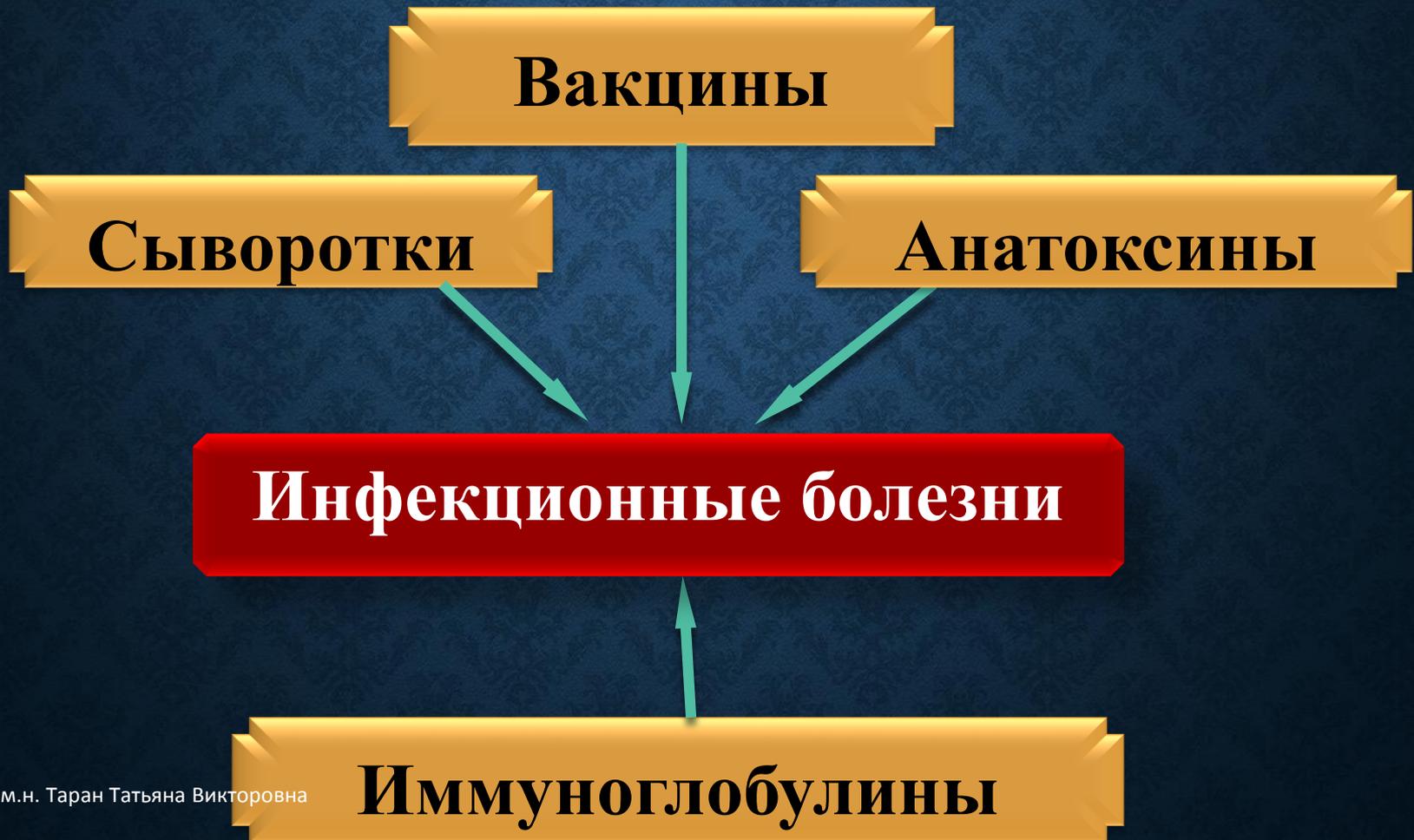
Общие противопоказания к вакцинации

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания;
- аллергические состояния;
- заболевания ЦНС;
- хронические заболевания паренхиматозных органов (печени, почек);
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- выраженные иммунодефициты;
- наличие злокачественных новообразований.

Иммунологические препараты на основе антител:

- иммунные сыворотки,
- иммуноглобулины (цельномолекулярные и доменные),
- моноклональные АТ,
- антиидиотипические АТ;
- иммунотоксины, иммуноадгезины,
- абзимы (антитела-ферменты).

Препараты для специфической терапии инфекционных заболеваний



д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Классификация лечебных сывороток

В зависимости от **источника получения** различают

- гетерологичные (от животных) иммунные сыворотки и
- гомологичные (от человека) иммуноглобулины.

По **направленности действия** лечебно-профилактические сыворотки делят на:

- антитоксические;
- антибактериальные;
- противовирусные.



- В России выпускают **противокоревой (нормальный) иммуноглобулин**, который готовят из смеси сывороток крови разных людей. Он содержит антитела против возбудителей кори, гриппа, полиомиелита, коклюша, дифтерии и других бактериальных и вирусных инфекций, которыми они переболели (или были вакцинированы) в прошлом.
- Группа **иммуноглобулинов направленного действия** содержит АТ против конкретного возбудителя. Их получают от гипериммунизированных вакциной или анатоксином доноров. В настоящее время медицинской промышленностью выпускаются Ig против гриппа, столбняка, клещевого энцефалита и др.
- Иногда для повышения специфичности и активности АТ, из молекулы иммуноглобулина выделяют только антигенсвязывающий участок (**Fab-фрагменты**): такие Ig получили название **доменных антител**.

д.м.н. Гринь Татьяна Викторовна

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Многие *диагностические препараты* относятся к иммунобиологическим препаратам, поскольку их действие основано на иммунологических принципах и реакциях. Эти препараты и системы широко используются для диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, индикации и идентификации бактерий, вирусов, грибов и простейших, для определения иммунного статуса, аллергических и иммунологических расстройств, иммунологической совместимости тканей, иммунных взаимоотношений матери и плода.
- В соответствии с целевым назначением диагностических препаратов они содержат те или иные специфические иммунореагенты (антигены, антитела, аллергены, иммуномодуляторы, факторы неспецифического иммунитета), которые используют для выявления объекта исследования в определенных реакциях или тест-системах. Эффект реакции в соответствии с характером иммунореагентов и механизмом взаимодействия реагентов регистрируют по физическим (мутность), химическим (изменение цветности) или клиническим (симптомы проявления) показателям.

Диагностические препараты

Серологические реакции в микробиологических и иммунологических лабораториях используют в двух целях:

- для **серотипирования** (сероидентификации) микроорганизмов, токсинов, **АГ** вообще с помощью известного антитела (*иммунной диагностической сыворотки*),
- для **серодиагностики** - определения природы **АТ** в сыворотке крови больного при бактериальных, вирусных, реже других инфекционных заболеваниях с помощью известного антигена (*диагностикума*).

Иммунные **диагностические сыворотки** - препараты, содержащие известные антитела для определения родовой, видовой и типовой принадлежности антигена. Д

Диагностикумы - препараты, содержащие известный антиген в виде взвеси живых или убитых бактерий, продуктов их **расщепления**, токсины, вирусы.

Диагностикумы

- **Диагностикумы** – препараты, содержащие взвесь обезвреженных микроорганизмов и их АГ. Используются с диагностической целью для обнаружения АТ в сыворотке крови больных при постановке серологических реакций..
- При приготовлении диагностикумов для инактивации микроорганизмов чаще всего используют формалин, который является и лучшим консервантом.
- В реакциях агглютинации, РПГА, РСК и торможения гемагглютинации для выявления специфических АТ применяют бактериальные, вирусные, риккетсиозные, эритроцитарные диагностикумы.
- Бактериальные диагностикумы содержат инактивированную взвесь или отдельные антигенные компоненты бактерий. Дизентерийный диагностикум шигелл Флекснера, Зонне и других видов шигелл, энтеропатогенных кишечных палочек различных сероваров, холерный коклюшный, паракоклюшный и др. представляют собой взвесь бактерий убитых формалином, их применяют в РА для обнаружения АТ в сыворотке крови больных.
- Эритроцитарные диагностикумы – эритроциты, на которых **адсорбированы АГ**, извлеченные из бактерий. Применяют в РПГА для обнаружения специфических **АТ**.
- В тех случаях, когда РПГА используют для выявления **АГ** в выделениях больных в тканях и других материалах, применяют «антигенные диагностикумы», т.е. эритроциты, д.м.н. Таран Татьяна Викторовна **сенсibilизированные антителами**.

Препараты, содержащие антитела

- Препараты, содержащие готовые АТ (сыворотки, иммуноглобулины), широко применяют для определения вида или типа возбудителя, выделенного от больного или бактерионосителя.
- **Агглютинирующие сыворотки** готовят путем иммунизации животного сначала убитыми микробами, затем живыми. Сыворотка, полученная от животного, иммунизированного таким способом, называется **гипериммунной**. Титр антител в сыворотке иммунизированного животного определяют с помощью РА по типу Видаля. Если титр АТ высокий, у животного берут кровь, получают сыворотку и сыворотку разливают в ампулы. Выпускают сыворотки в жидком и сухом виде. Агглютинирующие сыворотки применяют для постановки ориентировочной и развернутой РА.
- Специфические **адсорбированные сыворотки** получают из нативных сывороток, из которых удаляют неспецифические и групповые АТ. В качестве адсорбента применяют живые и убитые бактерии. Сыворотки, из которых удалены неспецифические и групповые антитела, называют **монорецепторными**. РА с монорецепторными сыворотками ставят на стекле. Это дает возможность быстро и довольно точно определять вид и тип возбудителя инфекционного заболевания.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Препараты, содержащие антитела

- **Люминесцирующие сыворотки (антитела)** применяют для экспресс-диагностики многих инфекционных заболеваний. С их помощью выявляют бактерии, риккетсии, простейшие и вирусы в различных препаратах. Метод основан на специфической иммунной реакции между АГ и флуоресцирующими АТ. Препарат готовят из исследуемого материала и обрабатывают его люминесцирующей сывороткой, исследуют в люминесцентном микроскопе. Люминесцирующие сыворотки готовят из соответствующих иммунных агглютинирующих и преципитирующих сывороток, из которых извлекают глобулиновую фракцию. Полученные глобулины обрабатывают **флюорохромами**. Иммунные гамма-глобулины, обработанные флюорохромами, приобретают способность люминесцировать в УФ лучах. Поэтому бактерии, простейшие, вирусы и другие микроорганизмы, на которых фиксировались соответствующие АТ, светятся, выделяясь на фоне посторонней микрофлоры, и могут быть точно идентифицированы.
- Принцип **меченных антител** положен в основу разработки радиоиммунного (**РИА**) и иммуноферментного (**ИФА**) анализа. В первом случае используют АТ, меченные радиоактивным йодом, во втором – пероксидазой хрена или щелочной фосфатазой. Эти методы применяют для определения вирусных антигенов и обнаружения противовирусных антител. Наибольшее распространение получила твердофазная модификация РИА и ИФА, суть которой основана на способности антигенов и антител сорбироваться на поверхности какого-либо материала. В качестве твердой фазы используют пробирки, пластины для титрования, шарики из поливинила, полипропилена или полистирола. При определении **АГ** применяют известные **АТ**, а при выявлении **АТ** – известный **АГ**.

Д.М.Н. Геран Татьяна Викторовна

Аллергены

- Аллергены – препараты, предназначенные для постановки кожной аллергической пробы с целью выявления степени сенсибилизации организма .
- В настоящее время известно более 15 способов получения бактериальных аллергенов. Это связано с тем, что разные микроорганизмы отличаются не только по локализации аллергена в клетке, но и по своему составу, их продукции. Однако, все многообразие способов приготовления бактериальных аллергенов можно разделить на 4 группы: 1) **корпускулярные**, 2) состоящие из отдельных **фракций** бактерий, 3) представляющие собой **продукты метаболизма** клеток и 4) состоящие из **материала микробных клеток** и продуктов их обмена веществ.
- Бактериальные аллергены представляют собой очищенные термостабильные фракции фильтратов 5-6-суточных бульонных культур. Так готовят аллергены из стрептококков, пневмококка, стафилококка, кишечной палочки, энтерококка, протей, псевдомонад, дифтероидов, и др. В этом случае аллерген называется по виду возбудителя заболевания, например, аллерген кишечной палочки, энтерококка.
- **Бруцеллин, туберкулин, тулярин, антраксин, тетанин** .

д.м.н. Гаран Татьяна Викторовна

- **Бактериофаги** – фильтраты фаголизатов соответствующих бульонных культур бактерий.
- Содержат частицы гомологичного фага, обладающие специфическим лизирующим действием.
- Эти препараты широко применяют для идентификации микроорганизмов и диагностики инфекционных заболеваний.
- Методом фаготипирования определяют вид возбудителя и тем самым выявляют источник инфекции.
- Стафилококковые, чумные, брюшнотифозные, сальмонеллезные, холерные и т.д.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Иммуномодулирующая терапия

Способы иммуномодуляции условно можно разделить на методы **иммуностимуляции** и **иммунодепрессии**.

Общие **правила** при использовании иммуномодулирующих препаратов:

- Решение о применении препаратов должно базироваться как на клинических проявлениях иммунодефицита, так и на данных лабораторных исследований.
- Даже при положительном клиническом эффекте обязательно должно проводиться оценка иммунного статуса в динамике.
- Необходимо строго придерживаться принятых схем и дозировок.
- Результат действия может зависеть как от исходного состояния, так и от дозы препарата, т.е. ответом организма на один и тот же препарат может быть как стимуляция, так и супрессия.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

В группу иммуномодуляторов выделяют препараты животного, микробного, дрожжевого и синтетического происхождения, обладающие специфической способностью стимулировать иммунные процессы и активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) и дополнительные факторы иммунитета (макрофаги и др.).

Усиление общей сопротивляемости организма может в той или другой степени происходить под влиянием ряда стимулирующих и тонизирующих средств (кофеина, элеутерококка и др.), витаминов, дибазола, производных пириимидина — метилурацила, пентоксила (ускоряют регенерацию, интенсифицируют лейкопоэз), дериватов нуклеиновых кислот и биогенных препаратов, получивших общее название — адаптогены.



д.м.н. Таран Татьяна Викторовна
Иммуномодуляторы



IMMUNAR.RU

Эхинацея



IMMUNAR.RU

Облепиха



IMMUNAR.RU

Элеутерококк

Д.м.н. Орлова Татьяна Викторовна



IMMUNAR.RU

Лимонник китайский



Родиола розовая



Растение и корень женьшеня



Фасоль
д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

Иммунодепрессанты

- Это класс лекарственных препаратов, которые снижают функции иммунитета
- Их применяют для лечения аутоиммунных заболеваний, после трансплантации органов и тканей
- Большинство иммунодепрессантов является цитостатиками, и часто применяются для химиотерапии злокачественных новообразований.
- Среди них выделяют глюкокортикоидные гормоны, антиметаболиты, алкилирующие препараты, некоторые антибиотики, алкалоиды и ингибиторы ферментов.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна



Благодарю за внимание

