

УДК 616.728.2-007.17-005.1-08-074

ГОМОЦИСТЕИН СЫВОРОТКИ КРОВИ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

И.А. Федосеева, Д.Я. Алейник,

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»

Федосеева Ирина Александровна – e-mail: fedoseeva.58@mail.ru

Изучено содержание гомоцистеина в сыворотке крови и некоторые показатели гемостаза у пациентов, страдающих коксартрозом. Выявлено увеличение содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных и изменение гемостаза в сторону гиперкоагуляции. При этом увеличение концентрации гомоцистеина положительно коррелирует с изменением показателей свертывающей системы крови, что является дополнительным фактором, провоцирующим развитие тромботических осложнений. Раннее выявление изменений в содержании гомоцистеина и коагуляционного гемостаза может быть важным звеном в профилактике послеоперационных тромбозов у больных с патологией тазобедренного сустава.

Ключевые слова: коксартроз, гомоцистеин, гемостаз.

The contents of homocysteine in serum of blood and some while-zateli a hemostasis at the patients suffering by coxarthrosis. The maintenance increase homocystein in whey of blood a pain th and change a hemostasis towards hypercoagulation is revealed. Thus the concentration increase of homocysteine is positive korre-liuet with change of indicators of curtailing system of blood that is the additional factor provoking development tromboti-cheskih of complications. Early revealing of changes in the maintenance of gomotsisteine and a hemostasis can be the important link in a profilaktik of postoperative thromboses at patients with a pathology of a coxofemoral joint.

Key words: koksartroz, gomotsistein, a hemostasis.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая не встречается в естественных белках, употребляемых с пищей, а является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Результаты проведенных исследований позволили установить, что наличие гипергомоцистеинемии способствует раннему развитию атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий [1, 2, 3, 4]. Риск повышенного тромбообразования нередко возникает при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, страдающих коксартрозом [5]. Вместе с тем, до сих пор отсутствуют работы, в которых имелись бы данные об изучении содержания гомоцистеина при дегенеративно-дистрофических изменениях в тазобедренном суставе и его роли в патогенезе нарушений системы гемостаза при указанных заболеваниях. Выявление различных звеньев механизма развития тромбоза и оценка факторов, приводящих к его инициации и прогрессированию, будут способствовать пониманию процесса тромбообразования в целом и определению оптимальных методов лечения таких состояний.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи уровня гомоцистеина сыворотки крови, показателей агрегационной активности тромбоцитов и коагуляционного (плазменного) гемостаза у пациентов с коксартрозом.

Материалы и методы

Исследование проводилось на образцах крови 153 больных коксартрозом (мужчин и женщин в возрасте 45–65 лет), находящихся на лечении в отделении ортопедии взрослых Нижегородского НИИ травматологии и ортопедии. Контрольную группу составили здоровые мужчины и женщины аналогичного возраста (57 человек). Кровь для исследования забирали при поступлении больных в стационар, в утренние часы, до начала лечебных процедур. В предшеству-

ющие исследованию 7–10 дней больные не получали препараты, влияющие на гемостаз (антикоагулянты, дезагреганты, препараты, изменяющие реологические свойства крови).

Изучение агрегационной способности кровяных пластинок проводили на анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110 (SOLAR, Беларусь) с использованием в качестве индуктора агрегации АДФ (аденозиндифосфата) в малых дозах (1,25 мкг/мл) и коллагена (2,0 мг/мл). Материалом для исследования являлась венозная кровь, отбор проб проводился в 3,8%-й цитрат натрия в соотношении 1:9. В процессе исследования оценивались такие показатели агрегатограммы, как степень и скорость агрегации тромбоцитов, а также рассчитывался интегральный показатель функциональной активности кровяных пластинок – ИПАТ (интегральный показатель агрегации тромбоцитов), предложенный нами [6]. У практически здоровых людей ИПАТ составляет $3,6 \pm 0,28$ ед. ($M \pm m$) и варьирует в пределах $1,6–5,5$ ед. ($M \pm 2\sigma$). К достоинствам нового способа оценки агрегационной активности кровяных пластинок относится то, что анализ различных параметров агрегатограммы при индукции тромбоцитов АДФ и коллагеном является комплексным, а его результат выражается одним показателем.

Исследование состояния системы гемокоагуляции у пациентов с коксартрозом и практически здоровых людей (контрольная группа) изучали с помощью следующих методик: протромбиновое время (ПВ) свертывания плазмы крови по методу A.J. Qwick (1966) [7]; тромбиновое время (ТВ) – методом R.M. Biggs и R.G. Macfarlane (1962) [8]; активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ) – методом J. Caen et al. (1968) [9]; активированное время рекальцификации (АРВ) – по методу З.С. Баркаган (1999) [10]. Концентрацию фибриногена определяли с использованием метода Р.А. Рутберг (1961) [11]. О состоянии эндогенных антикоагулянтов судили по активности антитромбина III (АТ III),

которую определяли методом U. Abildgaard et al. (1970) [12]. Активность XIIa-зависимого фибринолиза исследовали методом Г.Ф. Еремина и А.П. Архипова (1982) [13].

Гомоцистеин сыворотки крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующий набор реактивов Axis-Shield (Норвегия). Измерение проводили на фотометре Sunrise TECAN (Австрия). Чувствительность метода определения содержания гомоцистеина составляет 1 мкмоль/л. В условиях нормы данный показатель варьирует в пределах от 4,1 до 15,7 мкмоль/л ($M \pm 2\sigma$). Концентрация гомоцистеина свыше 15,7 мкмоль/л расценивалась нами как гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с применением персонального компьютера и программы Stadia [14]. Данные представлены в виде средних арифметических и ошибки средней ($M \pm m$), референтный диапазон значений – $M \pm 2\sigma$. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Обследование пациентов с коксартрозом позволило выявить следующие закономерности. Процесс дезагрегации тромбоцитов отсутствовал у 8 из 86 больных, что составляет 9,3%; вторая волна агрегации кровяных пластинок обнаружена у 26 из 86 обследованных (30,2%). Степень агрегации тромбоцитов при индукции процесса малыми дозами АДФ у пациентов с коксартрозом в два раза превышала аналогичный показатель здоровых людей. Усредненная скорость агрегации кровяных пластинок у больных с коксартрозом была выше аналогичного показателя в контрольной группе на 24,7%. Исследование агрегатограммы при индукции агрегации кровяных пластинок коллагеном не выявило статистически значимых различий (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Показатели агрегации тромбоцитов у здоровых людей и пациентов, страдающих коксартрозом ($M \pm m$)

Индуктор агрегации - АДФ		
Анализируемые показатели	Контроль	Коксартроз
Степень агрегации (%)	17,1 $\pm$ 1,39 (19)	35,0 $\pm$ 1,75 (85) $p_1 = 0,000$
Скорость агрегации (%/мин)	24,6 $\pm$ 1,48 (19)	30,7 $\pm$ 1,27 (84) $p_1 = 0,000$
Индуктор агрегации - коллаген		
Анализируемые показатели	Контроль	Коксартроз
Степень агрегации (%)	67,3 $\pm$ 1,25 (18)	66,5 $\pm$ 1,38 (80) $p_1 = 0,870$
Скорость агрегации (%/мин)	47,8 $\pm$ 3,64 (18)	43,0 $\pm$ 2,03 (82) $p_1 = 0,294$
ИПАТ (усл. ед)	3,7 $\pm$ 0,15 (19)	5,2 $\pm$ 0,19 (79) $p_1 = 0,000$

Примечание: в скобках указано количество исследований;
 p_1 – достоверность различия анализируемых показателей в условиях контроля и при коксартрозе.

Таким образом, в результате комплексной оценки агрегатограммы с использованием интегрального показателя агрегации тромбоцитов у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава

выявлена тенденция кровяных пластинок к гиперагрегации (наличие второй волны агрегации, отсутствие процесса дезагрегации и статистически значимое увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов при индукции малыми дозами АДФ). По результатам оценки степени и скорости агрегации тромбоцитов при индукции процесса коллагеном секреторная функция кровяных пластинок при коксартрозе оказалась в пределах нормы.

Исследование коагуляционного гемостаза представлено анализом тестов, характеризующих внутренний и внешний пути свертывания, а также определяющих конечный этап свертывания крови и состояние фибринолитической системы.

Для оценки внешнего механизма плазменного (коагуляционного) гемостаза проводили определение протромбинового времени, которое отражает время образования сгустка и характеризует активность протромбинового комплекса (факторы VII, X, V, II) на этапах тромбообразования. Анализируемый показатель в условиях нормы находился в пределах 14,0–19,0 с ($M \pm 2\sigma$); усредненный показатель протромбинового времени составляет 16,9 $\pm$ 0,19 с ($M \pm m$). При анализе значений исследуемого параметра у пациентов с коксартрозом было отмечено его укорочение (15,6 $\pm$ 0,19 с) относительно показателей в контрольной группе на 8,3%. Данные изменения были статистически значимы ($p < 0,001$), однако средняя величина протромбинового времени не превышала верхней границы анализируемого показателя (19,0 с) и находилась в диапазоне референтных значений параметра.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) является коагуляционной пробой, чувствительной к дефициту XII, XI, IX и VIII факторов, обеспечивающих внутренний механизм свертывания крови. У здоровых людей величина этого показателя изменяется в пределах 35,5–48,0 с ($M \pm 2\sigma$). Средний показатель в контрольной группе составил 42,5 $\pm$ 0,54 с ($M \pm m$). Анализ этого теста у больных с коксартрозом выявил укорочение АЧТВ (40,5 $\pm$ 0,31 с; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами в контрольной группе. Такое изменение исследуемого показателя свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге и может рассматриваться как фактор риска тромбозов.

Определение активированного времени рекальцификации (ABP) используется для характеристики не только плазменных факторов свертывания крови, которые определяются при исследовании АЧТВ, но и тромбоцитарных факторов, содержащихся во фракции плазмы крови, богатой тромбоцитами. У практически здоровых людей средний показатель этой величины составил 64,8 $\pm$ 1,02 сек. Исследование плазмы крови у пациентов с коксартрозом выявило укорочение ABP на 10,6% (58,6 $\pm$ 1,13 сек.; $p < 0,001$). Такое изменение времени рекальцификации свидетельствует об активации тромбоцитарных и плазменных факторов в звене гемостаза.

Тромбиновое время характеризует конечный этап свертывания крови – скорость превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина и других эндогенных факторов, участвующих в этом процессе. У здоровых людей тромбиновое время изменяется в пределах от 14,0 до 17,0 с ($M \pm 2\sigma$). Усредненный показатель контрольной группы составил 15,7 $\pm$ 0,15с ($M \pm m$). Исследование данного показателя

теля у пациентов, страдающих коксартрозом, не выявило статистически значимых изменений ($15,3 \pm 0,14$ с; $p > 0,5$).

Содержание фибриногена в плазме крови пациентов представляет значительный интерес как фактор, повышающий вязкость крови вследствие высокой молекулярной массы этого белка и особенностей пространственной конфигурации его молекулы. Кроме этого фибриноген является основным структурным элементом микротромбов, образующихся в микрососудах органов и тканей [15]. Необходимо также отметить, что фибриноген – это острофазный белок плазмы крови; его концентрация может повышаться у пациентов с тяжелым воспалением и отражать интенсивность этого процесса. В условиях нормы (контрольная группа) его концентрация изменяется от 2,0 до 3,5 г/л ($M \pm 2\sigma$). Усредненный показатель уровня фибриногена у здоровых людей составил $2,3 \pm 0,07$ г/л ($M \pm m$). Анализ концентрации фибриногена при коксартрозе показал статистически значимое возрастание этой величины ($2,6 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой, на 13,0%.

Избыточному образованию активных факторов свертывания крови противодействует эффективная система антикоагулянтов, которая регулирует процесс свертывания крови. Одним из наиболее мощных представителей этой системы является антитромбин III. Это основной физиологический антикоагулянт организма, на долю которого приходится около 80% всей противосвертывающей активности крови. Референтный диапазон значений АТ III у здоровых людей по данным литературы – 80,8–113,3% ($M \pm 2\sigma$). Средняя величина этого показателя – $97,1 \pm 2,02\%$ [16, 17]. В результате наших исследований в контрольной группе активность антитромбина III изменяется в пределах 76,0–107,0% ($M \pm 2\sigma$), усредненная величина составила $93,3 \pm 1,87\%$ ($M \pm m$). Исследование данного показателя у пациентов с коксартрозом выявило статистически значимое повышение активности антитромбина III ($103,9 \pm 2,10\%$; $p < 0,001$) по сравнению со здоровыми людьми. Возможно, это ответная реакция организма на возрастание активности факторов свертывания крови.

IIa-зависимый фибринолиз является базовым тестом для оценки состояния внутреннего механизма фибринолиза. По данным литературы [17] диапазон нормы изучаемого параметра находится в пределах 4–10 мин. В наших исследованиях значение этого показателя у здоровых людей составляет 1,9–8,0 мин. ($M \pm 2\sigma$). Средняя величина контрольной группы – $3,7 \pm 0,39$ мин ($M \pm m$). Время лизиса сгустка эуглобулиновой фракции белков плазмы крови у пациентов с коксартрозом составила $5,3 \pm 0,29$ мин. Эта величина статистически достоверно отличалась от показателей контрольной группы ($p < 0,001$). Такое удлинение исследуемого параметра свидетельствует о недостаточности внутреннего механизма фибринолиза и наблюдается при развитии процесса тромбообразования.

Основой метода определения эхитоксового теста является свертывание образцов сыворотки крови при введении в цитратную плазму пациента яда змеи эфы. Этот процесс происходит путем прямой активации протромбина (фактора II) с образованием аномального тромбина. В связи с этим эхитоксовый тест используется для выявления «скрытой» гиперкоагуляции. У здоровых людей раствор яда эфы вызывает коагуляцию плазмы крови за 28–43 с ($M \pm 2\sigma$), усредненный

показатель контрольной группы $35,3 \pm 0,80$ с ($M \pm m$). При коксартрозе выявлена тенденция к возрастанию этого показателя ($36,7 \pm 0,62$ с; $p > 0,1$), но полученные результаты статистически не значимы.

При исследовании содержания гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава выявлены следующие результаты. Усредненная концентрация анализируемой аминокислоты у больных с коксартрозом составила $12,0 \pm 0,48$ мкмоль/л ($M \pm m$), что превышало показатели в контрольной группе ($9,9 \pm 0,45$ мкмоль/л) на 17,5% ($p = 0,001$).

По результатам мета-анализа, охватившего 72 публикации и 9 контролируемых исследований, было установлено, что при венозных тромбоэмболиях уровень гомоцистеина натошак был повышен в 2,95 раза. По мнению авторов, гомоцистеин считается независимым фактором риска развития тромбозов, если его уровень в сыворотке крови превышает 8–10 мкмоль/л. При достижении концентрации 11,1–15,0 мкмоль/л она оценивается как умеренная гипергомоцистеинемия, что уже создает опасность нежелательного взаимодействия этого метаболита с клетками крови и сосудистой стенкой, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска (гипертензия, курение, ожирение и др.), которые создают условия для развития тромбозов [18].

В результате наших исследований было выявлено, что у подавляющего большинства пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава, содержание гомоцистеина сыворотки крови находится в пределах 11,0–15,8 мкмоль/л (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Долевое распределение пациентов по уровню содержания гомоцистеина в сыворотке крови в группе здоровых людей и пациентов, страдающих коксартрозом

Группа обследованных	Содержание гомоцистеина, мкмоль/л			
	до 8,0	8,1–10,9	11,0–15,7	более 15,8
Контроль, n=44 (100%)	15 (34,1%)	12 (27,3%)	15 (34,1%)	2 (4,5%)
Коксартроз, n=153 (100%)	17 (11,1%)	48 (31,4%)	71 (46,4%)	17 (11,1%)

На основании содержания гомоцистеина в сыворотке крови и показателей агрегационной активности тромбоцитов больные, страдающие коксартрозом, были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли пациенты с нормальным содержанием гомоцистеина; 2-ю группу составили больные с умеренной гипергомоцистеинемией; в 3-й группе показаны результаты пациентов с высоким содержанием исследуемого метаболита (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.
Соотношение показателей агрегационной активности тромбоцитов и содержания гомоцистеина в сыворотке крови пациентов, страдающих коксартрозом

Группа пациентов	Содержание гомоцистеина, мкмоль/л	Степень агрегации тромбоцитов (АДФ), %	ИПАТ, усл.ед.
1-я группа (n=16)	$8,2 \pm 0,28$	$36,5 \pm 3,14$	$5,4 \pm 0,34$
2-я группа (n=48)	$11,9 \pm 0,21$	$48,9 \pm 2,86$	$6,5 \pm 0,24$
3-я группа (n=15)	$22,3 \pm 1,73$	$60,9 \pm 4,62$	$7,4 \pm 0,42$

Из представленных в таблице данных можно сделать вывод о том, что степень агрегации тромбоцитов при

индукции малыми дозами АДФ и ИПАТ находится в прямо-пропорциональной зависимости от уровня содержания гомоцистеина в сыворотке крови.

Корреляционный анализ показал, что у больных с коксартрозом концентрация гомоцистеина в крови положительно коррелировала со степенью ($r=0,31$; $p=0,003$) и скоростью ($r=0,23$; $p=0,033$) агрегации тромбоцитов при индукции процесса малыми дозами АДФ, а также с интегральным показателем агрегации тромбоцитов ($r=0,25$; $p=0,025$). Проведение корреляционного анализа содержания гомоцистеина и показателей коагуляционного гемостаза также выявило положительную связь с некоторыми параметрами, но менее значительную: протромбиновое время ($r=0,12$; $p=0,302$); фибриноген ($r=0,14$; $p=0,208$); антитромбин III ($r=0,21$; $p=0,630$).

Заключение

Таким образом, сопоставление уровня гомоцистеина и некоторых показателей свертывающей системы крови у пациентов с коксартрозом позволяет предполагать, что этот метаболит может усиливать процессы гиперкоагуляции и способствовать развитию тромбообразования. По данным ряда авторов гомоцистеин стимулирует активность V, VIII факторов свертывания крови, ингибирует протеины C и S, антитромбин III и тем самым способствует развитию процессов повышенного свертывания крови. Более того, гомоцистеин вызывает синтез ингибитора активатора плазминогена и таким образом приводит к ингибированию фибринолиза. И, наконец, гомоцистеин способен повреждать эндотелиальные клетки, вызывая их дисфункцию [1, 19, 21].

Вместе с тем, не вызывает сомнений, что гомоцистеин при коксартрозе является лишь дополнительным фактором риска, усиливающим процессы коагуляции и торможения фибринолиза, которые являются условиями для развития тромбоваскулярной болезни. Своевременное проведение соответствующей терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина, а также использование комплекса противотромботических мероприятий будут являться важным звеном в системе профилактики послеоперационных тромбозов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Костюченко Г.И. К вопросу о частоте сочетаний гиперагрегации тромбоцитов и гипергомоцистеинемии при тромбоэмболических процессах. Тромбоз, гемостаз и реология. 2004. № 3. С. 36-45.

2. Козлова Т.В. Гипергомоцистеинемия как клиническое проявление риска тромбозов. Клиническая медицина. 2005. № 2. С. 9-12.

3. Шмелева В.М., Рыбакова Л.И. Состояние окислительных и антиоксидантных систем у больных с атеросклерозом при наличии и отсутствии гипергомоцистеинемии. Казанский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 281-285.

4. Тарханова И.Ю., Фазлыев М.М., Мирсаева Г.Х. Влияние гомоцистеина на гемостаз у больных артериальной гипертензией. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М. 2009. С. 511-511.

5. Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М., Коршунов А.Г. Коагуляционные и реологические свойства крови у больных с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы. 1-я Всерос. науч. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М. 2003. С. 66.

6. Сидоркин В.Г., Чулошникова И.А. (Федосеева И.А.), Сидоркина А.Н., Преснякова М.В. Способ оценки агрегационных свойств тромбоцитов Пат. 2213976 РФ, МПК G01 № 33/48. 2003.

7. Qwick A.J. The prothrombin consumption time test. Am. J. Clin. Patol. 1966. № 1. P. 105-109.

8. Biggs R.M., Macfarlane R.G. Blood coagulation and its disorders. 3d ed. Oxford. 1962.

9. Caen J., Larrieu M.J., Samama M. Methodes d'exploration et Diagnostic pratique. Paris. 1968. P. 134.

10. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Нью-диамед-АО, 1999. С. 224.

11. Рутберг Р.А. Простой и быстрый способ одновременного определения времени рекальцификации и концентрации фибриногена. Лабораторное дело. 1961. № 6. С. 6-7.

12. Abildgaard U., Gravem K., Godal H.C. Assay of progressive antithrombin in plasma. Trombsbos. Diathes. Haemorrh. 1970. V. 24. № 1. P. 224-229.

13. Методы исследования гемостаза: метод. разработки. /Центр. ИУВ; (Сост.: Л.И. Идельсон, В.А. Макаров, Л.В. Жердева и др.). М. 1993. 46 с.

14. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. Stadia 6.0. М.: Информатика и компьютеры, 1998. С. 270.

15. Соловьев Д.А., Платонова Т.Н., Сушко Е.А. и др. Определение фибриногена в плазме крови при гепаринотерапии. Клиническая лабораторная диагностика. 1993. № 6. С. 53-55.

16. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина, 1993. С. 159.

17. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1998. С. 191.

18. Ефимов В.С., Цакалоф А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. Лабораторная медицина. 1999. № 2. С. 44-48.

19. Цибилов Н.Н., Цибилова Н.М. Роль гомоцистеина в патологии человека. Успехи современной биологии. 2007. № 127 (50). С. 471-482.

20. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбо-за. Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 10. С. 25-31.

21. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова С.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002. № 1. С. 65-71.