ISSN 1561-6274. Нефрология. 2017. Том 21. №1.

© Н.В.Худякова, Т.Г.Беззубова, И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, В.В.Смирнов, Н.В.Иванов, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38 : 661.743.24

Н.В. Худякова[1,2], Т.Г. Беззубова[1], И.Ю. Пчелин[2], А.Н. Шишкин[2], В.В. Смирнов[3], Н.В. Иванов[4]

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЕЙ, У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НАЧАЛЬНЫМ СНИЖЕНИЕМ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

[1] Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, [2]кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, [3]кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии и военно-полевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, [4]кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

N.V. Hudiakova[1,2], T.G. Bezzubova[1], I.Y. Pchelin[2], A.N. Shishkin[2], V.V. Smirnov[3], N.V. Ivanov[4]

ASSESSMENT OF HEMOSTASIS SYSTEM AND FACTORS ASSOCIATED WITH HYPERCOAGULATION IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME AND INITIAL DECREASE OF GLOMERULAR FILTRATION RATE

[1]The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, [2]Department of Faculty Therapy of Saint-Petersburg State University, [3]Department of hospital therapy with the course of endocrinology and military-field therapy Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, [4]Endocrinology Department named after V.G. Baranov of North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить факторы гиперкоагуляции у мужчин с начальным снижением скорости клубочковой фильтрации (НССКФ) и метаболическим синдромом (МС) в зависимости от нарушений углеводного обмена (НУО). *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ*. В исследование включено 79 мужчин с НССКФ и МС. Рассматривались две группы: основная – пациенты с НССКФ и НУО в составе МС (n=44) и группа сравнения – с НССКФ и МС без НУО (n=35). У всех больных, помимо исследований, необходимых для подтверждения НССКФ и уточнения вида НУО, определены показатели тромбодинамики, содержание в плазме крови концентрации общего тестостерона (ОТ), лептина (Л), адипонектина (А), D-димера (ДД), количества активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+) (КАТ), PAI-1, гомоцистеина (Г) с изучением генетических полиморфизмов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). *РЕЗУЛЬТАТЫ*. Гипергомоцистеинемия у мужчин при МС и НССКФ в 90% случаев была ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. У пациентов основной группы по сравнению с больными без НУО выявлены более высокие значения плотности фибринового сгустка, PAI-1 и Л, а также более низкие значения ОТ. В группе мужчин с НУО в составе МС и НССКФ выявлены положительные корреляционные связи между КАТ и глюкозой натощак (Rs=0,4; p<0,05), КАТ и постпрандиальной глюкозой (Rs=0,5; p<0,05), PAI-1 и А (Rs=0,4; p<0,05), PAI-1 и Л (Rs=0,4; p<0,05), Г и МСН (Rs=0,5; p<0,05), Г и плотностью сгустка (Rs=0,5; p<0,05), инсулином и PAI-1 (Rs=0,4; p<0,05), А и плотностью сгустка (Rs=0,4; p<0,05), гемоглобином и скоростью роста сгустка (Rs=0,4; p<0,05), RDW и ДД (Rs=0,4; p<0,05), RDW и плотностью сгустка (Rs=0,6; p<0,05); отрицательная связь – между глюкозой натощак и А (Rs= –0,4; p<0,05). *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* НУО у мужчин с МС и НССКФ ассоциированы с прокоагулянтным статусом через прямое и опосредованное влияние на факторы гиперкоагуляции. Роль адипонектина в тромбогенезе у этих пациентов неоднозначна, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: метаболический синдром, начальное снижение скорости клубочковой фильтрации, инсулинорезистентность, гиперкоагуляция, тромбодинамика, тромбоциты, гомоцистеин, адипонектин.

ABSTRACT

THE AIM. To assess hypercoagulation factors in men with initial decrease of glomerular filtration rate (IDGFR) and metabolic syndrome (MS) depending on carbohydrate metabolism disorders (CMD). *PATIENTS AND METHODS.* The study included 79 men with IDGFR and MS. Two groups were assessed: main – patients IDGFR and CMD with MS (n=44) and control group – with IDGFR and MS without CMD (n=35). Besides examinations for confirming IDGFR and CMD type specification all patients were performed following tests: estimated thrombodynamics factors, serum concentration of common testosterone (CT), leptin (L), adiponectin (A), D-dimer (DD), activated platelets count (CD41+CD62P+) (APC), PAI-1, homocysteine (H). We also studied

Худякова Н.В. E-mail: uhs83@mail.ru

polymorphism of the genes associated with hyperhomocysteinemia (HHC). *RESULTS.* 90% cases of hyperhomocysteinemia (HHC) in men with IDGFR and MS were associated with genetic defects in enzyme systems regulating this amino acid metabolism.. Patients from the main group in comparison with the subjects without CMD had significantly higher density of the fibrin clot (28012,21±1013,60 vs. 25209,15±1176,90 c.u., p<0,05), serum levels of PAI-1 (78,78±13,00 vs. 43,66±4,00 ng/ml, p<0,01), leptin (13,56±1,40 vs. 8,95±1,60 ng/ml, p<0,01) and lower serum concentration of CT (11,54±0,70 vs. 14,50±1,10 nmol/l, p<0,05). In men with IDGFR and MS with CMD we found positive correlations between activated platelets count and fasting glucose (rs=0,4; p<0,05), activated platelets count and postprandial glucose (rs=0,5; p<0,05), PAI-1 and adiponectin (rs=0,4; p<0,05), PAI-1 and leptin (rs=0,4; p<0,05), homocysteine and MCH (rs=0,5; p<0,05), homocysteine and density of the fibrin clot (rs=0,5; p<0,05), insulin and PAI-1 (rs=0,4; p<0,05), adiponectin and density of the fibrin clot (rs=0,4; p<0,05), hemoglobin and clot growth rate (rs=0,4; p<0,05), RDW and D-dimer (rs=0,4; p<0,05), RDW and density of the fibrin clot (rs=0,6; p<0,05); a negative correlation – between fasting glucose and adiponectin (rs= -0,4; p<0,05). *CONCLUSION.* CMD in men with IDGFR and MS are associated with procoagulant status via direct and indirect influence on hypercoaculation factors. The role of adiponectin in thrombogenesis is controversial and requires further investigations.

Key words: metabolic syndrome, initial decrease of glomerular filtration rate, insulin resistance, hypercoagulation, thrombodynamics, platelets, homocysteine, adiponectin.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома (МС) с риском тромботических осложнений не вызывает сомнений [1–3]. С одной стороны, его составляющие способствуют развитию изменений в системе гемостаза, с другой – ряд факторов гиперкоагуляции ассоциированы с прогрессирующей дисфункцией почек, нередко наблюдаемой у этих пациентов [4, 5]. Важную роль также играют гендерные особенности метаболических нарушений и изменений системы гемостаза при сниженной скорости клубочковой фильтрации. В ряде исследований были выявлены корреляционные связи между гемодинамическими, метаболическими, гормональными факторами и активацией тромбообразования у мужчин с МС и нарушенной функцией почек [3, 7, 8]. Изменения в системе гемостаза являются одним из наиболее значимых звеньев в патогенезе сосудистых катастроф, однако влияние отдельных составляющих МС, в частности, ранних изменений в обмене углеводов, на тромбообразование у пациентов с начальным снижением почечной функции исследовано недостаточно. Целью настоящей работы являлось изучение факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин с начальным снижением скорости клубочковой фильтрации (НССКФ) и МС в зависимости от наличия в его составе нарушений углеводного обмена.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 79 мужчин с НССКФ и МС. МС диагностировался в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2009) [9]. Критериями исключения были тяжелые соматические заболевания – печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания на наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, сахарного диабета по критериям ВОЗ, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические артериальные гипертензии, первичные нефропатии, пациенты, получающие одну из групп лекарственных препаратов: статины, сахароснижающие препараты, антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная – больные с НССКФ и МС с изменениями в углеводном обмене (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам) (n=44) и группа сравнения – больные с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена (n=35). Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

У всех больных методом иммуноферментного анализа определяли суточную экскрецию альбумина с мочой, оценивали уровень креатинина в крови. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI. Степень снижения СКФ определяли в соответствии с Национальными рекомендациями по

Таблица 1

Основные клинические характеристики обследованных больных

Параметр	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=35)
Возраст, лет	65,1±1,4	67,0±1,5
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м^2	30,1±0,8	25,6±0,70*
Окружность талии (ОТ), см	100,4±1,7	96,6±2,5

* p<0,01.

Таблица 2

Данные лабораторного обследования пациентов

Параметр	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=35)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,97±0,10	4,69±0,10**
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,46±0,40	5,50±0,20**
Инсулин натощак, мМЕ/л,	10,67±0,90	5,72±0,50**
С-пептид натощак, пмоль/л	1,14±0,10	0,69±0,01**
Гликированный гемоглобин,%	5,97±0,10	4,69±0,10**
Индекс HOMA-IR	2,83±0,50	1,19±0,20**
Лептин, нг/мл	13,56±1,40	8,95±1,60**
Адипонектин, мкг/мл	11,53±0,70	12,06±0,80
Тестостерон общий, нмоль/л	11,54±0,70	14,50±1,10*
СКФ CKD-EPI, мл/мин	84,52±2,70	83,91±2,51
Креатинин, мкмоль/л	83,39±3,12	80,91±2,80
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,85±1,10	14,99±1,30
D-димер, нг/мл	217,34±26,90	219,38±31,70
Количество активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+), %	7,91±0,70	7,85±0,63
PAI-1, нг/мл	78,78±13,00	43,66±4,00**
Скорость роста сгустка, мкм/мин	53,84±2,91	61,81±5,80
Задержка роста сгустка, мин	1,00±0,10	0,95±0,10
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	60,17±1,90	64,77±2,60
Размер сгустка через 30 мин, мкм	557±172	344±181
Плотность сгустка, у.е.	28012±1013	25209,15±1176,90*
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	24,91±5,60	16,9±6,20
Появление спонтанных сгустков, мин	14,38±2,00	16,42±1,70
Эритроциты, 10^{12}/л	4,58±0,10	4,42±0,10
Гемоглобин, г/л	176,2±37,80	129,07±3,80
HCT, %	43,81±1,00	41,67±1,08
MCV, фл	91,09±0,90	88,39±2,00
MCH, пг	30,33±0,30	29,38±0,84
MCHC, г/л	333,19±1,40	332,14±2,30
RDW, %	13,90±0,20	14,41±0,50
PLT, 10^9/л	216,44±12,55	213,73±0,32
MPV, фл	9,40±0,30	9,06±0,30
Суточная альбуминурия, мг	38,76±7,00	31,54±18,65

* p<0,05;** p<0,01.

хронической болезни почек (ХБП) [4]. Уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды (постпрандиальная гликемия) определяли глюкозооксидазным методом. Сывороточные концентрации С-пептида (референсные значения – 0,3–1,3 пмоль/л) и инсулина (3–25 мМЕ/л) оценивали строго натощак. Исследования проводили на иммунохемилюминисцентном анализаторе «Интегра» фирмы «Roche» (Швейцария). Для определения инсулинорезистентности был использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR). HOMA-IR = (инсулин натощак мМЕ/л×глюкоза натощак ммоль/л)/22,5). Нормальным считали HOMA-IR<2,0. Методом ИФА определяли уровни гликированного гемоглобина (4–6,0%), лептина (2–5,6 нг/мл) и адипонектина (4–16 мкг/мл). Уровень общего тестостерона (7–28 нмоль/л) оценивали с помощью стандартизованной методики прямого конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе «ACS-180» («Bayer», США). Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе «Микрос 60 ОТ» (Франция). Количество активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+) оценивалось методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре «FACS Canto II» («Bacton Dickenson», США), референсные значения – 4–10%. Всем пациентам была проведена интегральная оценка плазменного гемостаза методом тромбодинамики, который основан на видеомикроскопии фибринового сгустка, растущего от имитированной поврежденной сосудистой стенки. Оценивали следующие параметры: скорость роста сгустка (20–29 мкм/мин), задержка роста сгустка (0,6–1,5 мин), начальная скорость

роста сгустка (38–56 мкм/мин), стационарная скорость роста сгустка (20–29 мкм/мин), размер сгустка через 30 мин (800–1200 мкм), плотность сгустка (15000–32000 усл.ед), появление спонтанных сгустков (в норме отсутствуют). Гомоцистеин определяли иммунохимическим методом (5–12 мкмоль/л), D-димер – при помощи латекс-теста (0–225 мг/мл), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) – с использованием микропланшетной методики (7–43 нг/мл).

Молекулярно-генетический анализ аллельных полиморфизмов, ассоциированных с нарушением обмена гомоцистеина, проводился методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием стандартизованных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства НПО «ДНК-технологии».

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных статистических программ «SPSS, ver. 20» (США) и программы «Microsoft Excel, ver. 14.0» (США). Результаты исследования представлены в виде средней арифметической±ошибка средней с указанием доверительного интервала при заданной вероятности. Межгрупповые различия по количественным показателям оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Силу и направленность взаимосвязи между признаками определяли путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения лабораторных показателей пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и функции почек, но при этом имели различные метаболические профили.

Определена высокая частота гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у мужчин с МС. Так, из 79 обследованных пациентов повышенный уровень гомоцистеина в крови выявляли у 82,3% (у 84,1% в основной группе и у 80,0% в группе сравнения). Значимых межгрупповых различий по уровню данной аминокислоты в плазме крови выявлено не было. 33 пациентам проведена генодиагностика полиморфизмов, ассоциированных с ГГЦ. У пациентов с МС генетические аномалии выявлялись в 90% случаев (30 человек) в виде мутации генов метионин синтетазы редуктазы MTRR, полиморфизм A66G (гетерозиготное состояние – 16 человек, гомозиготное – 7), метионин синтетазы MTR, полиморфизм A2756G (гетерозиготное состояние – 14 человек, гомозиготное – 0), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, полиморфизм C677T (гетерозиготное состояние – 14 человек, гомозиготное – 3), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, полиморфизм A1298C (гетерозиготное состояние – 7 человек, гомозиготное – 3).

При метаболических нарушениях ГГЦ, обусловленная наличием одной точечной мутации, встречалась в 23% случаев, сочетанием двух – в 43%, трех – в 17%, четырех – в 17%. При оценке уровня гомоцистеина в крови в зависимости от количества полиморфизмов значимых различий выявлено не было. В основной группе уровень гомоцистеина имел положительные корреляционные связи средней силы с МСН (Rs=0,5; p<0,05) и плотностью сгустка (Rs=0,5; p<0,05).

При проведении интегральной оценки плазменного гемостаза у пациентов основной группы выявлена более высокая плотность сгустка по сравнению с больными контрольной группы: 28 012±1013 и 25 209±1176 усл. ед., соответственно (p<0,05). Среди других параметров, ассоциированных с гиперкоагуляцией, оценивали уровни PAI-1, D-димера, количество активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+). Статистически значимые различия выявлены по уровню PAI-1. У пациентов с нарушениями углеводного обмена: данный показатель был выше, чем у больных контрольной группы: 78,78±13,00 и 43,66±4,00 нг/мл (p<0,01). В основной группе обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи средней силы между количеством активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+) и глюкозой плазмы крови натощак (Rs=0,4; p<0,05), количеством активированных тромбоцитов и постпрандиальной гликемией (Rs=0,5; p<0,05), PAI-1 и адипонектином (Rs=0,4; p<0,05), PAI-1 и лептином (Rs=0,4; p<0,05). В группе мужчин с МС и НССКФ без нарушений углеводного обмена обнаружены лишь симбатные зависимости PAI-1 с С-пептидом (Rs=0,4; p<0,05) и лептином (Rs=0,4; p<0,05).

При оценке параметров углеводного обмена выявлены закономерные межгрупповые различия (см. табл. 2).

В основной группе выявлены положительные корреляционные связи между глюкозой крови натощак и лептином (Rs=0,4; p<0,05), инсулином и лептином (Rs=0,4; p<0,05), инсулином и PAI-1 (Rs=0,4; p<0,05), отрицательные – между глюкозой крови натощак и адипонектином (Rs=–0,4;

p<0,05). В группе мужчин с МС и НССКФ без нарушений углеводного обмена наблюдались положительные связи между инсулином и лептином (Rs=0,5; p<0,05), инсулином и количеством эритроцитов в крови (Rs=0,6; p<0,05), С-пептидом и лептином (Rs=0,4; p<0,05), С-пептидом и количеством эритроцитов (Rs=0,7; p<0,05), С-пептидом и PAI-1 (Rs=0,4; p<0,05); отрицательная корреляционная связь – между инсулином и задержкой скорости сгустка (Rs=–0,4; p<0,05).

При оценке уровней адипокинов выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Концентрация лептина в основной группе была выше, чем в контрольной группе: 13,56±1,40 и 8,95±1,60 нг/мл соответственно (p<0,01). В основной группе выявлена положительная корреляционная связь между адипонектином и плотностью сгустка (Rs=0,4; p<0,05). В контрольной группе уровень адипонектина положительно коррелировал как с плотностью сгустка (Rs=0,6; p<0,05), так и с задержкой скорости сгустка (Rs=0,6; p<0,05).

Уровень общего тестостерона у пациентов с НССКФ и МС вне зависимости от наличия в его составе НУО был в пределах референтных значений, однако в основной группе отмечаются достоверно более низкие значения данного полового стероида по сравнению с пациентами контрольной группы: 11,54±0,70 и 14,50±1,10 нмоль/л соответственно (p<0,05). Вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена у больных с МС при НССКФ выявляли одинаковой силы положительную корреляционную взаимосвязь между концентрацией общего тестостерона и стационарной скоростью роста сгустка (Rs=0,4; p<0,05).

В отношении показателей красной крови значимых межгрупповых различий не обнаружено. В основной группе выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между гемоглобином и скоростью роста сгустка (Rs=0,4; p<0,05). Также в этой группе наблюдалась положительная корреляция RDW с D-димером (Rs=0,4; p<0,05) и плотностью сгустка (Rs=0,6; p<0,05).

В группе мужчин с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена выявлена взаимосвязь гематокрита с появлением спонтанных сгустков (Rs=0,5; p<0,05) и скоростью роста сгустка (Rs=0,5; p<0,05).

Значимых межгрупповых различий по уровню креатинина, СКФ и альбуминурии обнаружено не было, однако у мужчин с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена концентрация креатинина положительно коррелировала с уровнями адипонектина (Rs=0,4; p<0,05) и гомоцистеина (Rs=0,4; p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования мы оценивали состояние гемостаза и влияние факторов, ассоциированных с протромбогенными изменениями, у мужчин с МС при НССКФ. Согласно результатам экспериментальных работ, гипергомоцистеинемия в сочетании с метаболическими нарушениями вносит значительный вклад в развитие тромботических ангиопатий [5, 10]. Данные мировой литературы и полученные нами данные указывают на высокую частоту нарушений обмена гомоцистеина при сочетании МС и НССКФ [11–13]. Это можно лишь отчасти связать со снижением почечного клиренса гомоцистеина, недостаточным поступлением и/или усвоением витаминов группы В, побочными эффектами лекарственной терапии в условиях неизбежной полипрагмазии. Вероятно, более значимая роль в развитии ГГЦ принадлежит генетическим дефектам в ферментативных системах, регулирующих метаболизм данной аминокислоты [14]. У большинства обследованных пациентов с МС были выявлены полиморфизмы, ассоциированные с ГГЦ. Оценка их клинического значения требует проведения дальнейших целенаправленных исследований. При сравнении групп больных с различным составом МС мы не выявили различий по уровню гомоцистеина, что указывает на отсутствие взаимосвязи между степенью ГГЦ и наличием патологии углеводного обмена при метаболических нарушениях и согласуется с данными мировой литературы [15].

Тромбообразование представляет собой целый каскад процессов, на который влияет большое количество факторов, включая состояние эндотелия и свойства эритроцитов [16, 17]. Не вызывает сомнения повышенный риск тромбообразования в условиях ГГЦ [5, 10]. Данные мировой литературы о влиянии ГГЦ на показатели красной крови и обмен железа неоднозначны. В основной группе нами выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и средним содержанием гемоглобина в эритроците (МСН). Из данных литературы известно о положительной корреляции между уровнями сывороточного железа и гомоцистеина, а также между гомоцистеином и ферритином плазмы крови как у здоровых мужчин, так и у мужчин с инфарктом миокарда [18]. Более того, J.E. Baggott и T. Tamura (2015) установили возможность железозависимой конверсии аденозилгомо-

цистеина, цистатионина (in vitro) и метионина (in vivo) в гомоцистеин [19]. С другой стороны – экспериментально установлено гемолитическое действие гомоцистеина. Механизмы, посредством которых осуществляется данный эффект, в настоящее время уточняются. Предполагается, что гемолиз может быть опосредован воздействием на N-метил-D-аспартатный рецептор эритроцитов (NMDAP). Исследования in vitro показывают, что вероятность гемолиза выше при сочетании дефицита витамина B_{12} и высокого уровня гомоцистеина [20]. E. Zittan и соавт. (2007) установлено повышение риска развития B_{12}-дефицитной анемии у лиц с ГГЦ, обусловленной мутацией гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизм C677T, генотип TT) [21]. Также в качестве одного из потенциальных механизмов рассматриваются окисление сульфгидрильной группы гемоглобина и возникновение его внутриэритроцитарной преципитации [20].

В нашем исследовании у пациентов основной группы выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и плотностью фибринового сгустка. Неблагоприятные эффекты гомоцистеина при метаболических нарушениях опосредуются через различные факторы гиперкоагуляции [5, 22]. Данные мировой литературы указывают на значительное увеличение уровня фибриногена, числа тромбоцитов и высвобождаемых ими прокоагулянтных микрочастиц в ответ на введение гомоцистеина [23–26], однако результаты исследований в отношении показателей тромбодинамики при ГГЦ спорны. По данным R. Marchi и соавт., уровень гомоцистеина в крови не оказывает значимого влияния на показатели тромбодинамики [27]. При проведении масс-спектрометрического анализа фибриногена установлена возможность его гомоцистеинилирования, что ассоциировано с модификацией α C-домена, нарушениями латеральной ассоциации волокон и связывания с кальцием, приводящими к повреждению структуры фибринового сгустка. Более того, гомоцистеинилирование фибриногена за счет влияния на активность и процессы связывания с фибринолитическими ферментами приводят к увеличению резистености к фибринолизу [23, 28]. Также в литературе описана гомоцистеин-опосредованная активация прокоагулянтного потенциала красных клеток крови посредством высвобождения микрочастиц [26]. Выявленная вышеописанная корреляция в основной группе представляет интерес в плане дальнейшего изучения изменений показателей тромбодинамики в условиях комплексного воздействия ГГЦ и гипергликемии различной степени выраженности. Анализ уровней PAI-1 показал достоверно более высокие значения в основной группе. С одной стороны, повышение PAI-1, вероятно, указывает на выраженность функциональной несостоятельности эндотелия и протромботическую направленность у этих пациентов. Исследования показывают, что эндотелиальная дисфункция сопровождается функциональным угасанием, апоптозом, десквамацией клеток эндотелия, угнетением их регенерации с последующим усилением локальной экспрессии цитокинов и привлечением моноцитов в субэндотелиальное пространство, стимулированием высвобождения прокоагулянтов, в конечном итоге приводящими к интрагломерулярной гипертензии, повышению проницаемости гломерулярной базальной мембраны и формированию тромботических микроангиопатий [5, 29]. С другой стороны – увеличение PAI-1 у пациентов с НССКФ, МС и НУО можно объяснить более выраженной активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Данные факторы в совокупности оказывают значимую роль в формировании фиброзирования и склерозирования почечной ткани [5].

В нашем исследовании у пациентов вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в составе МС при НССКФ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем инсулина натощак, лептином и PAI-1, что согласуется с данными литературы [1, 29].

Неоднозначны данные о взаимодействиях адипонектина и PAI-1. По нашим данным, у пациентов основной группы выявлена положительная корреляция между этими показателями. Более того, вне зависимости от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена в составе МС установлена прямая зависимость между данным адипокином и плотностью фибринового сгустка. Однако при этом в группе сравнения уровень адипонектина положительно коррелировал с задержкой скорости роста сгустка. Общеизвестной является роль гипоадипонектинемии в формировании метаболических нарушений и сердечно-сосудистых поражений, ассоциированых с гиперкоагуляцией [2]. Однако в последние годы была также показана взаимосвязь между адипонектином, в частности, его высокомолекулярной формой и ренальной дисфункцией, анемией, гиперкоагуляцией при СД 2-го типа [30]. Выявленные нами положительные корреляции между адипонектином и креатинином, гликированным гемоглобином в группе срав-

нения также подтверждают ассоциацию данного адипокина с нарушением функции почек при МС. Другие работы указывают на значимость анемии и отсутствие связи с нарушением почечной функции в формировании гиперадипонектинемии у этих пациентов [31]. Также описано повышение уровня высокомолекулярного адипонектина при СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваниях [25]. В связи с неоднозначностью роли адипонектина у пациентов с различными компонентами МС требуются дальнейшие исследования для уточнения условий и механизмов реализации его действия.

У пациентов основной группы выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня гликемии натощак и после еды с количеством активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+). Данное обстоятельство, вероятно, связано с дисбалансом тромбоксансинтезирующей системы тромбоцитов и активацией тромбоцитагрегирующих агентов вследствие гипергликемии [32].

У мужчин с НССКФ и нарушениями углеводного обмена в составе МС диагностирован достоверно более низкий уровень общего тестостерона по сравнению с пациентами без данных нарушений, что, вероятно, связано с изменениями метаболизма гормона вследствие формирования первичной недостаточности клеток Лейдига и гипоталамо-гипофизарной регуляции тестикулярного стероидогенеза, нарушениями периферического метаболизма данного полового стероида и функционирования систем гипофиз-кора надпочечников, дофамин-пролактин, соматотропный гормон-ИФР-1 [33, 34]. Роль половых стероидов в патологии гемостаза у пациентов с МС и сниженной почечной функцией остается неоднозначной. С одной стороны, ряд работ указывают на то, что более низкие уровни тестостерона у мужчин при ХБП и МС ассоциированы с более высокой смертностью, однако от заместительной гормональной терапии половыми стероидами у этих пациентов рекомендуется воздержаться в связи с отсутствием ожидаемых положительных результатов [7, 33, 35]. С другой стороны – общеизвестным является вклад андрогенов в развитие гиперкоагуляции [36]. Полученная нами положительная корреляция между общим тестостероном и стационарной скоростью роста сгустка также указывает на взаимодействие системы свертывания крови и половых стероидов у пациентов с МС и НССКФ. Однако ряд исследований исключают связь высокого уровня эндогенного тестостерона с тромбофилией [37]. Неоднозначность данных о влиянии андрогенного статуса и системы гемостаза у мужчин с МС и НССКФ требует дальнейших исследований.

В основной группе выявлены положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы натощак и лептином и отрицательная – между гликемией натощак и адипонектином, что указывает на непосредственную взаимосвязь обмена углеводов и липидов при метаболических нарушениях. Более того, у пациентов при МС вне зависимости от наличия в его составе патологии углеводного обмена уровень инсулина положительно коррелирует с уровнем лептина, что согласуется с данными литературы.

Выявленные нами положительные корреляции в основной группе между гемоглобином и скоростью роста сгустка, в группе сравнения – между гематокритом и появлением спонтанных сгустков, скоростью роста сгустка указывают на непосредственное участие красных клеток крови в гемостазе. Также у мужчин с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена обнаружены положительные корреляции количества эритроцитов с инсулином и С-пептидом в сыворотке крови, что представляет интерес в плане изучения механизмов формирования эритроцитоза и его прокоагулянтного потенциала у больных с МС. Отсутствие подобной зависимости у пациентов основной группы, вероятно, свидетельствует об активизации в условиях гипергликемии различных механизмов глюкозотоксичности и других неблагоприятных влияний на эритропоэз, которые по своей силе превосходят обнаруженные в группе сравнения взаимосвязи [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин с МС и НССКФ определена высокая частота выявления ГГЦ, которая в 90% случаев ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. Степень ГГЦ у этих пациентов не зависит от наличия нарушений углеводного обмена в составе МС. Нарушения углеводного обмена при МС и начальном снижении почечной функции ассоциированы с прокоагулянтным статусом посредством повышения PAI-1, влияния на процессы формирования фибринового сгустка, многочисленных потенцирующих тромбообразование взаимосвязей между метаболическими и гематологическими показателями и факторами, регулирующими гемостаз. Роль адипонектина в развитии гиперкоагуляции остается не вполне ясной и требует уточ-

нения. Дальнейшее изучение клинического значения выявленных факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией у больных с МС и НССКФ, должно способствовать индивидуализации и повышению эффективности профилактики тромбообразования и сердечно-сосудистых событий у этих пациентов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сушкевич ГН. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза. *Медицина неотложных состояний* 2015; (6): 147-167 [Sushkevich GN. Trombogenerirujushhie sistemy pri trombofilijah razlichnogo geneza. *Medicina neotlozhnyh sostojanij* 2015; (6): 147-167]

2. Шишкин АН, Худякова НВ, Никитина ЕА, Смирнов ВВ. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. *Вестн Санкт-Петербургск ун-та Серия 11* 2013; (3): 39-56 [Shishkin AN, Hudjakova NV, Nikitina EA, Smirnov VV. Metabolicheskij sindrom u zhenshhin v perimenopauze. *Vestn S.-Peterb un-ta Ser 11* 2013; (3): 39-56]

3. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(2): 198-203. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835dda78

4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Clinicheskie rekomendatcii po diagnostike i lecheniiu diabeticheskoi` nefropatii. Nefrologiia. 2015;19(1):67-77]

5. Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН и др. Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете. *Нефрология* 2015; 19 (6): 20-27 [Hudjakova NV, Pchelin IJu, Shishkin AN i dr. Gipergomocisteinemija i kardiorenal'nyj anemicheskij sindrom pri saharnom diabete. *Nefrologija* 2015; 19 (6): 20-27]

6. Yang T, Chu CH, Hsu CH et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(6):532-538. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01607.x

7. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S et al. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis* 2014;64(3):367-374. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.010

8. Ryu S, Chang Y, Woo HY et al. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009;53(1): 59-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.027

9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

10. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes* 2014;5(5):697-710. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.697

11. Mao S, Xiang W, Huang S, Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2014;431:206-210. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.007

12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48-52 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev RV i dr. Rasprostranennost' gipergomocisteinemii v zavisimosti ot stadii hronicheskoj bolezni pochek. *Nefrologija* 2005; 9 (2): 48-52]

13. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR et al. Plasma homocysteine is adversely associated with glomerular filtration rate in asymptomatic black and white young adults: the Bogalusa heart study. *Eur J Epidemiol* 2009;24(6):315-319. doi: 10.1007/s10654-009-9340-0

14. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol* 2012;59(2):185-194

15. Zhao MJ, Yang YH, Zhou SJ et al. [Serum homocysteine and metabolic syndrome in middle-aged and elderly men]. [Article in Chinese, abstract in English] *Zhonghua Nan Ke Xue* 2016;22(2):138-142

16. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011;108(10):1284-1297. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056

17. Сухарева ЕГ, Левин ГЯ. Влияние микровезикул эритроцитов на конечный этап свертывания крови. *Вестн Нижегород ун-та им Н.И. Лобачевского* 2014; 1 (2): 233-236 [Suhareva EG, Levin GJa. Vlijanie mikrovezikul jeritrocitov na konechnyj jetap svertyvanija krovi. *Vestn Nizhegorod un-ta im. N.I. Lobachevskogo* 2014; 1 (2): 233-236]

18. Schiepers OJG, Durga J. Response to Baggott and Tamura: «Serum iron parameters and plasma total homocysteine concentrations». *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66A: 657-658

19. Baggott JE, Tamura T. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients* 2015;7(2):1108-1118. doi: 10.3390/nu7021108

20. Acharya U, Gau JT, Horvath W et al. Hemolysis and hyperhomocysteinemia caused by cobalamin deficiency: three case reports and review of the literature. *J Hematol Oncol* 2008;1:26. doi: 10.1186/1756-8722-1-26

21. Zittan E, Preis M, Asmir I et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(1):H860-H865. doi: 10.1152/ajpheart.01189.2006

22. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;124(3):139-152. doi: 10.1042/CS20120198

23. Malinowska J, Olas B. Homocysteine and its thiolactone-mediated modification of fibrinogen affect blood platelet adhesion. *Platelets* 2012;23(5):409-412. doi: 10.3109/09537104.2011.625509

24. Olas B, Malinowska J, Rywaniak J. Homocysteine and its thiolactone may promote apoptotic events in blood platelets in vitro. *Platelets* 2010;21(7):533-540. doi: 10.3109/09537104.2010.501119

25. Hara K, Uchida T, Takebayashi K et al. Determinants of serum high molecular weight (HMW) adiponectin levels in patients with coronary artery disease: associations with cardio-renal-anemia syndrome. *Intern Med* 2011;50(24):2953-2960

26. Xie R, Jia D, Gao C et al. Homocysteine induces procoagulant activity of red blood cells via phosphatidylserine exposure and microparticles generation. *Amino Acids* 2014;46(8):1997-2004. doi: 10.1007/s00726-014-1755-6

27. Marchi R, Carvajal Z, Weisel JW. Comparison of the effect of different homocysteine concentrations on clot formation using human plasma and purified fibrinogen. *Thromb Haemost* 2008;99(2):451–452. doi: 10.1160/TH07-06-0404

28. Sauls DL, Arnold EK, Bell CW et al. Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia. *Thromb Res* 2007;120(1):117–126. doi: 10.1016/j.thromres.2006.08.001

29. Кучер АГ, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек 2005; 9(1): 9-19 [Kucher AG, Smirnov AV, Kaiukov IG i dr. Leptin – novy`i` gormon zhirovoi` tkani: znachenie v razvitii ozhireniia, patologii serdechno-sosudistoi` sistemy` i pochek 2005; 9(1): 9-19]

30. Aso Y, Wakabayashi S, Terasawa T et al. Elevation of

serum high molecular weight adiponectin in patients with Type 2 diabetes and orthostatic hypotension: association with arterial stiffness and hypercoagulability. *Diabet Med* 2012;29(1):80-87. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03364.x

31. Aso Y, Suganuma R, Wakabayashi S et al. Anemia is associated with an elevated serum level of high-molecular-weight adiponectin in patients with type 2 diabetes independently of renal dysfunction. *Transl Res* 2009;154(4):175-182. doi: 10.1016/j.trsl.2009.07.005

32. Grant PJ. Diabetes mellitus as a protrombotic condition *J Intern Med* 2007;262 (2):157-172. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x

33. Иванов НВ, Сильницкий ПА, Ворохобина НВ. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом. *Балтийск журн соврем эндокринол* 2011; (2): 98-105 [Ivanov NV, Sil'nickij PA, Vorohobina NV. Narushenija reproduktivnoj funkcii u muzhchin s metabolicheskim sindromom. *Baltijskij zhurnal sovremennoj jendokrinologii* 2011; (2): 98-105]

34. Ventimiglia E, Capogrosso P, Serino A et al. Metabolic syndrome in White-European men presenting for secondary couple's infertility: an investigation of the clinical and reproductive burden. *Asian J Androl* 2016. doi: 10.4103/1008-682X.175783. [Epub ahead of print]

35. Dhindsa S, Reddy A, Karam JS et al. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):359-366. doi: 10.1530/EJE-15-0359

36. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014;63(8):989-994. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.005

37. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P. et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost 2*014;12(3):297-305. doi: 10.1111/jth.12484.

38. Гарипова МИ, Усманова РР, Веселов СЮ и др. Закономерности транспорта гидрофильных гормонов в крови человека *Вестн Башкирск ун-та* 2013; 18 (4): 1062-1064 [Garipova MI, Usmanova RR, Veselov SJu i dr. Zakonomernosti transporta gidrofilnyh gormonov v krovi cheloveka *Vestn Bashkirsk un-ta* 2013, 18 (4): 1062-1064]

39. Салтыков ББ, Пауков ВС. Диабетическая микроангиопатия. *Медицина*, М., 2002; 238 [Saltykov BB, Paukov VS. Diabeticheskaja mikroangiopatija / B.B. Saltykov, B.C. Paukov. *Medicina,* M., 2002; 238]

Сведения об авторах:

Худякова Наталья Валерьевна
Россия, 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, терапевтическое отделение поликлиники, канд. мед. наук. Тел.: (812) 339-39-39,
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: uhs83@mail.ru
Natalia Hudiakova MD, PhD
Affiliations: 197374, Russia, St-Petersburg, Optikov st., build. 54, The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Therapeutic department of outpatient clinic, Phone (812) 339-39-39
199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build. 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Phone (812) 326-03-26, E-mail: uhs83@mail.ru

Беззубова Татьяна Германовна
Россия, 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, заведующая терапевтическим отделением поликлиники. Тел.: (812) 339-39-39, E-mail bezzubovat@mail.ru
Tatiana Bezzubova
Affiliations: 197374, Russia, St-Petersburg, Optikov st., build 54, The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Head of therapeutic department of outpatient clinic. Phone (812) 339-39-39; E-mail: bezzubovat@mail.ru

Пчелин Иван Юрьевич
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, канд. мед. наук. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: cftspbu@mail.ru
Ivan Pchelin MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build. 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone (812) 326-03-26; E-mail: cftspbu@mail.ru

Проф. Шишкин Александр Николаевич
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, д-р мед. наук. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru
Prof. Alexandr N. Shishkin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone (812) 326-03-26; E-mail: alexshishkin@bk.ru

Смирнов Виктор Владимирович
Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии и ВПТ, канд. мед. наук. Тел.: (812) 295-06-46, E-mail: vs@kodeks.com
Victor Smirnov MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaia st., build 2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology and military-field therapy. Phone (812) 295-06-46; E-mail: vs@kodeks.com

Иванов Никита Владимирович
Россия, 195273, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, канд. мед. наук. Тел.: (812) 555-08-70, E-mail: baltic.forum@gmail.com
Nikita Ivanov MD, PhD
Affiliations: 195273, Russia, St-Petersburg, Vavilovih st., build 14, North-West State Medical University named after I.I. Metchnikov, Endocrinology Department named after V.G. Baranov. Phone (812) 5550870; E-mail: baltic.forum@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.