

Нарушение хориоидального кровотока у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией

Савина Ю.Н., Жукова С.И., Короленко А.В., Аверьянов Д.А.

Иркутский филиал НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
(664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Савина Юлия Николаевна, e-mail: dr9313@yandex.ru

Резюме

Артериальная гипертензия является проблемой не только взрослого, но и детского возраста, но данных об изменениях органа зрения под воздействием повышенного уровня артериального давления у детей крайне мало.

Цель работы: выявить нарушения хориоидального кровотока у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией.

Методы. Проведено обследование 50 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Возраст пациентов составил от 10 до 17 лет, длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 8 лет. Всем пациентам было проведено цветное доплеровское картирование глазничных сосудов, регистрация осцилляторных потенциалов ЭРГ.

Результаты. Выявлено, что повышенное артериальное давление вызывает ретинальную и хориоидальную ишемию, что сопровождается в первую очередь нарушением кровотока в орбитальных сосудах и находит отражение в снижении амплитуды и деформации пиков осцилляторных потенциалов ЭРГ.

Заключение. Артериальная гипертензия вызывает и поддерживает ретинальную и хориоидальную ишемию, что сопровождается в первую очередь нарушением кровотока в орбитальных сосудах, функциональной депрессией фоторецепторов, ганглиозных клеток и нейроглии сетчатки с отягощением выявленных изменений по мере увеличения стажа эссенциальной артериальной гипертензии. Маркером хориоретинальной ишемии является депрессия амплитуды, изменение формы зубцов осцилляторных потенциалов ЭРГ, что свидетельствует о снижении функциональной активности ганглионарного комплекса сетчатки. То есть данные изменения можно рассматривать как предиктор гипертонической ангиоретинопатии у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, гипертоническая ангиоретинопатия, осцилляторные потенциалы, дети, подростки

Для цитирования: Савина Ю.Н., Жукова С.И., Короленко А.В., Аверьянов Д.А. Нарушение хориоидального кровотока у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 91-95. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.13

Impaired Choroidal Blood Flow in Adolescents with Essential Arterial Hypertension

Savina Yu.N., Zhukova S.I., Korolenko A.V., Averyanov D.A.

Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (337 Lermontov str., Irkutsk 664033, Russian Federation)

Corresponding author: Yulia N. Savina, e-mail: dr9313@yandex.ru

Abstract

Arterial hypertension is a problem not only for adults, but also for children, but there are very few data on changes in the organ of vision under the influence of an elevated level of blood pressure in children.

The aim of the work is to identify disturbances of the choroidal blood flow in children and adolescents with essential arterial hypertension.

Methods. Fifty patients with essential arterial hypertension were examined. The age of patients ranged from 10 to 17 years, the duration of the disease ranged from 2 months to 8 years. All patients underwent color Doppler mapping of the orbital vessels, registration of the oscillatory potentials of the ERG.

Results. It was revealed that increased arterial pressure causes retinal and choroidal ischemia, which is accompanied primarily by impaired blood flow in the orbital vessels and is reflected in a decrease in the amplitude and deformation of the peaks of the ERG oscillatory potentials.

Conclusion. Hypertension causes and supports retinal and choroidal ischemia, which is accompanied primarily by impaired blood flow in the orbital vessels, functional depression of photoreceptors, ganglion cells and neuroglia of the retina, aggravating the identified changes as the experience of essential hypertension increases. A marker of chorioretinal ischemia is amplitude depression, a change in the shape of the teeth of the oscillatory potentials of the ERG, which indicates a decrease in the functional activity of the retinal ganglion complex.

That is, these changes can be considered as a predictor of hypertensive angioretinopathy in children and adolescents with essential arterial hypertension.

Key words: essential arterial hypertension, hypertensive angioretinopathy, oscillatory potentials, children, adolescents

For citation: Savina Yu.N., Zhukova S.I., Korolenko A.V., Averyanov D.A. Impaired Choroidal Blood Flow in Adolescents with Essential Arterial Hypertension. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 91-95. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.13

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артериальная гипертензия (АГ) имеет не только высокую медицинскую, но и социальную значимость, что обусловлено неутешительной статистикой, согласно которой более 30 % взрослого населения в развитых странах поражено данным заболеванием, ведущим к инвалидизации и смерти молодого трудоспособного населения. Артериальная гипертензия составляет более 50 % в структуре болезней сердечно-сосудистой системы и является одной из наиболее важных предотвратимых причин преждевременных смертей во всём мире [1]. Важно, что артериальная гипертензия, существуя длительно, приводит к возникновению серьёзных сосудистых осложнений со стороны так называемых органов-мишеней (почки, сердце, головной мозг, сетчатка глаза). В конечном итоге именно эти осложнения и определяют прогноз заболевания [2]. Во многих исследованиях описана гипертоническая микроангиопатия органов-мишеней у взрослых пациентов [3]. Но в то же время, как было указано ранее в наших работах [4], исследование органов и систем у детей и подростков при повышенном артериальном давлении ограничивается изучением состояния сердца и почек [5]. Имеются лишь единичные работы, посвящённые исследованию органа зрения в этой возрастной группе.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать взаимосвязь между повышением уровня артериального давления и изменением уровня хориоидального кровотока у пациентов подросткового возраста с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели в ИФ МНТК «Микрохирургия глаза» было проведено углублённое офтальмологическое обследование 50 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, наблюдающихся в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАН. Возраст пациентов составил от 10 до 17 лет, длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 8 лет. В группу контроля вошли 18 детей соответствующего пола и возраста без патологических изменений со стороны органа зрения и не имеющие эпизодов повышения артериального давления в анамнезе [6]. Условием включения в исследование было наличие средних значений систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) выше 90 перцентилей для данного возраста, пола и роста [7] и значений индексов нагрузки повышенным САД и/или ДАД выше 25 % за любой период суток. Так как исследуемая группа включала детей разного возраста, средние значения артериального давления (АД) за каждый период суток были ранжированы, как нормальное АД (10–89 перцентиль для данного возраста, пола и роста), повышенное нормальное АД (90–94 перцентиль или $\geq 120/80$ мм рт. ст.) и высокое АД (≥ 95 перцентиль или $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Алгоритм программы предусматривал также расчёт показателей вариабельности АД (стандартное отклонение от средней величины и коэффициент вариации) и суточных индексов, характеризующих степень снижения АД ото дня к ночи [6]. Всем пациентам было проведено полное обследование соматического статуса, в ходе которого был исключён симптоматический характер артериальной гипертензии.

В ходе офтальмологического обследования при помощи современных высокоинформативных методов диагностики определялась степень изменения кровотока в сосудах глаза с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК). Допплеровское ангиографическое исследование сосудов глаза позволяет в режиме реального времени определять характеристики внутрипросветных потоков в глазных и глазничных сосудах. Интерпретация результатов обычно основана на сопоставлении полученных при измерениях и расчётах показателей, отражающих величины линейных скоростей, уровень сопротивления потоков в артериях и венах, с нормативными значениями, полученными при исследовании в контрольных группах или приводимыми в многочисленных публикациях [7]. Данное исследование проводилось на приборе Voluson730Pro, линейным датчиком 6–12 мГц, в следующих сосудах: глазничная артерия, центральная артерия сетчатки, центральная вена сетчатки, задние короткие цилиарные артерии [8].

Всем пациентам проводилась регистрация осцилляторных потенциалов ЭРГ по общепринятым стандартам (ISCEV) как критерия хориоретинальной ишемии. Осцилляторные потенциалы (ОП) – это волны (осцилляции) на восходящей части b-волны, регистрируемые при записи ЭРГ. Согласно общепринятым стандартам (ISCEV) их выделяют при темновой или световой адаптации при расширенном зрачке, используя стандартный белый стимул ($1,5\text{--}3,0$ фотопические кд \times с/м²), предъявляемый с интервалом через каждые 15 с при темновой и 1,5 с – при световой адаптации с настроенным фильтром пропускания частот на диапазон от 75–100 до 300 Гц и выше. При этом в анализе используются только вторая и последующие волновые последовательности в связи с возможным влиянием артефактов и частым искажением первого сигнала.

Источником генерации ОП являются внутренние слои сетчатки, в большей степени электрохимические процессы в аксонных терминалах биполярных клеток, в отростках амакриновых клеток, интерплексиформных клетках и дендритах ганглиозных клеток. Наибольшую роль в генерации ОП играют нейрональные взаимодействия. Эти нейроны обеспечивают центробежный путь в сетчатке путём создания пре- и постсинаптических контактов с амакриновыми клетками во внутреннем плексиформном слое, пресинаптические контакты с биполярными и горизонтальными клетками в наружном плексиформном слое. ОП могут быть использованы как селективный зонд определения сохранности нейрональных связей в проксимальной сетчатке. ОП отображают активность нейронов, к которым стекается информация от всей сетчатки (пространственная интеграция), и являются индикатором ишемии и метаболических нарушений сетчатки центральных отделов глазного дна. Среди регистрируемых основных четырёх (О1–О4) волн осцилляторных потенциалов выделяют ранние осцилляции (волны О1–О2) и поздние осцилляции (О3–О4). Ранние ОП происходят около внутренних плексиформных слоёв, в то время как поздние ОП возникают более дистально – во внутреннем ядерном слое [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией установлено снижение средней скорости кровотока в ЗКЦА (рис. 1, табл. 1) на 13 % ($p = 0,02$) по сравнению

Таблица 1

Изменение хориоидального кровотока у пациентов с ЭАГ (M ± s)

Changes in choroidal blood flow in patients with essential arterial hypertension (M ± s)

Table 1

Показатель	Исследуемый сосуд	Контроль (n = 18)	Пациенты с ЭАГ (n = 50)	Критерий Манна – Уитни, p
Систолическая скорость, см/с	ГА	32,47 ± 6,45	41,64 ± 6,84	0,0000001
	ЦАС	8,72 ± 2,09	9,79 ± 2,24	0,02
	ЗКЦА	10,67 ± 2,87	10,61 ± 2,47	0,90
	ЦВС	4,97 ± 0,78	4,91 ± 0,79	0,25
Диастолическая скорость, см/с	ГА	6,8 ± 2,68	9,83 ± 3,73	0,00002
	ЦАС	2,62 ± 0,77	2,32 ± 1,39	0,24
	ЗКЦА	3,57 ± 1,38	3,04 ± 1,24	0,04
Средняя скорость, см/с	ГА	13,82 ± 3,69	17,08 ± 4,41	0,0001
	ЦАС	4,97 ± 1,09	4,62 ± 1,31	0,15
	ЗКЦА	6,22 ± 1,97	5,49 ± 1,26	0,02
Пульсовой индекс	ГА	1,91 ± 0,60	1,97 ± 0,65	0,66
	ЦАС	1,26 ± 0,23	1,76 ± 0,78	0,0001
	ЗКЦА	1,13 ± 0,24	1,37 ± 0,38	0,0003
Индекс резистентности	ГА	0,78 ± 0,08	0,81 ± 0,34	0,72
	ЦАС	0,70 ± 0,07	0,78 ± 0,19	0,01
	ЗКЦА	0,67 ± 0,07	0,71 ± 0,11	0,04

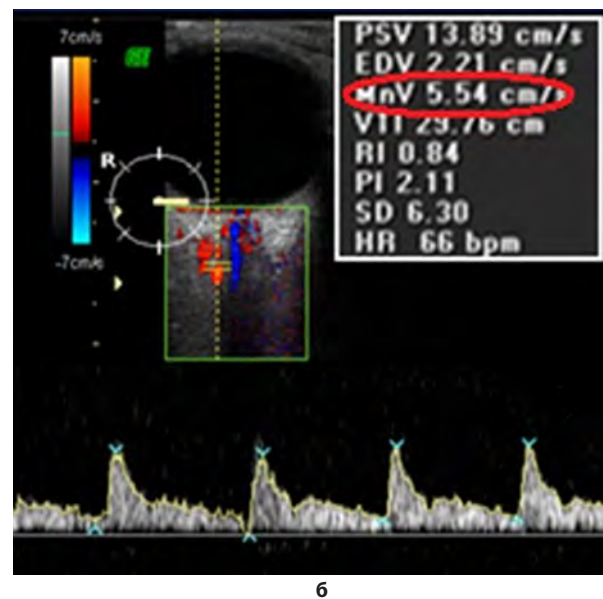
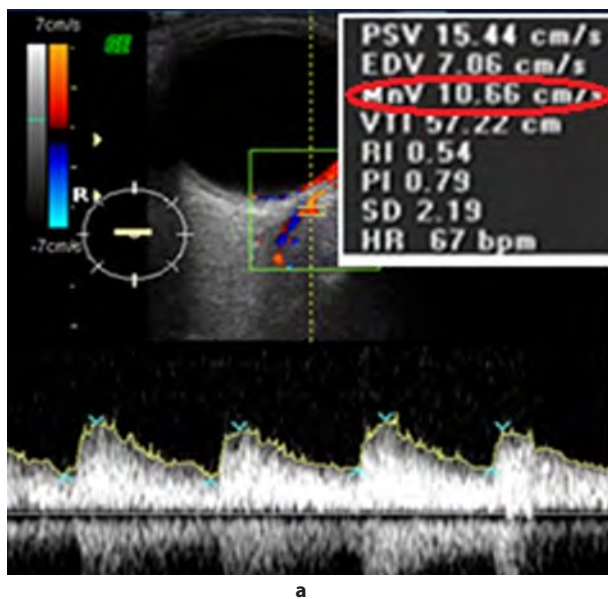


Рис. 1. Средняя скорость кровотока в ЗКЦА в норме (а), у пациента с ЭАГ (б).

Fig. 1. Average blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries is norm (a), in a patient with essential arterial hypertension (b).

с группой контроля, диастолической составляющей на 17 % ($p = 0,04$). Выявлено увеличение скоростных гемодинамических показателей в глазничной артерии: скорость кровотока в систолу превышала показатели группы контроля на 22 % ($p = 0,000001$), в диастолу – на 30 % ($p = 0,00002$), средняя скорость кровотока была увеличена на 19 % ($p = 0,0001$). Повышение систолической скорости на 10 % ($p = 0,02$) по сравнению с нормой было отмечено и в ЦАС.

Сравнительный анализ данных электроретинографии позволил выявить у всех детей с ЭАГ снижение амплитуды и деформацию пиков осцилляторных потен-

циалов в среднем на 65 % (рис. 2, табл. 2), что характеризует нарушение нейрональных взаимоотношений во внутренних слоях сетчатки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленные изменения позволяют констатировать гемодинамический дисбаланс в глазничной артерии и в двух основных базовых системах кровоснабжения глазного яблока – центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях. Повышение систолической скорости в центральной артерии сетчатки, по-видимому, является компенсаторной реакцией в ответ на снижение

Изменение осцилляторных потенциалов ЭРГ у пациентов с ЭАГ (M ± s)

Changes in the oscillatory potentials of ERG in patients with essential arterial hypertension (M ± s)

Table 2

Показатель	Контроль (n = 18; 36 глаз)	Пациенты с ЭАГ (n = 50; 100 глаз)	Критерий Манна – Уитни, p
P1-2, латент.; ms	0,69 ± 0,35	6,66 ± 0,054	0,80
P2-3, латент.; ms	6,68 ± 0,44	8,21 ± 5,90	0,28
P3-4, латент.; ms	6,83 ± 0,38	7,86 ± 1,99	0,03
P1, ампл; μV	19,64 ± 6,15	13,50 ± 4,22	0,000001
P2, ампл; μV	46,94 ± 29,86	21,81 ± 10,91	0,0000001
P3, ампл; μV	29,21 ± 20,64	13,87 ± 7,65	0,0000001
P4, ампл; μV	27,61 ± 15,14	11,28 ± 6,74	0,0000001
Коэффициент	48,55 ± 22,60	15,26 ± 6,56	0,0000001

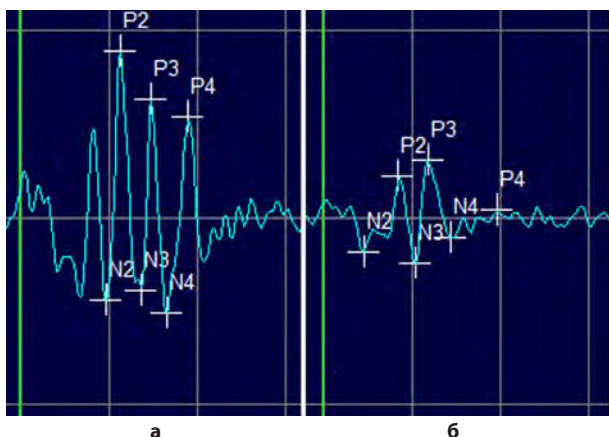


Рис. 2. Пики осцилляторных потенциалов в норме (а) и у больного с ЭАГ (б).

Fig. 2. Peaks of oscillatory potentials in norm (a) and in a patient with essential arterial hypertension (б).

скорости линейного кровотока в ЗКЦА. А увеличение систолической скорости в ГА и в ЦАС может быть обусловлено несоответствием диаметра сосуда объёмному кровотоку (эффект Бернулли). Данные изменения могут свидетельствовать о затруднении перфузии, характерной для сосудов, расположенных проксимальнее зоны аномально высокого гидродинамического эффекта, что в свою очередь неблагоприятно влияет на резистентность капиллярной сосудистой сети и находит своё отражение в достоверном повышении индекса резистентности.

Представленные данные согласуются с изменениями, выявленными при формировании микроциркуляторных изменений сосудов головного мозга и почек при повышении артериального давления. В норме резистивные сосуды организма, к которым относятся артериолы и терминальные артерии, находятся в состоянии гипертонуса для обеспечения достаточной перфузии, а, следовательно, процессов метаболизма органов и тканей [10]. Длительное повышение артериального давления сопровождается спазмом мелких периферических сосудов, к которым могут быть отнесены сосуды хориоидеи. В свою очередь, состояние постоянного спазма приводит к гипертрофии сосудистой стенки, постепенному сужению просвета сосуда, т. е. к ремодулированию резистивных артерий, увеличению их общего периферического сопротивления и, возможно, развитию ишемии [11].

Выраженное снижение амплитуды ранних осцилляций, генерируемых в нейронах, связанных с оп-путями палочковой системы, увеличение времени межпиковой латентности и снижение амплитуды поздних осцилляций, связанных с системой off-каналов колбочковой системы, характеризует нарушение межнейронных взаимоотношений, отражая степень их ишемии, что согласуется с результатами ЦДК. Следовательно, можно предположить, что ключевым механизмом, запускающим изменения сетчатки при ЭАГ, является хориоидальная ишемия [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования изменений органа зрения у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью высокоинформативных методов диагностики позволяют говорить об участии глаза в системном патологическом процессе как органа-мишени. Повышенный уровень артериального давления сопровождается нарушением регионарной гемодинамики глаза. Артериальная гипертензия вызывает и поддерживает ретинальную и хориоидальную ишемию, что сопровождается в первую очередь нарушением кровотока в орбитальных сосудах, функциональной депрессией фоторецепторов, ганглиозных клеток и нейроглии сетчатки с отягощением выявленных изменений по мере увеличения стажа эссенциальной артериальной гипертензии. Маркером хориоретинальной ишемии является депрессия амплитуды, изменение формы зубцов осцилляторных потенциалов ЭРГ, что свидетельствует о снижении функциональной активности ганглионарного комплекса сетчатки. То есть данные изменения можно рассматривать, как предиктор гипертонической ангиоретинопатии у детей и подростков с ЭАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mackay J, Mensah GA, Mendis S. *The atlas of heart disease and stroke*. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Леонтьева И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; 55(2): 30-41.
3. Ковалевский Е.И. *Болезни глаз при общих заболеваниях*. М.: Медицина, 2003.
4. Савина Ю.Н., Долгих В.В., Аверьянов Д.А., Короленко А.В. Изменения орбитального кровотока у

детей с артериальной гипертензией. *Материалы X съезда офтальмологов России*. М.: Офтальмология; 2015: 264.

5. Александров А.А. Российские рекомендации Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; (451): 3-32. doi: 10.15829/1728-8800-2009-451-3-32.

6. Кисляк О.А. *Артериальная гипертензия в подростковом возрасте*. М.: Миклош; 2007.

7. Короленко А.В., Савина Ю.Н., Щуко А.Г. *Изменения регионарного кровообращения у детей при амблиопии*. М.: Офтальмология; 2013.

8. Борисова С.А., Шамшинова А.М., Никитин Ю.Н. *Ультразвуковая доплерография в офтальмологии*. М.: Медицина; 1998.

9. Шамшинова А.М. *Электроретинография в офтальмологии*. М.: Медика, 2009.

10. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Леонтьева И.В. и др. *Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков: клинико-функциональные варианты*. Иркутск: ВСНЦ СО РАМН, 2008.

11. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Киселева О.А., Каламкаргов Г.Р. *Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки. Российский офтальмологический журнал*. 2010; 3(1): 42-49.

12. Савина Ю.Н., Жукова С.И., Щуко А.Г. *Офтальмологические проявления эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков (Предварительное сообщение)*. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013; (4): 117-220.

REFERENCES

1. Mackay J, Mensah GA, Mendis S. *The atlas of heart disease and stroke*. Geneva: World Health Organization; 2004.

2. Leontieva IV. Damage of the target organs in children and adolescents with hypertension. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; 55(2): 30-41. (In Russ.)

3. Kovalevsky EI. *Eye disease with general diseases*. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russ.)

4. Savina YuN, Dolgikh VV, Averyanov DA, Korolenko AV. Changes in the orbital blood flow in children with arterial hypertension. In: *Proceedings of the X Congress of Ophthalmologists of Russia*. Moscow: Oftalmologiya; 2015. 264. (In Russ.)

5. Aleksandrov AA. Russian recommendations Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009; (451): 3-32. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2009-451-3-32

6. Kislyak OA. *Hypertension in adolescence*. Moscow: Miklosh; 2007. (In Russ.)

7. Korolenko AV, Savina YuN, Shchuko AG. *Changes in the regional circulation in children with amblyopia*. Moscow: Oftalmologiya; 2013. (In Russ.)

8. Borisova SA, Shamshinova AM, Nikitin YuN. *Doppler ultrasound in ophthalmology*. Moscow: Meditsina; 1998. (In Russ.)

9. Shamshinova AM. *Electroretinography in ophthalmology*. Moscow: Medika; 2009. (In Russ.)

10. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Leontyeva IV, et al. *Essential arterial hypertension in children and adolescents: clinical and functional options*. Irkutsk: VSNTS SO RAMN; 2008. (In Russ.)

11. Neroyev VV, Zueva MV, Tsapenko IV, Ryabina MV, Kiseleva OA, Kalamkarov GR. *Ischemic aspects of the pathogenesis of retinal diseases. Russian Ophthalmological Journal*. 2010; 3(1): 42-49. (In Russ.)

12. Savina YuN, Zhukova SI, Shchuko AG. *Ophthalmological manifestations of essential arterial hypertension in children and adolescents (Preliminary report)*. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; (4): 117-220. (In Russ.)

Сведения об авторах

Савина Юлия Николаевна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Иркутский филиал НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: dr9313@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2827-2847>

Жукова Светлана Ивановна – заведующая диагностическим отделением, Иркутский филиал НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Короленко Анна Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением, Иркутский филиал НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: dalgetti@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5878-9636>

Аверьянов Даниил Алексеевич – врач-офтальмолог, Иркутский филиал НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: dr.daniil79@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4185-8324>

Information about the authors

Yulia N. Savina – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: dr9313@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2827-2847>

Svetlana I. Zhukova – Cand. Sc. (Med.), Head of Diagnostic Department of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Anna V. Korolenko – Cand. Sc. (Med.), Head of Children's Department of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: dalgetti@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5878-9636>

Daniil A. Averyanov – Ophthalmologist of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: dr.daniil79@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4185-8324>

Статья получена: 22.04.2019. Статья принята: 28.06.2019. Статья опубликована: 26.08.2019.
Received: 22.04.2019. Accepted: 28.06.2019. Published: 26.08.2019.