

Церебральная аллергия у детей

В. М. Студеникин, Н. И. Студеникина

Резюме. Статья посвящена церебральной аллергии (ЦА), описанной в середине XX века. Отражена эволюция представлений о ЦА; представлены дефиниции, имеющие отношение к ЦА. Кратко рассмотрены механизмы ЦА; приводятся данные о пирролах и пиролурии. Описаны основные неврологические и психиатрические проявления ЦА и пиролурии, а также подходы к их лечению.

Отмечено, что имеются все основания полагать, что механизмы возникновения ЦА не имеют существенных отличий от таковых при формировании других аллергических реакций (при пищевой аллергии), основанных на двух основных типах иммунного ответа (сопряженных с избыточной выработкой IgE или с тучными клетками). Симптомы ЦА многочисленны и многообразны. Они зависят от возраста пациентов и могут манифестировать в чрезвычайно широких пределах. Спектр проявлений ЦА варьирует от приступов потери сознания и/или головных болей в сочетании с крапивницей, зудом и нарушениями зрения или транзиторных нарушений речи (афазия и т. д.) до одностороннего онемения конечностей и/или языка, сонливости, ступора, бессонницы, неспособности к концентрации, раздражительности, возбудимости, депрессии, тревожности, головокружения, мышечных проявлений. Проявления ЦА обычно находят выражение в форме конкретных психических нарушений (шизофрения, депрессия, галлюцинации, бред, кататония, эпилепсия, аутизм и т. д.).

Указывается, что стандартных методов терапии для ЦА и пиролурии не разработано. Существующие подходы частично являются эмпирическими, а частично – теоретически обоснованными. Обычно детям с церебральными проявлениями аллергии назначается гипоаллергенная (элиминационная) диета различной степени интенсивности. При необходимости такая диета может достигать уровня олигоантигенной.

Прежде всего необходимо отметить, что термин «церебральная аллергия» (ЦА) остается условным понятием, а само существование этой формы аллергии далеко не всегда признается медицинской общественностью. Детским неврологам хорошо известны нередкие симптомы, затрагивающие центральную нервную систему (ЦНС) у пациентов с аллергией, но в течение длительного времени описываемые «церебральные» проявления, сопровождающие аллергические реакции, считались «чистым совпадением».

На протяжении последнего десятилетия мы неоднократно пытались привлечь внимание к проблеме ЦА, но не встретили должного интереса со стороны неврологов, психиатров, гастроэнтерологов и аллергологов [1–6].

Такое направление нейронауки, как нейродиетология, тесно перекликается с проблемой ЦА, поскольку последняя является полностью или частично алиментарно обусловленной. Поэтому в данной работе предлагается рассмотреть основные представления о ЦА применительно к детскому возрасту.

Определение

Изначально дефиниция ЦА включала «состояния пищевой аллергии, сопровождающиеся поражением головного мозга у индивидов с пиролурией (повышенным содержанием пирролов в моче)».

Более новое определение гласило, что «ЦА — это реакция нервной системы на хроническую подверженность влиянию нутриентов и пищевых добавок»; о пирролах и пиролурии при этом уже не упоминается.

По-видимому, наиболее полное и точное определение выглядит следующим образом: «ЦА — условный синдром (симптомокомплекс) острых и/или хронических нарушений церебральных функций, являющийся следствием аллергических реакций, пищевой непереносимости неаллергической этиологии, а также воздействия экзогенных факторов окружения в субтоксических дозах» [1–6].

Краткая история ЦА

Впервые термин «церебральная аллергия» предложил Н. М. Davison (1948, 1949), которого поддержали Т. W. Clarke (1948), а также С. Coster (1950) [7–9]. Впоследствии проблема ЦА нашла отражение в целой серии публикаций в медицинской периодике — преимущественно зарубежной [10–12].

В 1950-е гг. стало известно, что ЦА нередко встречается у пациентов с пиролурией (избыточным содержанием пирролов в моче). Другое название пиролурии — мальвария, поскольку оказалось, что при добавлении к образцам мочи таких пациентов реагента Эрлиха (p-диметил-аминобензальдегид) отмечалось окрашивание мочи в розовато-лиловый цвет. В 1961 г. впервые были обнаружены «Эрлих-положительные субстанции» в моче у пациентов с шизофренией, что впоследствии было подтверждено различными исследованиями [1–6].

В дальнейшем выяснилось, что пиролурия далеко не всегда сопутствует ЦА или шизофрении. В ходе синтеза эритроцитов происходит образование пирролов, которые продуцируются в избыточном количестве при генетической и метаболической предрасположенности к химическому дисбалансу. При этом пирролы

(криптопиррол) связываются с цинком (Zn) и витамином B₆, способствуя их повышенной элиминации с возникновением специфического дефицита [1–6].

Пиролурия, встречающаяся в общей популяции менее чем в 10% случаев, гораздо более распространена при шизофрении, депрессии, аутизме, биполярных расстройствах и других видах психической патологии.

К настоящему времени сформировалось мнение, что ЦА сопряжена не только с проявлениями пищевой аллергии/непереносимости, но и с реакциями на воздействие промышленных выбросов, косметических и/или мощных средств, загрязнением окружающей среды (воздух, водоемы) и с влиянием других химических веществ. Отсюда такие термины, как «идиопатическая непереносимость окружения» (idiopathic environmental intolerance) или «множественная химическая сенсibilизация» (multiple chemical sensitivity). Эти два состояния отличаются от ЦА тем, что характеризуются не только поражением ЦНС, но и рецидивирующими, неспецифическими симптомами со стороны многих органов и систем. При этом важно, что отмечаемые симптомы не имеют отношения к установленным токсическим эффектам конкретных химических веществ и возникают, когда указанные вещества представлены в субтоксических количествах [1–6].

Этиология и патогенез

Необходимо отметить, что отношение к ЦА как к аллергической реакции является условным, так как описываемый патологический феномен свойственен как истинной аллергии, так и состояниям пищевой непереносимости (целиакция, лактазная недостаточность и др.). Последние могут быть ассоциированы с дефектами метаболизма, не имеющими прямого отношения к аллергии, а сами различия между пищевой аллергией и многими состояниями пищевой непереносимости довольно существенны. Тем не менее A. Perino и соавт. (2009) называют, например, проблему лактазной недостаточности «неаллергическим нарушением, которым зачастую занимаются аллергологи» [13].

Имеются все основания полагать, что механизмы возникновения ЦА не имеют существенных отличий от таковых при формировании других аллергических реакций (при пищевой аллергии), основанных на двух основных типах иммунного ответа (сопряженных с избыточной выработкой IgE или с тучными клетками).

По мнению H. Sarlus и соавт. (2012), аллергия оказывает влияние на воспалительный статус головного мозга и усиливает фосфорилирование тау-белка [14]. P. A. Balch (2006) считает, что при ЦА происходит транзиторное изменение церебральных структур («отек выстилки головного мозга») [15]. Возможно, ЦА — это прямое следствие активации тучных клеток непосредственно в головном мозге [1–6].

Ранее в своих работах механизмы ЦА рассматривали T. Whitford (1973), J. Egger (1988), L. Mirotti и соавт. (2010) [16–18]. G. Xu и соавт. (2018) склонны соотносить состояния как пищевой, так и непищевой аллергии у детей с расстройствами аутистического спектра, а T. C. Theodorides (2013) считает, что часть случаев аутизма являются ЦА [19, 20].

В противовес пищевой аллергии механизмы формирования пищевой непереносимости можно хорошо продемонстрировать на примере целиакии — нозологии, традиционно ассоциированной с ЦА. Глютен оказывает при этой болезни токсическое действие на желудочно-кишечный тракт и ЦНС. В результате неадекватного иммунного ответа глютен вызывает атрофию слизистых тонкой кишки, приводит к развитию мальабсорбции и метаболических расстройств. Вследствие нарушенной ферментативной активности часть пищи попадает в дистальные отделы кишечника в нерасщепленном состоянии, включая нерасщепленные белки (что способствует возникновению при целиакии пищевой аллергии). Патологические изменения микрофлоры тонкой и толстой кишок вызывают нарушения метаболизма ряда пищевых веществ; они практически аналогичны таковым у детей с аутистическими расстройствами. При этом со стороны нервной и эндокринной систем отмечаются аутоиммунные и трофические нарушения. Взаимосвязь между тканевой трансглутаминазой и расширенным гаплотипом при целиакии частично объясняет поражение ЦНС при этом виде пищевой непереносимости [1–6].

Нередко пищевая непереносимость сопровождается проявлениями аллергии. В частности, сообщается о случаях сочетания целиакии с холодовой крапивницей, а также подчеркивается роль скрытой пищевой аллергии и непереносимости при многих видах психоневрологической патологии (мигрень, синдром дефицита внимания с гиперактивностью — СДВГ, энурез, эпилепсия и т. д.).

Вызывает интерес то обстоятельство, что, в свою очередь, испытываемый индивидом стресс может приводить к развитию аллергии. Так, J. Montoro и соавт. (2009) указывают, что активация нейроэндокринной и симпатической систем посредством секреции катехоламинов и кортизола оказывает влияние на иммунную систему, изменяя баланс между Th1- и Th2-лимфоцитами в пользу активации последних [21].

ЦА и пиролурия: проявления

Симптомы ЦА сравнительно многочисленны и многообразны. Они зависят от возраста пациентов и могут манифестировать в чрезвычайно широких пределах. Спектр проявлений ЦА варьирует от приступов потери

сознания и/или головных болей в сочетании с крапивницей, зудом и нарушениями зрения или транзиторными нарушениями речи (афазия и т. д.) до одностороннего онемения конечностей и/или языка, сонливости, ступора, бессонницы, неспособности к концентрации, раздражительности, возбудимости, депрессии, тревожности, головокружения, мышечных проявлений (онемение, боль, чувство жжения и др.), тремора и т. д. [1–6].

Проявления ЦА обычно находят выражение в форме конкретных психических нарушений (шизофрения, депрессия, галлюцинации, бред, кататония, эпилепсия, аутизм и т. д.). При этом аутизм и расстройства аутистического спектра (РАС), шизофрения и эпилепсия на протяжении нескольких десятилетий являются наиболее распространенными и изучаемыми моделями ЦА.

Проявления пищевой аллергии (или непереносимости) традиционно ассоциированы с ранним детским аутизмом, РАС, синдромом Аспергера. Перечисленные выше реакции ЦА не исчерпывают всего спектра психоневрологической патологии, ассоциированной с пищевой аллергией.

Если схематично представить основные проявления ЦА, то следует условно выделить две большие группы симптомов, различающиеся по клиническим признакам:

- 1) психоневрологические симптомы (боли, бессонница, тревожность, раздражительность, беспокойство, гиперактивность, летаргия, депрессия и др.);
- 2) психосоматические симптомы (боли в животе, артралгии, артрит, отеки и др.) [1–6].

Для тех клинических ситуаций, когда у пациента имеют место все (или практически все) описанные выше проявления болезни, используется термин «синдром усталости аллергического напряжения» (allergic tension fatigue syndrome), предложенный в 1954 г.

Сообщается, что при ЦА у детей в течение дня отмечаются выраженные колебания настроения и эмоционального статуса, но внесение изменений в привычную диету или голодание в течение 24 часов приводят к уменьшению/исчезновению симптомов ЦА [1–6].

Основные проявления пиролурии включают не только шизофрению, СДВГ, аутизм, биполярные нарушения, депрессию, тревожность, сниженную стрессотолерантность, антисоциальное поведение и иные поведенческие проблемы, эмоциональную нестабильность, дислексию, болезнь движения, повышенную утомляемость, плохую запоминаемость снов и т. д. Для подростков с пиролурией характерны алкоголизм и склонность к употреблению интоксикантов.

Кофеин и ЦА

Так называемая «кофеиновая аллергия» обычно проявляется анафилактической реакцией, парализующей высшие церебральные функции. Кофеиновая анафилаксия индуцирует также церебральный васкулит с полостью гематоэнцефалического барьера и интоксикацией клеток головного мозга (преимущественно префронтальной коры).

Поэтому Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association, APA) рассматривает кофеин в одном ряду с алкоголем, наркотическими веществами и прочими интоксикантами. Интоксикация кофеином (острая или хроническая) в детском или подростковом возрасте может приводить к нарушениям внимания, перцепции, суждений и двигательной активности, сопровождаться беспокойством, взволнованностью, раздражительностью, делирием и т. д. [1–6].

ЦА и пиролурия: подходы к лечению

Стандартных методов терапии для ЦА и пиролурии не разработано. Существующие подходы частично являются эмпирическими, а частично — теоретически обоснованными.

Обычно детям с церебральными проявлениями аллергии назначается гипоаллергенная (элиминационная) диета различной степени интенсивности. При необходимости такая диета может достигать уровня олигоантигенной.

Еще один вариант диетотерапии — использование диеты Файнголда с удалением из рациона питания салицилатсодержащих блюд, продуктов и пищевых добавок. Такой подход используется при проявлениях ЦА в виде синдрома СДВГ.

Хотя продолжительная и полная элиминация из рациона питания детей с ЦА причинно-значимых нутриентов и продуктов питания является эффективной, излишне строгое ограничение диеты сопряжено с нарушениями комплаентности. По этой причине в практической деятельности применяются так называемые «четырёхдневные ротационные диеты»; при описываемом подходе каждый из видов пищи предлагается пациенту 1 раз в 4 дня.

Выраженность симптомов ЦА можно уменьшить при использовании некоторых витаминов и минеральных веществ.

Поэтому, следуя рекомендациям Р. Holford, в большинстве случаев диетотерапия ЦА дополняется следующими нутриентами: метионин — 500 мг/сут, Са — 500 мг/сут, Zn — 15 мг/сут, Mn — 10 мг/сут, витамин В₆ (пиридоксин) — 1000 мг/сут, витамин С (аскорбиновая кислота) — 1000–2000 мг/сут [1–6].

ЦА, ассоциированная с непереносимостью глютена, требует применения агладиновой диеты (полное исключение явных и скрытых источников глютена). В ситуациях, ассоциированных с лактазной недостаточностью, используют без- и/или низколактозную диеты, при непереносимости белков коровьего молока — безказеиновый рацион и т. д. В случае необходимости назначают лечебные пищевые рационы, одновременно лишенные глютена и молока (агладиново-безказеиновые диеты и т. п.). Описываемые безглютеновые/безказеиновые диеты нашли применение в лечении аутизма и РАС, шизофрении, эпилепсии, а также глютеновой мигрени, атаксии и нейропатии, могущих рассматриваться в контексте ЦА.

В свою очередь пиролурия поддается метаболической терапии с дотацией Zn и витамина В₆ (их дозы титруются индивидуально); другие нутриенты для лечения пиролурии включают Mn (восстановление продукции нейротрансмиттеров, обеспечение метаболизма эссенциальных белков), Mg (покрытие возрастающей потребности в нем на фоне приема витамина В₆ в больших дозах, снижение возбудимости, уменьшение гиперчувствительности к световым и акустическим раздражителям), ниацинамид (стимуляция выработки триптофана, необходимого для продукции серотонина), витамин С, а также пантотеновую кислоту (коррекция структуры и функций надпочечников, нарушаемых при пиролурии под воздействием эмоционального напряжения) [1–6].

Синдром аллергии, апраксии и мальабсорбции, описанный С. R. Morris и М. С. Agin (2009), поддается лечению при дотации омега-3 жирных кислот и витамина Е [22].

Заключение

Аллергия — это реакция иммунной системы на чужеродные вещества, которые обычно не наносят вреда организму индивида [23]. В свою очередь ЦА — это реакция ЦНС и иммунной системы на аналогичные субстанции.

В настоящее время появляется все больше доказательств, что у пациентов с пищевой аллергией чаще отмечаются проблемы эмоционально-поведенческого плана, хотя механизмы этого психолого-иммунологического феномена остаются окончательно не изученными. В этой связи существенный интерес представляет недавняя публикация L. Zhou и соавт. (2019) [24]. Китайские исследователи обнаружили, что, помимо повышения алергофакторов в сыворотке крови, пищевая аллергия также сопровождалась увеличением уровней содержания антигенспецифических иммуноглобулинов и маркеров тучных клеток в головном мозге. В особенности пищевая аллергия способствовала повышению общей микроглии и процентного содержания активной микроглии в коре головного мозга и регионе гиппокампа СА1, а также вызывала повышение содержания фактора опухолевого некроза-альфа в церебральной коре. Именно описываемые реакции ЦА ассоциированы с расстройствами поведения, включая моторную недостаточность и когнитивные нарушения [24].

Несмотря на более чем 70-летнюю историю ЦА, лишь с появлением таких концепций нейронауки, как психонейроиммунология и нейродиеетология, эта группа состояний стала получать заслуженное внимание со стороны не только педиатров, неврологов, психиатров и диетологов, но и гастроэнтерологов, алергологов и иммунологов [3, 4, 25, 26]. Необходим командный подход к проблеме ЦА с ее мультидисциплинарным изучением в детском и подростковом возрасте.

Литература / References

1. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Боровик Т. Э., Студеникина Н. И., Шелковский В. И. Церебральная аллергия: вчера и сегодня // *Справочник педиатра*. 2010. № 12. С. 45-63.
[Studenikin V. M., Tursunkhuzhaeva S. Sh., Borovik T. E., Studenikina N. I., Shelkovsky V. I. Tserebralnaya Allergiya: vchera i segodnya [Cerebral allergy: past and present] // *Spravochnik pediatria*. 2010. № 12. Pp. 45-63.]
2. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Боровик Т. Э., Студеникина Н. И., Шелковский В. И. Церебральная аллергия: вчера и сегодня // *Справочник врача общей практики*. 2011. № 3. С. 48-57.
[Studenikin V. M., Tursunkhuzhaeva S. Sh., Borovik T. E., Studenikina N. I., Shelkovsky V. I. Tserebralnaya allergiya: vchera i segodnya [Cerebral allergy: past and present] // *Spravochnik vracha obschey praktiki*. 2011. № 3. Pp. 48-57.]
3. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш. Церебральная аллергия. Гл. 1. В кн.: *Детская нейродиеетология. Соматоневрологические аспекты: монография*. Saarbrucken (Germany): LAP – Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2012. 7-20.
[Studenikin V. M., Tursunkhuzhaeva S. Sh. Tserebralnaya allergiya. [Cerebral allergy]. Ch. 1. In the book: *Detskaya neyrodietologiya. Somatonevrologicheskie aspekty: monography*. Saarbrucken (Germany): LAP – Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2012. 7-20.]
4. Студеникин В. М., Горюнова А. В., Грибакин С. Г., Журкова Н. В., Звонкова Н. Г., Ладодо К. С., Пак Л. А., Рославцева Е. А., Степакина Е. И., Студеникина Н. И., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Церебральная аллергия. Гл. 2. В кн.: *Нейродиеетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия., 2012. С. 56-66.*

- [Studenikin V. M., Goryunova A. V., Gribakin S. G., Zhurkova N. V., Zvonkova N. G., Ladodo K. S., Pak L. A., Roslavtseva E. A., Stepakina E. I., Studenikina N. I., Tursunkhuzhaeva S. Sh., Shelkovsky V. I. Tserebralnaya allergiya [Cerebral allergy]. Ch. 2. In the book Neyrodietologiya detskogo vozrasta (collective monography) / Edited by Studenikin V. M. Moscow: Dinastiya., 2012. Pp. 56-66.]
5. Студеникин В. М. Церебральная аллергия и множественная химическая сенсibilизация у детей и взрослых (ч. 1) // *Вопр. детск. диетол.* 2013; 11 (5): 44-49.
[Studenikin V. M. Tserebralnaya allergiya i mnozhestvennaya khimicheskaya sensibilizatsiya u detey i vzroslykh [Cerebral allergy and multiple chemical sensibilisation in children and adults] (p. 1) // *Voprosy detskoj dietologii.* 2013. № 11 (5). Pp. 44-49.]
6. Студеникин В. М. Церебральная аллергия и множественная химическая сенсibilизация у детей и взрослых (ч. 2) // *Вопр. детск. диетол.* 2013. №; 11 (6). С. 35-39.
[Studenikin V. M. Tserebralnaya allergiya i mnozhestvennaya khimicheskaya sensibilizatsiya u detey i vzroslykh [Cerebral allergy and multiple chemical sensibilisation in children and adults] (p. 1) // *Voprosy detskoj dietologii.* 2013. № 11 (5). Pp. 35-39.]
7. Davison H. M. Cerebral allergy // *South. Med. J.* 1949; 42 (8): 712-717.
8. Clarke T. W. Neuro-allergy in childhood // *NY State J. Med.* 1948; 48 (4): 393-397.
9. Coster C. Cerebral allergy // *Nord. Med.* 1950; 69: 169-170.
10. Baldwin D. G., Kittler F. J., Ramsay R. C. Jr. The relationship of allergy to cerebral dysfunction // *South. Med. J.* 1968; 61 (10): 1039-1041.
11. Kittler F. J., Baldwin D. G. The role of allergic factors in the child with minimal brain dysfunction // *Ann. Allergy.* 1970; 28 (5): 203-206.
12. Hall K. Allergy of the nervous system: a review // *Ann. Allergy.* 1976; 36 (1): 49-64.
13. Perino A., Cabras S., Obinu D., Cavakki Sforza L. Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 41 (1): 3-16.
14. Sarlus H., Hoglund C. O., Karshikoff B., Wang X., Lekander M., Schultzberg M., Oprica M. Allergy influences the inflammatory status of the brain and enhances tau-phosphorylation // *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16 (10): 2401-2412.
15. Balch P. A. Allergies. Part 2 (The Disorders). In: Prescription for nutritional healing. A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements. 4th ed. New York: Avery/A Member of Penguin Group (USA) Inc. 2006; 77-183.
16. Whitford T. The underlying mechanisms of brain allergies // *J. Orthomolec. Med.* 2000; 15 (1): 5-14.
17. Egger J. Food allergy and the central nervous system. In: Food allergy (Schmidt E., ed.). // Nestle Nutrition Workshop Series. New York: Vevey Press. 1988; vol. 17: 159-175.
18. Mirotti L., Castro J., Costa-Pinto F. A., Russo M. Neural pathways in allergic inflammation // *J. Allergy (Cairo).* 2010; 2010: 491928.
19. Xu G., Snetselaar L. G., Jing J., Liu B., Strathearn L., Bao W. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children // *JAMA Netw. Open.* 2018; 1 (2): e180279.
20. Theodorides T. C. Is a subtype of autism an allergy of the brain? // *Clin. Ther.* 2013; 35 (5): 584-591.
21. Montoro J., Mullol J., Jáuregui I., Dávila I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Sastre J., Valero A. Stress and allergy // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 (Suppl 1): 40-47.
22. Morris C. R., Agin M. C. Syndrome of allergy, apraxia, and malabsorption: characterization of a neurodevelopmental phenotype that responds to omega 3 and vitamin E supplementation // *Altern. Ther. Health. Med.* 2009; 15 (4): 34-43.
23. Ashikujaman Syed. Updated concepts of allergy // *Int. J. Curr. Sci. Eng.* 2019; 01 (02): 033-038.
24. Zhou L., Chen L., Li T., Dong Z., Wang Y. T. Food allergy induces alteration in brain inflammatory status and cognitive impairments // *Behav. Brain Res.* 2019; 364: 374-382.
25. Philpott W. H., Kalita D. K. Brain allergies: the psychonutrient and magnetic connections. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2000. P. 256.
26. Daruna J. H. (ed). Introduction to psychoneuroimmunology. 2nd ed. London-Waltham-San Diego. Elsevier/Academic Press. 2012; 322.

В. М. Студеникин*¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ и МАЕ

Н. И. Студеникина**, кандидат медицинских наук

* ООО НПСМЦ «Дрим Клиник», Москва

** Медицинский центр «КМ-Клиник», Москва

¹ Контактная информация: vmstudenikin@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.93.87.002

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.