

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С
Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Головина О.Г., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Карпич С.А.,
Бессмельцев С.С., Сидоркевич С.В., Папаян Л.П.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение “Российский научно-
исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-
биологического агентства», Россия*

Резюме

Введение: Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН), такие как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) – заболевания клональной природы, характеризующиеся аномальным развитием миелоидного ростка кроветворения. Течение МПН нередко осложняется тромбозами различной локализации, профилактика которых во многом зависит от адекватности лабораторной оценки состояния гемостаза пациента. Общепринятые в настоящее время в клинической практике методы исследования гемостаза – активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновый тест по Квику, тромбиновое время и концентрация фибриногена практически не изменяются даже у больных с тромбоэмболическими осложнениями и соответственно не могут быть рекомендованы для прогнозирования их развития. Адекватную информацию о тромботической направленности изменений системы гемостаза, скорее всего, дадут те тесты, которые позволят выявить нарушения механизмов, препятствующих развитию тромбоза, в частности, в системе фибринолиза.

Целью настоящего исследования явилась оценка показателей системы фибринолиза у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

Материалы и методы: Обследовано 80 пациентов с МПН, среди которых 29 человек были с ИП, 21 – с ЭТ и 30 больных ПМФ. Группа контроля включала 19 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Определяли время Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ХПз-ЗЭЛ, сек), уровень D-димера (нг/мл) и показатели тромбоэластографии (Ly30 и Ly60), характеризующие результат процесса фибринолиза через 30 и 60 минут после достижения максимальной амплитуды образования сгустка. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Microsoftoffice Excel и STATISTICA 12.0.

Результаты: Показатели тромбоэластограмм (Ly30 и Ly60) у больных ЭТ, ИП и ПМФ были значимо меньше, чем в группе контроля. Время ХПз-ЗЭЛ у пациентов с ИП и ЭТ не отличалось от контрольной группы. У больных ПМФ имелась лишь тенденция к увеличению этого

показателя, тогда как значимое удлинение времени XIIa-ЗЭЛ наблюдалось у данной категории пациентов относительно других групп больных. У всех больных МПН отмечено значимое увеличение уровня D-димера.

Заключение. При обследовании пациентов с МПН выявлены признаки угнетения фибринолиза по данным тромбоэластографии, наиболее выраженные у больных ИП и ПМФ. Повышение уровня D-димера на фоне следует расценивать как активацию системы гемостаза. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении эффективности работы фибринолитической системы крови, что может привести к дисбалансу в системе гемостаза с развитием протромботических изменений у больных МПН.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы, уровень D-димера, тромбоэластография

FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Silina N.N, Korsakova N.E., Golovina O.G., Tarkovskaya L.R., Smirnova O.A.,

Karpich S.A., Bessmeltsev S.S., Sidorkevich S.V., Papayan L.P.

Russian Research Institute of hematology and Transfusiology, Russia

Abstract

Introduction: Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) such as polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are characterized by thrombotic complications. Currently there is not general diagnostic laboratory method for the development of thrombosis. Disorders in the system of fibrinolysis are one of the factors that contribute to the progress of thrombosis. The time of XIIa-dependent fibrinolysis, D-dimer level and fibrinolytic parameters of thromboelastography can extend with these patients and represent a change of the balance between blood coagulation and fibrinolysis.

Aim of this study to estimate parameters of fibrinolysis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms.

Materials and methods. The study involved 80 patients with MPN (29 with PV, 21 with ET and 30 with PMF) and 19 healthy controls. XIIa-dependent fibrinolysis (seconds), D-dimer level (ng/ml) and parameters of thromboelastography characterizing the results of the fibrinolysis process 30 and 60 minutes after reaching the maximum amplitude of clot formation (Ly30 and Ly60) were tested by instructions. Microsoft office Excel and STATISTICA 12.0 were used.

Results: Ly30 and Ly60 (TEG) in patients with ET, PV and PMF were significantly lower than in the control group. The most expressed changes in fibrinolysis (prolongation of time XIIa-dependent fibrinolysis) are identified in patients with PMF, while this parameter in patients with PV and ET is not differ from the control but it has a tendency to both decrease and increase. Increase of the D-dimer level was found in all patients with MPN.

Conclusion. Investigation of patients with MPN identified inhibition of fibrinolysis according to thromboelastography as well as an increase in the level of D-dimer. In patients with PV and PMF were detected significant changing of parameters. These changes indicated inhibition of fibrinolysis. Fibrinolytic system disfunction could lead to imbalance in hemostatic system with prothrombotic states development in MPN.

Key words: polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, the time of XIIa-dependent fibrinolysis, D-dimer level, thromboelastography

Введение

Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) являются клональными заболеваниями, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохраняющейся терминальной дифференцировки и, как правило, сопровождаются изменениями показателей крови. В группу классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований отнесены истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Приобретенные соматические мутации, лежащие в основе патогенеза МПН, представлены мутациями генов JAK2 (V617F, экзон 12), MPL и CALR и наблюдаются примерно у 90 % больных [1]. ИП – это МПН с поражением гемопоэтических стволовых клеток. Заболевание характеризуется избыточной пролиферацией клеток эритроидной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной направленности с последующим развитием экстрамедуллярного кроветворения, частыми тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) и исходом во вторичный миелофиброз и бластную трансформацию [2]. Развитию ТЭО способствуют повышение вязкости крови, тромбоцитоз, изменение сосудистой стенки, наличие мутации гена JAK2V617F и индивидуальные особенности пациента (возраст, тромботический анамнез и метаболические нарушения), что приводит к нарушению кровообращения в органах и тканях [3]. ЭТ также относится к заболеваниям клональной неопластической природы с гиперплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга, персистирующим тромбоцитозом и предрасположенностью к тромбозу. Сосудистые осложнения проявляются нарушением микроциркуляции, артериальными и венозными тромбозами нетипичной локализации, таких как брыжеечные и систем воротной и нижней полый вены [4]. ПМФ характеризуется

клональным расстройством полипотентной гемопоэтической стволовой клетки, фиброзом костного мозга, спленомегалией и экстрамедуллярным гемопоэзом. Заболевание часто осложняется прогрессирующей анемией и выраженной спленомегалией с присоединением симптомов опухолевой интоксикации. Носительство мутации JAK2V617F, комплекс клинических факторов и изменение клеточных структур, как и при других МПН, может привести к развитию тромбоэмболических осложнений [5].

Для оценки состояния системы свёртывания крови у пациентов с МПН в рутинной практике применяют скрининговые лабораторные тесты контроля, такие как активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновый тест по Квику, тромбиновое время и концентрация фибриногена. Известно, что результаты перечисленных тестов далеко не всегда дают возможность оценить тромботическую направленность изменений системы гемостаза, которая развивается при одновременном влиянии целого ряда эндогенных факторов, а также интенсивного медикаментозного воздействия [6]. Адекватную информацию о состоянии свёртывающей системы крови у таких больных могут предоставить исследования отдельных факторов, которые отражают или способствуют развитию гиперкоагуляции, наряду с выполнением интегральных тестов, наиболее полно оценивающих наличие тех или иных отклонений. К настоящему времени установлен целый ряд лабораторных особенностей, сопровождающих развитие ТЭО у пациентов с МПН. Это развитие эндотелиальной дисфункции, увеличение уровня таких значимых составляющих системы гемостаза как фактор VIII и фактор Виллебранда, несостоятельность системы протеина С, которая является системой естественных антикоагулянтов [6]. Однако меньшее внимание уделено системе фибринолиза, которая является неотъемлемой составляющей гемостаза и призвана ограничивать распространение отложений фибрина, тем самым препятствуя развитию тромбоза. Для оценки состояния системы фибринолиза в лабораторной практике наиболее доступны и часто используются такие исследования, как определение уровня D-димера, времени Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ХПз-ЗЭЛ), а также выполнение интегрального метода тромбоэластографии (ТЭГ). Уровень D-димера – неспецифический тест, который отражает с одной стороны активность фибринолиза, с другой – возможное развитие тромбинемии. Известно, что на конечном этапе свертывания крови при участии фактора XIIIa, активированного тромбином, образуется нерастворимый фибрин, в котором D-домены соседних молекул фибрин-мономера ковалентно связаны между собой с образованием D-димерных комплексов. Фибрин служит субстратом для пламина – основного фермента фибринолиза, который вызывает последовательное расщепление этого белка с образованием целого ряда продуктов его деградации различного молекулярного веса. Конечными продуктами процесса фибринолиза являются D-димеры, дальнейшее расщепление

которых не происходит. Значимое увеличение уровня D-димеров свидетельствует об избыточном образовании нерастворимого фибрина, которому предшествует усиление коагуляционного каскада, обусловленное развитием тромбинемии, что позволяет трактовать повышение уровня D-димера как признак чрезмерного образования тромбина [7]. Тест, определяющий время Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ХПЗЭЛ), является скрининговым исследованием, которое оценивает состоятельность фибринолиза и степень сохранности баланса между фибринолитической и коагуляционной активностью. Метод тромбоэластографии – интегральный метод оценки свёртывающей системы крови. ТЭГ позволяет в течение короткого промежутка времени оценить отдельные фазы и функциональное состояние системы гемостаза в целом [8]. Важным преимуществом метода (ТЭГ) является отсутствие сложной пробоподготовки и возможность быстро и непосредственно «у постели больного» выполнить исследование. Большое значение имеет то, что для оценки динамики коагуляционного процесса необходимо лишь малое количество цельной стабилизированной крови, не требующей центрифугирования, и, следовательно, содержащей все форменные элементы, принимающие непосредственное участие в функционировании гемостаза. Данный метод позволяет отобразить кинетику тромбообразования, плотность образующегося фибринового сгустка и состояние фибринолиза [9, 10]. Процесс фибринолиза характеризуют показатели Ly30 и Ly60, которые оценивают уменьшение размера сгустка через 30 и 60 минут соответственно после достижения максимальной амплитуды [11, 12]. Перечисленные методы нашли широкое применение в лабораторной практике и могут оказаться информативными при выявлении развития тромботического риска у больных МПН.

Целью настоящего исследования явилась оценка показателей системы фибринолиза у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2016 года [13]. Пациентов с истинной полицитемией было 29 человек (16 мужчин и 13 женщин), медиана возраста составила 63 года, тромбозы в анамнезе были у 9 (31,03%) пациентов. С эссенциальной тромбоцитемией – 21 больной (мужчин – 3, женщин – 18 человек) в возрасте от 40 до 64 лет (медиана – 55 лет), тромбозы – у 2 (9,52%) человек. С первичным миелофиброзом – 30 пациентов, из них мужчин – 13, женщин – 17 больных с медианой возраста 62 года, тромбозы в анамнезе у 6 (20,00%) больных. Группа контроля включала 19 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Взятие крови для исследований проводили из локтевой вены, полученные образцы стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Уровень D-димера (нг/мл) определяли на автоматическом коагулометре ACLTop 300 (США) реактивами D-dimer HS фирмы Instrumentation Laboratory (США) (референтные значения, указанные в инструкции – <243 нг/мл). Определение времени Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ХПа-ЗЭЛ, сек) производили реактивами фирмы «Ренам» (Москва, Россия). Интегральный метод ТЭГ выполняли на анализаторе гемостаза – тромбоэластографе TEG 5000 (Haemonetics, США). Для записи тромбоэластограмм использовали цитратную кровь пациентов с добавлением каолина (Haemonetics, США) в качестве активатора свёртывания. Определяли показатели тромбоэластограммы – Ly30 и Ly60, характеризующие результаты процесса фибринолиза через 30 и 60 минут соответственно после достижения максимальной амплитуды. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Microsoft office Excel и STATISTICA 12.0. Полученные данные выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена (r_s). Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Значения показателей уровня D-димера, времени Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы и тромбоэластограмм в группе контроля и у пациентов с МПН представлены в таблице 1.

**Значения показателей уровня D-димера, времени ХПа-ЗЭЛ
и тромбоэластограмм в группе контроля и у пациентов с ЭТ, ИП и ПМФ
(Me; Q1-Q3)**

Показатели	Группа контроля (n = 19)	Пациенты с ЭТ (n = 21)	Пациенты с ИП (n = 29)	Пациенты с ПМФ (n = 30)
D-димер, нг/мл	54,00 48,00-85,00	130,00* 106,25-164,25	132,50* 72,75-350,75	99,00* 90,00-163,50
ХПа-ЗЭЛ, сек	317,00 281,40-382,65	305,50*** 226,25-331,25	310,00**** 250,50-376,00	392,00 280,50-667,50
Ly30	1,60 1,05-2,75	0,35*,** 0,13-0,48	0,00* 0,00-0,40	0,00* 0,00-0,50
Ly60	6,20 4,15-8,30	3,00*,**,*** 2,40-3,30	1,25* 0,10-3,58	0,80* 0,30-3,30

Примечания.

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

** $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов с ЭТ и с ИП

*** $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов с ЭТ и с ПМФ

**** $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов с ИП и с ПМФ

Как видно из данных, представленных в таблице 1, уровень D-димера у пациентов каждой обследованной группы значительно превышал одноименный показатель у практически здоровых лиц. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что выявленное увеличение укладывается в пределы референтных значений, указанных производителем данного реактива, которые не должны превышать 243 нг/мл. Обнаруженная особенность свидетельствует о некоторой активации системы гемостаза у больных МПН, которая, однако, не подтверждает развитие выраженной тромбинемии. Результаты определения времени ХПа-ЗЭЛ не обнаружили значимых отличий от параметров контрольной группы, что указывает на сохранность баланса между фибринолизом и реакциями коагуляции у пациентов каждой обследованной нозологии. Необходимо отметить, что между больными отдельных групп выявлены значимые различия. Так, у пациентов с ПМФ обнаружено удлинение времени ХПа-ЗЭЛ по сравнению с больными ЭТ и ИП, что может свидетельствовать о меньшей

эффективности фибринолиза при ПМФ. Проведение корреляционного анализа между показателями времени ХПа-ЗЭЛ и уровнем D-димера обнаружило сильную положительную степень корреляции между данными параметрами у пациентов с ЭТ и ПМФ ($r_s=0,79$ и $r_s=0,84$, $p<0,05$ соответственно) и умеренную – у больных ИП ($r_s=0,40$; $p<0,05$). Параметры тромбоэластограмм каждой обследованной группы обнаружили выраженные различия с показателями здоровых лиц. Так, показатели Ly30 и Ly60 у больных ЭТ, ИП и ПМФ значимо меньше, чем в группе контроля, что говорит о неэффективности фибринолиза у пациентов каждой нозологии. Названные показатели (Ly30 и Ly60) у больных ЭТ превышают таковые у пациентов двух других групп ($p < 0,05$), указывая на более выраженные нарушения фибринолиза у последних.

Обсуждение

Известно, что в патогенезе развития тромбоэмболических осложнений при миелопролиферативных новообразованиях важную роль играет ряд факторов, таких как повышение вязкости крови, нарушение функций эндотелия сосудистой стенки, наличие соматических мутаций, которые приводят к нарушению кровообращения в органах и тканях [14]. Опухолевые клетки активно синтезируют провоспалительные цитокины (ИФН и IL-1), что влечет за собой рост экспрессии тканевого фактора, основного триггера коагуляции. При выделении клетками крови провоспалительных цитокинов запускается также процесс активации и развития дисфункции эндотелия, что сопровождается усиленной экспрессией не только фактора Виллебранда, тромбомодулина, ингибитора пути тканевого фактора, но и ингибиторов фибринолиза [11]. Нарушение структуры и функций эндотелия ведет к уменьшению продукции антитромбина и протеина С печенью, что ведет к росту прокоагулянтной и уменьшению антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки, следствием чего является формирование тромбов в просвете сосудов [14].

В нашем исследовании значимое повышение уровня D-димера, тем не менее, не превышающее референтного порога, определяет наличие некоторой активации системы гемостаза, которая не приводит к нарушению баланса между коагуляцией и фибринолизом. Данный вывод подтверждается нормальными значениями времени Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы. Наличие прямой корреляции между уровнем D-димера и временем ХПа-ЗЭЛ свидетельствует о том, что развитие тромбинемии сопровождается появлением дисбаланса между коагуляционной активностью и фибринолизом. Данное состояние возможно при чрезмерном увеличении уровня D-димера, которое отмечено у отдельных пациентов. В то же время результаты, полученные при выполнении интегрального теста (ТЭГ), однозначно указывают на значимую

несостоятельность системы фибринолиза у пациентов каждой обследованной нозологии, выраженную в большей степени у больных ИП и ПМФ. Различия, выявленные при оценке системы фибринолиза у пациентов с МПН с помощью разных методов, могут быть обусловлены тем, что исследования выполнялись в одном случае в плазме, в другом – в цельной стабилизированной крови, в которой сохраняются все форменные элементы, принимающие непосредственное участие в функционировании гемостаза. В частности, известно, что при реакции высвобождения тромбоциты выделяют значительное количество ингибиторов фибринолиза, являясь причиной его угнетения [15, 16].

Таким образом, исследование состояния фибринолиза у пациентов с МПН с применением интегрального метода ТЭГ даёт возможность получить достоверную информацию, которая может свидетельствовать о несостоятельности фибринолиза как одной из возможных причин развития тромбоэмболических осложнений.

Заключение

При обследовании пациентов с миелопролиферативными новообразованиями с помощью интегрального метода ТЭГ выявлены признаки угнетения фибринолиза, наиболее выраженные у больных истинной полицитемией и первичным миелофиброзом. Повышение уровня D-димера, отражающее активацию системы гемостаза, наблюдалось у всех пациентов с МПН. Снижение эффективности фибринолитической системы наряду с активацией системы свёртывания является причиной дисбаланса в системе гемостаза, приводящего к развитию протромботических изменений у больных с миелопролиферативными новообразованиями.

Библиография

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 314–325.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 28–42.
3. Терапия истинной полицитемии руксолитинибом / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 229–232.
4. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 235–247.
5. Таргетная терапия миелофиброза / О.Ю. Виноградова, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич и др. // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 471–478.
6. Griffin P.R., Neal S.Y. The Bethesda Handbook of Clinical Hematology. Fourth edition // LWW. – 2019. – P. 181-206.
7. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Трухина Д.А. Проблемные вопросы, связанные с определением уровня D-димера и стандартизацией оценки данного маркера при внутрисосудистом свертывании крови // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 4 (24). – С. 88-94.
8. Кровоточивость и особенности показателей тромбоэластографии у больных хроническим миелолейкозом / О.В. Ефремова, А.Н. Мамаев, В.А. Елыкомов и др. // Новосибирский государственный медицинский университет. – 2014. – № 6. – С. 30.
9. Lance M.D. A general review of major global coagulation assays: thromboelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis // Thrombosis Journal. – 2015. – Vol. 13, No 1. – URL: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-9560-13-1> (дата обращения 13.08.2021).
10. Полеводова О.А. Диагностика и мониторинг терапии жизнеугрожающих геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Автореф. канд. мед. наук – М., 2019. – с. 25.
11. Khorana A.A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice // Annals of Oncology – 2009. – №20. P. 1619–1630 / DOI:10.1093/annonc/mdp068. Published online 26 June 2009.

12. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer / H. Dai, H. Zhou, Y. Sun et al. // Biomedical reports. – 2018. – №9. – P. 453-457. / DOI: 10.3892/br.2018.1151. Published online 13 September 2018.
13. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian et al. // Blood. – 2016. – Vol. 127, No 20. – P. 2391–2405.
14. Диагностика, лечение и профилактика тромбозомболических осложнений у онкологических и онкогематологических больных / В.В. Андрияшкин, О.В. Сомонова, М.А. Пантелеев и др. // ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2017. – С. 6-13.
15. Platelet-induced thrombin generation by the calibrated automated thrombogram assay is increased in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / M. Panova-Noeva, M. Marchetti, H.M. Spronk et al. // Am. J. Hematol. – 2011. – Vol. 86. – P. 337–342.
16. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров и др. // К.: СПб.: Логос, 2009. – С. 138-201.