

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Аннотация. В работе представлены результаты исследования альдостерона, ренина, инсулина, инсулинорезистентности у больных акромегалией. Уровень альдостерона повышен у всех пациентов с акромегалией. Повышение активности ренина выявлено только у пациентов с артериальной гипертензией в активной стадии заболевания. Обнаружены положительные корреляции альдостерона и ренина с HOMA-IR, инсулином, ИФР-1.

Ключевые слова: акромегалия, альдостерон, ренин, инсулин.

A. F. Verbovoy, O. V. Kosareva, L. A. Sharonova

STATE OF RENIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH ACROMEGALIA

Abstract. The article presents the results of examination of aldosterone, renin, insulin, insulin resistance in patients with acromegaly. Aldosterone levels is increased in all patients with acromegaly. Increased renin activity is found only in patients with hypertension in the active stage of disease. The authors have found a positive correlation of aldosterone and renin to the HOMA-IR, insulin, IGF-1.

Key words: acromegaly, aldosterone, renin, insulin.

Введение

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическими изменениями во всех органах и системах, в частности в сердечно-сосудистой системе. Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни при данном заболевании [1–3]. У 25–50 % больных акромегалией формируется симптоматическая артериальная гипертензия, обусловленная хронической гиперсекрецией гормона роста, который активизирует симпато-адреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [3–5].

Цель исследования – оценить взаимосвязь ренина, альдостерона, инсулинорезистентности, антропометрических показателей при акромегалии на разных стадиях заболевания.

1. Материалы и методы исследования

Обследован 61 пациент с акромегалией (19 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 40 до 73 лет (средний возраст $57,9 \pm 2,1$ года) с длительностью заболевания от пяти до 28 лет. Нарушения углеводного обмена выявлены у 34 пациентов (у трех нарушенная толерантность к углеводам, у 31 – сахарный диабет). Больных с I степенью ожирения было 24 человека, со II степенью – семь, с III – два. У 23 пациентов была диагностирована стенокардия напряжения I и II функциональных классов. Инсульт перенесли два пациента, а инфаркт

миокарда – семь человек. В активной стадии заболевания было 34 пациента, средний возраст $56,79 \pm 2,03$ года, длительность акромегалии – $6,46 \pm 0,94$ года. В ремиссии заболевания обследовано 27 человек, средний возраст $55,22 \pm 2,16$ года, длительность акромегалии – $13,79 \pm 2,63$ года. В группу контроля вошли 25 человек, средний возраст которых составил $51,32 \pm 2,03$ года.

Проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997): при значении ИМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ – I степень ожирения, при ИМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ – II степень ожирения, более 40 кг/м^2 – III степень ожирения. Больных акромегалией с I степенью ожирения было 24 человека, со II степенью – семь, с III – два.

Артериальное давление (АД) измерялось трехкратно на правой руке в положении сидя в течение 10 минут и считалось повышенным при значениях более 140 и 90 мм рт. ст. по критериям ВОЗ. Артериальная гипертензия наблюдалась у 31 больного.

Исследовалось содержание ренина, альдостерона, СТГ, ИФР-1 иммуноферментным методом на приборе Asys Expert Plus (Австрия).

Состояние углеводного обмена оценивалось по показателям гликемии в плазме венозной крови натощак глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex diagnostic, Швейцария). Кроме того, исследовался уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа на аппарате AxSYM (Abbot, Германия). По показателю НОМА-IR (ИРИ \times гликемия натощак / 22,5) оценивалась инсулинорезистентность.

Показатели липидного спектра сыворотки крови определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex diagnostic, Швейцария).

Результаты исследования были обработаны с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11,5 (SPSS Inc., США). Рассчитывались среднее арифметическое значение (M), средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Достоверность различий средних величин между группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test), теста Крускала – Уоллиса. Статистически значимыми считали различия между выборками $p < 0,05$.

2. Результаты и их обсуждение

Активность акромегалии определялась по содержанию СТГ и ИФР-1. В ремиссии уровень СТГ ($2,14 \pm 0,48 \text{ нг/мл}$, $p_{0-1} = 0,156$) достоверно не отличался от контроля ($1,40 \pm 0,37 \text{ нг/мл}$). ИФР-1 был выше ($194,46 \pm 16,01 \text{ нг/мл}$, $p_{0-1} = 0,011$), чем в контроле ($119,27 \pm 7,75 \text{ нг/мл}$), хотя и соответствовал нормальным возрастным показателям. В активной стадии и СТГ, и ИФР-1 были достоверно выше, чем в контроле и ремиссии (СТГ $11,45 \pm 2,54 \text{ нг/мл}$, $p_{0-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$; ИФР-1 $542,26 \pm 47,47 \text{ нг/мл}$, $p_{0-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$).

При анализе антропометрических данных, представленных в табл. 1, отмечено, что мужчины с акромегалией и в ремиссии заболевания, и в активной стадии имели I степень ожирения.

Антропометрические показатели у мужчин

Показатель	Группа		
	Контроль <i>n</i> = 15	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 10	Активная стадия <i>n</i> = 9
ИМТ, кг/м ²	25,93 ± 0,85	30,64 ± 0,97 <i>p</i> ₀₋₁ < 0,001	32,95 ± 1,47 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,061
ОТ, см	88,42 ± 2,62	95,76 ± 1,72 <i>p</i> ₀₋₁ < 0,05	103,75 ± 3,12 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,05
ОТ/ОБ	0,87 ± 0,01	0,89 ± 0,01 <i>p</i> ₀₋₁ > 0,05	0,90 ± 0,02 <i>p</i> ₀₋₂ > 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ > 0,05

Примечание. *p*₀₋₁ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; *p*₀₋₂ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; *p*₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

У женщин с акромегалией в активной стадии заболевания (табл. 2) выявлена I степень ожирения, у обследованных пациентов в ремиссии ИМТ соответствовал избыточной массе тела.

Таблица 2

Антропометрические показатели у женщин

Показатель	Группа		
	Контроль <i>n</i> = 10	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 17	Активная стадия <i>n</i> = 25
ИМТ, кг/м ²	26,48 ± 0,86	29,03 ± 0,87 <i>p</i> ₀₋₁ < 0,05	31,37 ± 0,83 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,05
ОТ, см	75,43 ± 2,31	86,35 ± 1,17 см <i>p</i> ₀₋₁ < 0,001	93,00 ± 2,17 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,05
ОТ/ОБ	0,76 ± 0,02	0,81 ± 0,02 <i>p</i> ₀₋₁ > 0,05	0,85 ± 0,01 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ > 0,05

Примечание. *p*₀₋₁ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; *p*₀₋₂ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; *p*₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

Увеличение ИМТ, окружности талии у женщин более 80 см, у мужчин более 94 см свидетельствует о наличии у больных акромегалией висцерального типа ожирения.

При анализе показателей липидного обмена у больных акромегалией (табл. 3) и в активной стадии заболевания, и в ремиссии отмечается тенден-

ция к повышению уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности в сравнении с контрольной группой. Значение коэффициента атерогенности более 4,0 указывает на высокую вероятность развития атеросклероза и ИБС [2, 3, 6, 7].

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных акромегалией

Показатели	Группы		
	Контроль <i>n</i> = 25	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 27	Активная стадия <i>n</i> = 34
Общий холестерин, ммоль/л	209,56 ± 3,97	226,48 ± 9,13 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,436	220,65 ± 5,93 <i>p</i> ₀₋₂ = 0,452 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,684
Триглицериды, ммоль/л	139,48 ± 7,98	135,07 ± 10,27 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,425	132,00 ± 7,51 <i>p</i> ₀₋₂ = 0,382 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,816
ЛПВП, ммоль/л	42,61 ± 0,31	40,56 ± 0,84 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,213	40,82 ± 0,55 <i>p</i> ₀₋₂ = 0,088 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,775
ЛПНП, ммоль/л	141,23 ± 3,90	158,24 ± 8,15 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,245	153,42 ± 5,12 <i>p</i> ₀₋₂ = 0,139 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,885
К. атерогенности	3,89 ± 0,12	4,79 ± 0,41 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,436	4,50 ± 0,23 <i>p</i> ₀₋₂ = 0,308 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,983

Примечание. *p*₀₋₁ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; *p*₀₋₂ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; *p*₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

При анализе показателей углеводного обмена были исключены пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом. Выявлено достоверное повышение содержания глюкозы у всех пациентов с акромегалией относительно контроля, но при этом оно не превышало нормальных показателей. Показатель инсулинорезистентности НОМА-IR у пациентов с акромегалией в активной стадии был достоверно выше, чем у пациентов в стадии ремиссии и у лиц в контрольной группе. Уровень инсулина также был достоверно выше у пациентов с акромегалией в активной стадии по сравнению с этим показателем у лиц в стадии ремиссии и контрольной группы. Повидимому, такое повышение инсулина является компенсаторным (табл. 4).

У всех пациентов с акромегалией обнаружена положительная корреляция уровня инсулина с гликемией натощак ($r = 0,412$, $p < 0,05$), с показателем ИМТ ($r = 0,268$, $p < 0,05$), с уровнем СТГ ($r = 0,365$, $p < 0,001$) и ИФР-1 ($r = 0,603$, $p < 0,001$), то есть со степенью активности заболевания. Найдена положительная корреляция между уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ($r = 0,264$, $p < 0,05$) у пациентов с акромегалией в активной стадии заболевания.

Показатели углеводного обмена у больных акромегалией

Показатели	Группы		
	Контроль <i>n</i> = 25	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 13	Активная стадия <i>n</i> = 15
Гликемия натощак, ммоль/л	4,42 ± 0,10	4,83 ± 0,14 <i>p</i> ₀₋₁ < 0,05	4,86 ± 0,16 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,942
Инсулин, мкЕд/л	8,04 ± 0,33	8,75 ± 1,03 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,805	17,33 ± 3,07 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,05
НОМА-IR	1,58 ± 0,08	1,73 ± 0,22 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,843	3,69 ± 0,64 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,05

Примечание. *p*₀₋₁ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; *p*₀₋₂ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; *p*₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

У всех обследованных пациентов обнаружены прямые корреляции НОМА-IR с ИМТ (*r* = 0,609, *p* < 0,001), ОТ (*r* = 0,576, *p* < 0,001) и ОТ/ОБ (*r* = 0,446, *p* < 0,001). Кроме того, у пациентов с акромегалией показатель НОМА-IR достоверно коррелировал с гликемией натощак (*r* = 0,423, *p* < 0,001), уровнем инсулина (*r* = 0,947, *p* < 0,001), триглицеридов (*r* = 0,291, *p* < 0,05).

При анализе показателей ренин-альдостероновой системы пациенты с акромегалией были разделены на группы с нормальным и повышенным АД (табл. 5, 6).

Таблица 5

Показатели ренин-альдостероновой системы у больных акромегалией с нормальным АД

Показатели	Группы		
	Контроль <i>n</i> = 25	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 16	Активная стадия <i>n</i> = 14
Ренин, пг/мл	14,63 ± 1,32	22,34 ± 5,63 <i>p</i> ₀₋₁ = 0,187	22,64 ± 3,75 <i>p</i> ₀₋₂ = 0,104 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,791
Альдостерон, пг/мл	144,53 ± 13,26	235,55 ± 10,06 <i>p</i> ₀₋₁ < 0,001	263,84 ± 19,57 <i>p</i> ₀₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,124

Примечание. *p*₀₋₁ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; *p*₀₋₂ – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; *p*₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

Таблица 6

Показатели ренин-альдостероновой системы
у больных акромегалией с артериальной гипертензией

Показатели	Группы		
	Контроль <i>n</i> = 25	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 11	Активная стадия <i>n</i> = 20
Ренин, пг/мл	14,63 ± 1,32	16,37 ± 2,05 $p_{0-1} = 0,247$	21,26 ± 1,83 $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,205$
Альдостерон, пг/мл	144,53 ± 13,26	260,72 ± 16,99 $p_{0-1} < 0,001$	272,84 ± 13,53 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,572$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

Как следует из табл. 6, активность ренина плазмы достоверно повышена в активной стадии заболевания, в ремиссии повышение было незначительным по сравнению с контролем.

У нормотензивных пациентов (см. табл. 5) также имелась тенденция к повышению уровня ренина, но из-за разброса данных статистической значимости она не приобрела, тогда как содержание альдостерона, как и у пациентов с гипертензией, повышено.

Учитывая, что регуляция секреции альдостерона осуществляется ренин-ангиотензиновой системой, можно предположить, что усиление секреции или выделение ренина усиливает образование ангионензина, а он, в свою очередь, увеличивает секрецию альдостерона. Альдостерон ведет к задержке натрия и воды, увеличивает объем циркулирующей крови и повышает артериальное давление [8].

Поскольку изменение ренина и альдостерона аналогичны при нормальном и повышенном давлении, следует думать, что в проявлении гипертензии при акромегалии имеют значения какие-то другие факторы.

У всех обследованных больных акромегалией выявлены положительные корреляции альдостерона с ИФР-1 ($r = 0,461$, $p = 0,000$), весом пациентов ($r = 0,303$, $p = 0,006$), ИМТ ($r = 0,474$, $p = 0,000$), ОТ ($r = 0,386$, $p = 0,000$), ОБ ($r = 0,531$, $p = 0,000$), глюкозой ($r = 0,406$, $p = 0,000$), инсулином ($r = 0,389$, $p = 0,000$), НОМА-IR ($r = 0,502$, $p = 0,000$), САД ($r = 0,342$, $p = 0,002$), ДАД ($r = 0,248$, $p = 0,026$). Уровень ренина положительно коррелировал с ИФР-1 ($r = 0,309$, $p = 0,000$), ИМТ ($r = 0,259$, $p = 0,039$), ОБ ($r = 0,264$, $p = 0,037$).

Выводы

1. В активной стадии акромегалии у больных имеется инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

2. Содержание альдостерона повышено у всех пациентов с акромегалией, тогда как повышение активности ренина обнаружено только в активной стадии заболевания.

3. В механизме возникновения артериальной гипертензии имеет значение повышение ренина и альдостерона, но это не единственные факторы в ее происхождении.

Список литературы

1. **Вакс, В. В.** Диагностика и лечение акромегалии / В. В. Вакс // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 8–14.
2. **Дедов, И. И.** Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей / И. И. Дедов, Н. Н. Молитвослова, Е. И. Марова. – Тверь : Триада, 2003. – 40 с.
3. **Пронин, В. С.** Аромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. С. Пронин, Н. Н. Молитвослова ; под ред. академика РАН и РАМН И. И. Дедова, член-корр. Г. А. Мельниченко. – М., 2009. – 256 с.
4. **Jaffrain-Rea, M.** Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly / M. Jaffrain-Rea, C. Moroni, R. Baldelli [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 189–195.
5. **Maison, P.** Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction / P. Maison, P. Demolis, J. Young [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 445–451.
6. **Караченцев, Ю. И.** Акромегалия и гигантизм / Ю. И. Караченцев, О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, В. Н. Куцын. – Киев : Старт-98, 2010. – 132 с.
7. **Arosio, M.** LGL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group / M. Arosio, G. Sartore, C. Rossi [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 151, № 2. – P. 551–557.
8. **Серебровская, Ю. А.** Функция гломерулярного аппарата. «Физиология почки» / Ю. А. Серебровская. – М., 1972. – С. 268–286.

References

1. **Vaks, V. V.** Diagnostika i lecheniye akromegalii / V. V. Vaks // Lechashchiy vrach. – 2004. – № 6. – S. 8–14.
2. **Dedov, I. I.** Akromegaliya: patogenez, klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya. Posobiye dlya vrachev / I. I. Dedov, N. N. Molitvoslovova, Ye. I. Marova. – Tver' : Triada, 2003. – 40 s.
3. **Pronin, V. S.** Aromegaliya. Etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, leche-niye / V. S. Pronin, N. N. Molitvoslovova ; pod red. akademika RAN i RAMN I. I. Dedova, chlen-korr. G. A. Mel'nichenko. – M., 2009. – 256 s.
4. **Jaffrain-Rea, M.** Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly / M. Jaffrain-Rea, C. Moroni, R. Baldelli [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 189–195.
5. **Maison, P.** Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction / P. Maison, P. Demolis, J. Young [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 445–451.
6. **Karachentsev, YU. I.** Akromegaliya i gigantizm / YU. I. Karachentsev, O. O. Khizh-nyak, M. R. Mikityuk, V. N. Kutsyn. – Kiyev : Start-98, 2010. – 132 s.
7. **Arosio, M.** LGL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group / M. Arosio, G. Sartore, C. Rossi [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 151, № 2. – P. 551–557.
8. **Serebrovskaya, YU. A.** Funktsiya glomerulyarnogo apparata. «Fiziologiya pochki» / YU. A. Serebrovskaya. – M., 1972. – S. 268–286.

Вербовой Андрей Феликсович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии,
Самарский государственный
медицинский университет
(г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: diacenter@sama.ru

Verbovoy Andrey Feliksovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

Косарева Ольга Владиславовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра эндокринологии, Самарский
государственный медицинский
университет (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: kosareva1974@mail.ru

Kosareva Ol'ga Vladislavovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

Шаронова Людмила Александровна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра эндокринологии, Самарский
государственный медицинский
университет (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: lyuda163@mail.ru

Sharonova Lyudmila Aleksandrovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

УДК 616.71-007.152-07-084

Вербовой, А. Ф.

Состояние ренин-альдостероновой системы у больных акромегалией / А. Ф. Вербовой, О. В. Косарева, Л. А. Шаронова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 66–73.