

Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Садов Р.И., Панова И.А., Баев Т.О., Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В., Клычева М.М., Веселкова Ю.Н.

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОВОДОРОДА У ЖЕНЩИН С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава РФ, 153045, Иваново, Россия

Обследованы 70 женщин в сроке беременности 22-40 недель и родившихся у них новорожденных. Из них 15 женщин с умеренной преэклампсией (ПЭ) составили 1 группу, 22 женщины с тяжелой ПЭ – 2 группу и 33 женщины с неосложненным течением беременности без гипертензивных расстройств – контрольная группа. Забор крови у женщин проводился при поступлении в клинику, у новорожденных кровь забирали на 3-5 сутки жизни. Концентрацию сероводорода (H_2S) определяли по методу К. Ку и соавт. [17]. Установлено снижение уровня сероводорода в сыворотке крови женщин, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией. У новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, выявлено в крови увеличение концентрации сероводорода, что, вероятно, является компенсаторной реакцией, направленной на восстановление сосудистого гомеостаза в период ранней постнатальной адаптации.

Ключевые слова: новорожденные; беременные; преэклампсия; гипертензивные расстройства; сероводород.

Для цитирования: Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Садов Р.И., Панова И.А., Баев Т.О., Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В., Клычева М.М., Веселкова Ю.Н. Содержание сероводорода у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией в III триместре беременности и их новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 396-400. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-396-400>

Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Sadov R.I., Panova I.A., Baev T.O., Kuzmenko G.N., Kharlamova N.V., Klycheva M.M., Veselkova Yu.N.

HYDROGEN SULFIDE CONTENT IN WOMEN WITH MODERATE AND SEVERE PREECLAMPSIA IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY AND THEIR NEWBORNS

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, 153045, Ivanovo, Russian Federation

We examined 70 women who were 22-40 weeks pregnant and their newborns. Of these, 15 women with moderate PE made up group 1, 22 women with severe PE-group 2, and 55 women with uncomplicated pregnancy without hypertensive disorders-the control group. Blood was collected from women when they were admitted to the clinic, and blood was taken from newborns for 3-5 days of life. The concentration of hydrogen sulfide was determined by the method of K. Qu et al [17]. There was a decrease in the level of hydrogen sulfide in the blood serum of women whose pregnancy was complicated by severe preeclampsia. In newborns born to mothers with preeclampsia, an increase in the concentration of hydrogen sulfide was detected in the blood, which is probably a compensatory reaction aimed at restoring vascular homeostasis during early postnatal adaptation.

Key words: newborns; pregnant women; preeclampsia; hypertensive disorders; hydrogen sulfide.

For citation: Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Sadov R.I., Panova I.A., Baev T.O., Kuzmenko G.N., Kharlamova N.V., Klycheva M.M., Veselkova YU.N. Hydrogen sulfide content in pregnant women with preeclampsia in late gestation and their newborns. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical laboratory diagnostics)*. 2021; 66 (7) 396-400 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-396-400>

For correspondence: Popova Irina Gennadievna, candidate of medical sciences, researcher of laboratory of clinical biochemistry and genetics; e-mail: i_g_popova@mail.ru

Information about authors:

Popova I.G., <http://orcid.org/0000-0003-1836-3523>;
Sitnikova O.G., <http://orcid.org/0000-0003-2604-0724>;
Nazarov S.B., <http://orcid.org/0000-0003-1545-7655>;
Sadov R.I., <http://orcid.org/0000-0002-8776-7743>;
Panova I.A., <http://orcid.org/0000-0002-0828-6547>;
Baev T.O., <http://orcid.org/0000-0002-8198-0316>;
Kuzmenko G.N., <http://orcid.org/0000-0001-5772-9271>;
Kharlamova N.V., <http://orcid.org/0000-0003-2867-1693>;
Klycheva M.M., <http://orcid.org/0000-0002-1725-8505>;
Veselkova Yu.N., <https://orcid.org/0000-0002-7485-1903>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study is supported by RFBR grant № 18-415-370002.

Received 29.06.2020
Accepted 19.03.2021

Введение. Известно, что преэклампсия (ПЭ) – мульти-системное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, нередко отеками, и проявлениями полиорганной недостаточности [1]. В настоящее время в патогенезе преэклампсии выделяется несколько концепций развития этого осложнения беременности, рассматривается роль нарушения ангиогенных механизмов, продукции оксида азота, а также роли аутоантител и окислительного стресса [2]. Считается, что пусковым моментом развития ПЭ является дисфункция эндотелия, которая лежит в основе нарушения ремоделирования спиральных артерий, что ведет к снижению перфузии и развитию гипоксии в тканях [3,4,5]. Немаловажную роль в патофизиологии преэклампсии играет плацентарный окислительный стресс, являющийся результатом недостаточного ремоделирования спиральных артерий [6].

Отмечено, что для нормального функционирования плацентарного сосудистого русла необходим сероводород (H_2S) [7]. H_2S – газообразный мессенджер, продуцируемый главным образом цистатион-γ-лиазой (CSE), является проангиогенным вазодилатором. Снижение экспрессии CSE в плаценте, определяемой полимеразной цепной реакцией в реальном времени, способствует нарушению ангиогенного баланса во время беременности, что может привести к нарушению плаценти и развитию гипертензии и преэклампсии у матери. [8,10]. Ряд исследователей на экспериментальной модели ПЭ у грызунов показали, что при ПЭ возникает снижение активности васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), и увеличение антиангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) [9]. В условиях дисбаланса ангиогенных факторов роста система H_2S /CSE ограничивает экспрессию sFlt-1 и растворимого эндоглина (sEng) и способствует восстановлению плацентарной сосудистой сети, тем самым препятствует развитию симптомов ПЭ и способствует улучшению условий для роста и развития плода у мышей [10]. Эндогенный H_2S является регулятором кровяного давления, индуцирует вазорелаксацию через АТФ-чувствительные калиевые каналы в сосудистых гладкомышечных клетках [11]. Выявлена роль этого газа в воспалительных процессах, а также рассматривается возможность его использования для коррекции метаболических нарушений в легких и сердечно-сосудистой системе [12]. Отмечено нейропротекторное и антиоксидантное действие H_2S при

исследовании тканей мозга беременных крыс [13, 14]. Показано, что в низких концентрациях H_2S способен проявлять антиоксидантный эффект путем взаимодействия с активными формами кислорода (АФК) и пероксинитритом (ONOO–), в высоких концентрациях H_2S оказывает наоборот цитотоксическое действие на клетки [8].

В ранее проведенных нами исследованиях выявлено, что у новорожденных уровень H_2S , определяемый в пуповинной крови, является значимым фактором прогнозирования функционирующего артериального протока [14], маркером для прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных [15, 16].

В доступной литературе, данные о содержании H_2S в крови женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией разной степени тяжести, и в крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ практически отсутствуют.

Цель исследования – определить содержание H_2S у женщин с преэклампсией разной степени тяжести в III триместре беременности и их новорожденных.

Материал и методы. Взятие крови на исследование проводили у 70 беременных в срок гестации 22-40 недель, поступивших в акушерскую клинику «Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России и их новорожденных. Все пациентки при поступлении в клинику подписали информированное согласие на обследование, включающее взятие крови у них и их новорожденных, на что имелось одобрение этического комитета. Основную группу составили 37 беременных с ПЭ разной степени тяжести, которая в зависимости от степени тяжести ПЭ была разделена на 2 группы: в первую вошли 15 беременных с умеренной ПЭ и их новорожденные дети; во вторую группу – 22 пациентки с тяжелой ПЭ и их новорожденные дети. Контрольную группу составили 33 женщины без признаков ПЭ и их новорожденные дети.

Концентрацию H_2S определяли по методу К. Qu, С.Р.Л.Н. Chen, В. Halliwell и соавт. [17]. Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft»). Данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей Q1 и Q3 в формате *Me* (Q1;Q3). Использовали критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для определения статистической значимости в случае независимых выборок и критерий Вилкоксона при парных сравнениях. Все результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень статистической значимости).

Таблица 1

Показатели сероводорода в крови беременных женщин с преэклампсией разной степени тяжести

Признак	Контрольная группа, n=33	Основная группа с ПЭ, n=37	1 группа с умеренной ПЭ, n=15	2 группа с тяжелой ПЭ, n=22
H_2S , мкмоль/л	71,5 [61; 82]	58,5 [43; 74]	56,5 [52; 74]	52,5 [43; 58]
p_1				0,009

Примечание. Здесь и в табл.2: n – число больных, p_1 – достоверные отличия в сравнении с контрольной группой. Данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей Q1 и Q3 в формате *Me* (Q1;Q3).

Результаты. Данные исследований содержания H_2S у беременных и их новорожденных представлены в табл. 1.

При анализе результатов исследований выявлено, что у беременных женщин с преэклампсией содержание H_2S в сыворотке крови имело тенденцию к снижению по сравнению с женщинами контрольной группы, однако без достоверных различий. У пациенток, беременность которых осложнилась тяжелой ПЭ содержание H_2S было в 1,4 раза снижено по сравнению с женщинами группы контроля ($p = 0,0090$). Достоверных различий при сравнении результатов в группах в зависимости от степени тяжести преэклампсии не выявлено.

Данные исследований содержания H_2S у новорожденных представлены в табл. 2.

У новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, содержание H_2S в сыворотке крови было повышено в 1,3 раза по сравнению с группой новорожденных от матерей контрольной группы ($p = 0,018$), причем повышение показателя отмечено у новорожденных, родившихся у матерей с умеренной и тяжелой ПЭ ($p = 0,016$, $p = 0,018$). Достоверных различий в содержании H_2S в сыворотке крови ново-

рожденных, родившихся от матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией, не выявлено.

Данные корреляционного анализа у новорожденных от матерей с ПЭ представлены в табл. 3.

По данным корреляционного исследования у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ выявлены положительные взаимосвязи между содержанием H_2S в крови и степенью тяжести дыхательной недостаточности и церебральной ишемии, а также отрицательные с оценкой состояния ребенка по шкале Апгар и его соматометрическими показателями.

Обсуждение. Как показали многочисленные исследования, одной из систем, где сероводород играет ключевую роль как сигнальная молекула, является сердечно-сосудистая система, в частности – кровеносные сосуды. В сосудах артериального русла он принимает активное участие в регуляции артериального давления [18]. Исследования W. Zhao и соавт. [19] показали, что уровень H_2S в крови у больных артериальной гипертензией был снижен по сравнению с группой лиц с нормальными показателями артериального давления. По данным нашего исследования выявлено, что у беременных при ПЭ было снижено содержание H_2S в крови, что является проявлением

Таблица 2

Показатели сероводорода в крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ разной степени тяжести

Признак	Новорожденные от матерей контрольной группы, $n=33$	Новорожденные от матерей основной группы с ПЭ, $n=37$	Новорожденные от матерей с умеренной ПЭ, $n=15$	Новорожденные от матерей с тяжелой ПЭ, $n=22$
H_2S , мкмоль/л	33,5 [23; 43]	43 [26; 58]	40 [26; 52]	42 [28; 58]
p_1		0,018	0,016	0,018

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ

Новорожденные, родившиеся у матерей с умеренной ПЭ		r
H_2S	Степень тяжести внутриутробной пневмонии	0,81
H_2S	Степень тяжести дыхательной недостаточности	0,80
H_2S	Степень тяжести церебральной ишемии	0,54
H_2S	Степень тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний	0,81
H_2S	Масса ребенка	-0,78
H_2S	Рост ребенка	-0,73
H_2S	Оценка по шкале Апгар	-0,78
Новорожденные, родившиеся у матерей с тяжелой ПЭ		r
H_2S	Степень тяжести внутриутробной пневмонии	0,74
H_2S	Степень тяжести дыхательной недостаточности	0,80
H_2S	Степень тяжести церебральной ишемии	0,66
H_2S	Степень тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний	0,64
H_2S	Степень тяжести анемии	0,34
H_2S	Масса ребенка	-0,61
H_2S	Рост ребенка	-0,78
H_2S	Оценка по шкале Апгар	-0,55

дисфункциональных изменений эндотелия и плацентарной недостаточности. Отмечено более выраженное снижение содержания сероводорода у беременных с тяжелой ПЭ, что позволяет использовать этот показатель в дополнение к общепринятым исследованиям при оценке тяжести преэклампсии у женщин.

D.L. Gumina и соавт. [20] отмечено, что у детей, родившихся у матерей с преэклампсией, развивается эндотелиальная дисфункция, которая может привести к развитию патологии периода новорожденности. Дисфункция эндотелия лежит в основе нарушений микроциркуляции и развития расстройств церебральной гемодинамики, сердечно-сосудистых нарушений у детей [14, 16]. Известно, что сероводород в организме проявляет свойства сигнальной молекулы и выполняет функции регулятора кровяного давления, нейротрансмиттера, иммуномодулятора и анти-апоптозного агента, а также оказывает противовоспалительное действие [21]. У обследованных нами новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, отмечено повышение уровня H_2S в крови, что, вероятно, является компенсаторной реакцией, направленной на восстановление сосудистого гомеостаза в период ранней постнатальной адаптации. Выявленные корреляционные взаимосвязи содержания H_2S в крови новорожденных от матерей с ПЭ и показателями состояния здоровья детей подтверждают полученные результаты, что позволяет использовать H_2S как маркер для оценки тяжести выявленных перинатальных нарушений.

Выводы

1. Установлено снижение содержания сероводорода в сыворотке крови женщин, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией.

2. Выявлено увеличение содержания сероводорода в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, уровни H_2S коррелируют с показателями состояния здоровья новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование поддержано грантом РФФИ № 18-415-370002.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4, 5, 7, 9-13, 17-21
см. REFERENCES)

1. Адамьян Л.В., Серова В.Н., Сухих Г.Т., Филиппова О.С. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Проблемы репродукции*. 2017; 23(6): 80-174.
3. Панова И.А., Рокотянская Е.А., Кузьменко Г.Н., Кудряшова А.В., Попова И.Г., Сытова Л.А., Назаров С.Б., Хлипунова Д.А. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 10 (61): 692-6.
6. Иванова А.С., Попова И.Г., Назаров С.Б. Состояние NO-зависимых механизмов в плаценте и у плодов белых крыс при нормальной беременности и на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011; 2: 32-5.
8. Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей.

Вестник РАМН. 2015; 70(2): 237-41. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1318.

14. Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Ситникова О.Г., Горожанина Т.З., Назаров С.Б. Исследование сероводорода в пуповинной крови для прогнозирования функционирования артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных. *Педиатрия*. 2019; 5: 19-26. DOI: 10.17816/PED10519-26.
15. Назаров С.Б., Попова И.Г., Ситникова О.Г., Малышкина А.И., Кузьменко Г.Н., Чаша Т.В., Харламова Н.В. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Патент RU 2676703 C1; 2019.
16. Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М., Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Абрамова И.В. Исследование содержания сероводорода в пуповинной крови для прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018; 2-2 (21):117-9.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Serova V.N., Suhikh G.T., Filippova O.S. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (treatment Protocol). *Problemy reproduktivnoy*. 2017; 23(6): 80-174. (in Russian)
2. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(6): 1102-13. DOI: 10.2215/CJN.12081115.
3. Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Kuz'menko G.N., Kudryashova A.V., Popova I.G., Sytova L.A., Nazarov S.B., Hlipunova D.A. Markers of inflammatory response and endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders of various Genesis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 10 (61): 692-6. (in Russian)
4. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H2S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 119-21. DOI: 10.3389/fphar.2014.00119.
5. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Cocceani F., Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8(1): 41-5. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y.
6. Ivanova A.S., Popova I.G., Nazarov S.B. the State of NO-dependent mechanisms in the placenta and against the background of disorders of utero-placental blood circulation. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2011; 2: 32-5. (in Russian)
7. Holwerda K.M., Karumanchi S.A., Lely A.T. Hydrogen sulfide: role in vascular physiology and pathology. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24(2): 170-6. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000096.
8. Kolesnikov S.I., Vlasov B.Ya., Kolesnikova L.I. hydrogen Sulfide as the third essential gas molecule of living tissues. *Vestnik RAMN*. 2015; 70(2): 237-41. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1318. (in Russian)
9. Ahmed A., Rezaei H., Broadway-Stringer S. Evidence-Based Revised View of the Pathophysiology of Preeclampsia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 355-74. DOI: 10.1007/5584_2016_168.
10. Wang K., Ahmad S., Cai M., Rennie J., Fujisawa T., Crispi F. et al. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation*. 2013; 127(25): 2514-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001631.
11. Elsey D.J., Elsey D.J., Fowkes R.C., Baxter G.F. L-cysteine stimulates hydrogen sulphide synthesis in myocardium, associated with attenuation of ischemia-reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharm. Therap.* 2010; 1(15): 53-9.
12. Liu Y.H., Yan C.D., Bian J.S. Hydrogen sulfide: a novel signaling molecule in the vascular system. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; 58(6): 560-9. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31820eb7a1.

BIOCHEMISTRY

13. Yakovleva O.V., Ziganshina A.R., Dmitrieva S.A., Arslanova A.N., Yakovlev A.V., Minibayeva F.V. et al. Hydrogen Sulfide Ameliorates Developmental Impairments of Rat Offspring with Prenatal Hyperhomocysteinemia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018; 12: 13. DOI: 10.1155/2018/2746873.
14. Kharlamova N.V., Fisyuk YU.A., Sitnikova O.G., Gorozhanina T.Z., Nazarov S.B. Investigation of hydrogen sulfide in umbilical cord blood for predicting the functioning of the arterial duct in deep-premature newborns. *Pediatr.* 2019; 5: 19-26. DOI: 10.17816/PED10519-26. (in Russian)
15. Nazarov S.B., Popova I.G., Sitnikova O.G., Malyshkina A.I., Kuzmenko G.N., Chasha T.V., Kharlamova N.V. Method for predicting intraventricular hemorrhages in newborns. Patent RU 2676703 C1; 2019. (in Russian)
16. Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Klycheva M.M., Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Abramova I.V. Investigation of the content of hydrogen sulfide in umbilical cord blood for the prediction of intraventricular hemorrhages in newborns. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2018; 2-2 (21):117-9.(in Russian)
17. Qu K., Chen C.P.L.H., Halliwell B., DPhil DSc. Hydrogen Sulfide Is a Mediator of Cerebral Ischemic. *Damage Stroke*. 2006; 2: 889-93.
18. Wang R. Hypothesis Free Access. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J*. 2002; 16(13): 1792-8. DOI: 10.1096/fj.02-0211hyp.
19. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. *EMBO J*. 2001; 20: 6008-16. DOI: 10.1093/emboj/20.21.6008.
20. Gumina D.L., Black C.P., Balasubramaniam V., Winn V.D., Baker C.D. Umbilical Cord Blood Circulating Progenitor Cells and Endothelial Colony-Forming Cells Are Decreased in Preeclampsia. *Reprod Sci*. 2017; 24 (7): 1088-96. DOI: 10.1177/1933719116678692.
21. Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxid. Redox Signal*. 2014; 20: 783-93.

Поступила 29.06.20
Принята к печати 19.03.21