

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1
В РАЗВИТИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q

А.С. Воробьев^{1,2}, Л.В. Коваленко¹, К.Ю. Николаев^{2,3}, И.А. Урванцева^{1,2},
Т.О. Симонян¹, М.И. Руденко¹

¹БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

²БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628403, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1

³НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В настоящей работе изучается клиническое значение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМР-1) в прогнозировании развития ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ). Установлено, что содержание ТИМР-1 в сыворотке крови пациентов отчетливо соответствует степени выраженности постинфарктного ремоделирования ЛЖ. У больных ИМ, имевших сывороточную концентрацию ТИМР-1, превышающую пороговое значение (144,0 нг/мл), риск развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ оказался выше в 3,33 раза по сравнению с лицами, у которых уровень ТИМР-1 был ниже порогового значения. Таким образом, концентрация ТИМР-1 является достоверным маркером прогнозирования развития ремоделирования ЛЖ у пациентов, перенесших Q-ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда, ТИМР-1, прогнозирование.

В настоящее время ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q (Q-ИМ), рассматривается как ключевой фактор формирования сердечной недостаточности, ассоциированный с неблагоприятным прогнозом [1]. В связи с

этим идентификация пациентов высокого риска развития постинфарктной сердечной недостаточности на отдаленных этапах требует выявления значимых факторов риска в уже в ранние сроки ИМ. Данные анамнеза пациентов, характер ИМ, а также наличие сопутствующих заболеваний и

Воробьев Антон Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, e-mail: a.s.vorobyov@mail.ru

Коваленко Людмила Васильевна – д-р мед. наук, проф., директор Медицинского института, зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры кардиологии Медицинского института, Сургут. гос. ун-т

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии Медицинского института, Сургут. гос. ун-т; главный врач, «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»

Симонян Тамара Ованесовна – врач-ординатор, специальность «кардиология»

Руденко Маргарита Игоревна – врач-ординатор, специальность «кардиология»

состояний занимают важное место в структуре риска у данной категории больных [2].

В современной медицинской литературе представлен ряд сведений о прогностической ценности маркера состояния внеклеточного матрикса миокарда – тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в стратификации риска ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов после перенесенного ИМ [1, 3–5]. Это и определяет актуальность дальнейшего изучения связи TIMP-1 с другими детерминантами постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Целью данного исследования явилась оценка ассоциаций клинико-анамнестических характеристик, исходной систолической дисфункции (ИСД) ЛЖ, а также сывороточной концентрации TIMP-1 с показателями ремоделирования ЛЖ у больных инфарктом миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено по плану научных исследований кафедры кардиологии, кафедры патофизиологии и общей патологии; государственного задания научно-образовательного центра по теме «Генетические аспекты предиктивной, превентивной и персонализированной медицины наследственных и возраст-ассоциированных заболеваний человека на Севере» Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО - Югры», клиническая база – БУ ХМАО - Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (далее Центр), г. Сургут, в период с 2014 по 2017 г.

Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, национального стандарта Российской Федерации о надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice; GCP) и Хельсинкской декларации. На включение больных ИМ в клиническое исследование на госпитальном этапе и последующее амбулаторное наблюдение в клинике получено добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Центре.

Сывороточный уровень TIMP-1 оценивали однократно у 38 пациентов, которые поступили в приемное отделение Центра в течение 1–3 суток от начала развития ИМ. Для лабораторного анализа использовали иммуноферментную тест-систему «Human TIMP-1 ELISA kit» («Thermo Fisher Scientific», США) на анализаторе «StatFax 3200» («Awareness Technology Inc.», США). Нормальным содержанием TIMP-1, согласно инструкции, считали 92–116 нг/мл.

Эхокардиографическое исследование проводили всем больным на госпитальном этапе, а также через 1, 6–12 мес. после перенесенного Q-ИМ. Исследование выполняли по общепринятой методике на портативной системе «Logiq E» («General Electric», США) на госпитальном этапе и на стационарной системе «Vivid 7» («General Electric») при амбулаторном наблюдении с использованием датчиков с частотой 2–4 МГц, оснащенных импульсным, непрерывным и цветным доплером. В ходе исследования определяли размеры и объемы камер сердца с индексацией на площадь поверхности тела и толщину стенок миокарда ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при определении пиковых скоростей трансмитрального кровотока и подсчетом величин их отношения E/A. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ вычисляли с помощью методики Симпсона, систолическую дисфункцию ЛЖ констатировали при уровнях его ФВ менее 40 %.

Оценивали динамические изменения эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ в процессе наблюдения за больными с учетом развития дилатации ЛЖ, снижения его систолической функции и нарушения диастолического наполнения. Развитием дилатации ЛЖ в процессе наблюдения считали увеличение индекса конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ на 20 % и более от исходной величины этого показателя; существенное снижение систолической функции ЛЖ наблюдали при уменьшении ФВ ЛЖ на 10 % и более от ее исходного значения; значимое нарушение диастолического наполнения ЛЖ устанавливали при снижении величины отношения пиков скоростей E/A трансмитрального кровотока на 20 % и более от его исходного уровня [2, 6].

Клинический диагноз ИМ (с подъемом сегмента ST с зубцом Q) устанавливали в соответствии с положениями Рекомендаций Российского кардиологического общества 2018 года пересмотра, IV Универсального определения инфаркта миокарда.

Все пациенты с острым ИМ после обследования в приемном отделении были транспортированы в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения клиники для выполнения первичной ангиопластики со стентированием инфаркт-зависимых коронарных артерий сердца. Все пациенты в реанимационном, кардиологическом отделениях и после выписки, на амбулаторном этапе, получали стандартную базисную медикаментозную терапию.

При анализе полученных результатов проверяли гипотезу на нормальность закона рас-

пределения данных. Непрерывные данные при нормальном распределении представили как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD); средние значения парных групп показателей сравнивали с помощью t -теста Стьюдента. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки различий использовали точный критерий Фишера. Для выявления направления и силы связи между признаками использовали корреляционный анализ по Пирсону. Уровни значимости (p) $<$ 0,05 считали статистически достоверными.

Точность исследуемых лабораторных методов прогнозирования развития ремоделирования миокарда ЛЖ оценивали с помощью анализа характеристических кривых обнаружения (receiver operating curve analysis) с вычислением показателей чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия (likelihood ratio), площади под кривой (area under curve) и определением величины «порогового значения» (cut-off value) для сывороточного уровня ТИМР-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В динамике наблюдения за 38 обследованными дилатация ЛЖ (при увеличении ДИКСО ЛЖ \geq 20 % от исходных величин) установлена у 18 больных (47,4 %), существенное снижение систолической функции ЛЖ (при уменьшении Δ ФВ ЛЖ \geq 10 % от исходных показателей) выявлено у 17 человек (44,7 %), значительное на-

рушение диастолического наполнения ЛЖ (при снижении $\Delta E/A$ трансмитрального кровотока \geq 20 % от его исходных уровней) – у 10 пациентов (26,3 %).

В табл. 1 представлена характеристика некоторых данных анамнеза и клинических особенностей ИМ у больных выделенных нами групп в зависимости от развития выраженной дилатации ЛЖ (ДИКСО ЛЖ $<$ 20 % от исходных величин – группа 1–20 больных; ДИКСО ЛЖ \geq 20 % – группа 2–18 пациентов) в процессе наблюдения на протяжении 6–12 мес. В целом, распределение по полу в группе 1 достоверно не отличалось от такового в группе 2, $p >$ 0,05.

Согласно данным табл. 1 среди пациентов группы 2 в сравнении с группой 1 зарегистрированы значимо чаще: СД в сочетании с АГ ($p = 0,03$); ИСД ЛЖ ($p = 0,04$); ИМ передней локализации ($p = 0,04$) и перенесенный повторно ($p = 0,04$); также достоверно чаще у пациентов группы 2 был установлен класс Killip III ($p = 0,04$) и реже – класс Killip I ($p = 0,02$); возраст \geq 60 лет ($p = 0,04$). При этом абсолютные значения возраста также были достоверно выше у больных группы 2 в сравнении с группой 1: $66,45 \pm 8,24$ против $62,61 \pm 9,90$ года ($p = 0,04$).

В табл. 2 представлены исходные и динамические величины параметров ремоделирования ЛЖ постинфарктных пациентов двух групп в зависимости от наличия дилатации ЛЖ, а также содержание у них сывороточного ТИМР-1.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика среди выделенных групп пациентов с ИМ

Признаки	Группа 1, $n = 20$		Группа 2, $n = 18$		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст \geq 60 лет	7	35,0	15	83,3	0,04*
$<$ 60 лет	13	65,0	3	16,7	
СД в сочетании с АГ	2	10,0	7	38,9	0,03*
ИСД ЛЖ	2	10,0	6	33,3	0,04*
Локализация ИМ: передняя	10	50,0	14	77,8	0,04 *
задняя	10	50,0	4	22,2	
ИМ, развившийся: впервые	17	85,0	13	72,2	0,04 *
повторно	3	15,0	5	27,8	
Классы Killip: I	12	60,0	6	33,3	0,02 *
II	6	30,0	7	38,9	
III	1	5,0	4	22,2	0,04 *
IV	1	5,0	1	5,6	

Примечание. * – различия значимы при сравнении пар соответствующих признаков на уровне $p <$ 0,05. ИСД ЛЖ – исходная систолическая дисфункция левого желудочка сердца (при его фракции выброса $<$ 40 %); ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

Параметры ремоделирования миокарда ЛЖ и сывороточный уровень ТИМР-1 у пациентов сравниваемых групп, $M \pm SD$

Параметр	Группа 1, $n = 20$	Группа 2, $n = 18$	p
исх ИКСО ЛЖ, мл/м ²	35,54 ± 13,44	39,14 ± 22,86	0,567
Δабс ИКСО ЛЖ, мл/м ²	2,34 ± 0,86	7,13 ± 2,76	< 0,001
Δотн ИКСО ЛЖ, %	6,60 ± 2,45	18,12 ± 5,02	< 0,001
исх ФВ ЛЖ, %	54,12 ± 11,17	55,31 ± 12,07	0,758
Δабс ФВ ЛЖ, %	-0,41 ± 1,30	-3,67 ± 3,45	0,001
Δотн ФВ ЛЖ, %	-1,00 ± 2,62	-7,17 ± 6,61	0,001
исх E / A	0,89 ± 0,25	0,90 ± 0,23	0,952
Δабс E / A	-0,01 ± 0,06	-0,11 ± 0,07	< 0,001
Δотн E / A, %	-0,22 ± 7,36	-10,76 ± 4,32	< 0,001
ТИМР-1, нг / мл	129,60 ± 4,33	224,19 ± 9,76	< 0,001

Примечание: исх – исходные абсолютные значения параметров, установленные при первом эхокардиографическом исследовании; Δабс – динамические величины параметров, выраженные в абсолютных значениях; Δотн – динамические величины параметров, выраженные в процентах.

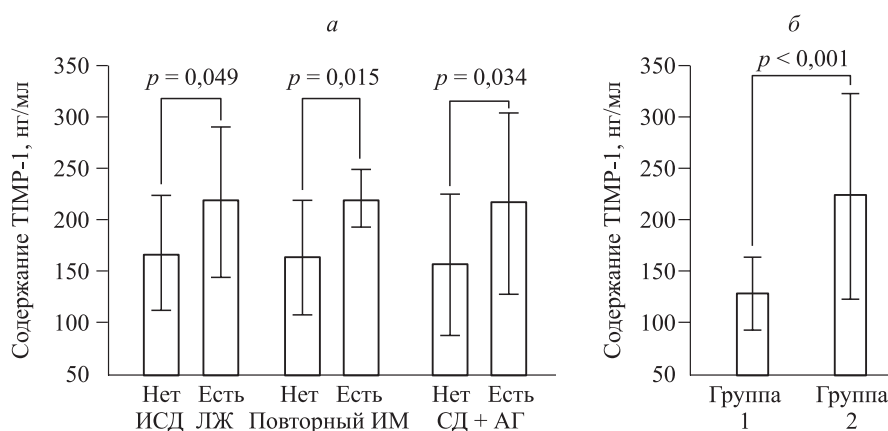


Рис. 1. Содержание ТИМР-1 в сыворотке крови пациентов с факторами риска развития ремоделирования ЛЖ (а) и в зависимости от развития дилатации ЛЖ (б), $M \pm SD$

На рис. 1 представлены уровни сывороточного ТИМР-1 в зависимости от наличия ряда сопутствующих заболеваний и состояния пациентов, а также от развития дилатации ЛЖ.

У всех 38 пациентов выявлена достоверная прямая связь содержания ТИМР-1 и соответствующих величин ΔИКСО ЛЖ (табл. 3, рис. 2), достоверная обратная зависимость между концентрацией ТИМР-1 и ΔФВ ЛЖ, ТИМР-1 и ΔЕ/А. У пациентов группы 1 не обнаружено статистически значимой связи с каким-либо из параметров постинфарктного ремоделирования ЛЖ; в группе 2 выявлена достоверная прямая связь содержания ТИМР-1 с ΔИКСО ЛЖ, обратная зависимость между концентрацией ТИМР-1 и ΔФВ ЛЖ, ТИМР-1 и ΔЕ/А (см. табл. 3).

Для идентификации пациентов высокого риска развития ремоделирования ЛЖ нами по результатам проведения ROC-анализа установлено пороговое значение уровня ТИМР-1. Диапазон пороговых значений, ассоциированный с постинфарктным ремоделированием ЛЖ, составлял 134,80–176,80 нг/мл; определенное в соответствии с рекомендациями по проведению ROC-анализа [7–9] пороговое значение ТИМР-1, с оптимальной чувствительностью и специфичностью в отношении наличия у пациентов показателя ΔИКСО ЛЖ ≥ 20 % от исходных величин, равняется 144,00 нг/мл (рис. 3). При концентрации сывороточного ТИМР-1 144,00 нг/мл чувствительность в отношении наличия у пациентов с ИМ показателя ΔИКСО ЛЖ ≥ 20 % от

Корреляционные связи ТИМР-1 с эхокардиографическими показателями ремоделирования ЛЖ

ТИМР-1	Показатель ремоделирования ЛЖ					
	ΔИКСО		ΔФВ		ΔЕ/А	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Все пациенты	0,69	< 0,001	-0,56	< 0,001	-0,44	< 0,001
Группа 1	0,44	0,053	-0,15	0,532	-0,10	0,823
Группа 2	0,74	< 0,001	-0,64	< 0,001	-0,59	0,002

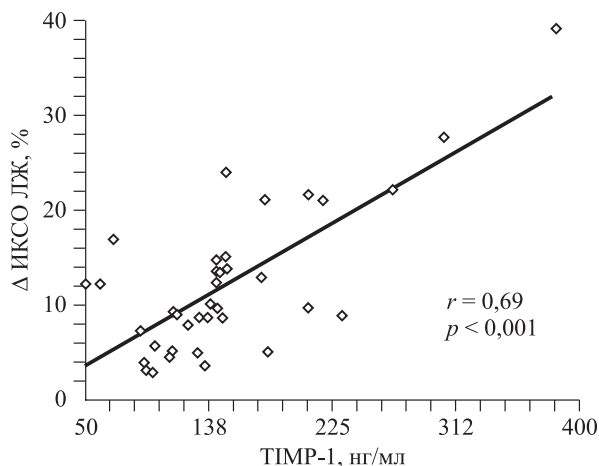


Рис. 2. Линейная регрессионная зависимость между величиной ΔИКСО ЛЖ (результатирующий признак) и концентрацией сывороточного ТИМР-1 (предиктор) у пациентов с ИМ

исходных величин составляет 83,3 %, специфичность – 75,0 %, а величина отношения правдоподобия – 3,33. Как показано на данном рисунке, значение AUC (площадь под кривой) модели ТИМР-1 составляет 0,78 (95%-й доверительный интервал 0,62–0,93, $p < 0,001$). По данным экспертной шкалы для значений AUC [10] определенная нами величина соответствует средневысокому качеству прогностической модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рядом авторов обсуждается возможность использования содержания ТИМР-1 в сыворотке крови в качестве маркера постинфарктной дилатации и систолической дисфункции ЛЖ. Однако результаты противоречивы и представлены в единичных публикациях [1, 3]. В настоящем исследовании выявлено, что уровень ТИМР-1 был высоким у пациентов, имеющих сахарный диабет (СД) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) ($p = 0,033$), а также исходную систолическую дисфункцию ЛЖ ($p = 0,034$), и у больных, перенесших ИМ повторно. Ранее повышение содержания ТИМР-1 при (СД), АГ, а

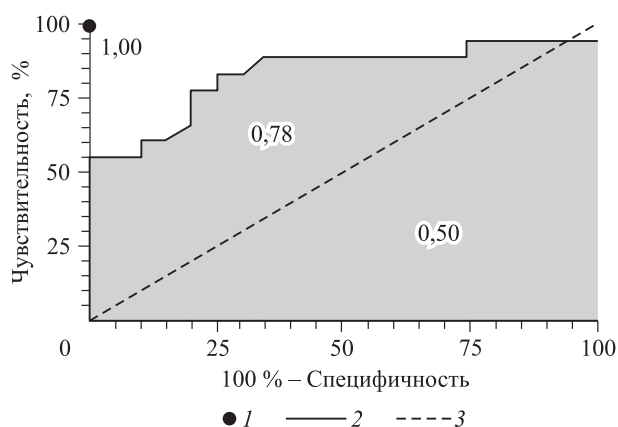


Рис. 3. Характеристика прогностической модели с использованием показателя ТИМР-1

1 – «идеальная» модель; 2 – модель ТИМР-1; 3 – «бесполезная» модель

также у постинфарктных больных продемонстрировано во Фремингемском исследовании, а также в проекте LIPID [4, 6]. Кроме этого на малой выборке пациентов обнаружена связь между высокой концентрацией ТИМР-1 и формированием дилатации и систолической дисфункции ЛЖ в постинфарктном периоде по данным контрастной вентрикулографии [8].

Нам представилось интересным провести сопоставление полученных нами результатов с данными исследования D. Kelly et al. [3]. В нем представлены результаты наблюдения 404 больных с острым ИМ, у которых в первые сутки ИМ определялись плазменные концентрации ТИМР-1, ММР-9 и NT-proBNP для прогнозирования развития ремоделирования ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти. Авторами выявлена статистически значимая ассоциация между уровнем биомаркеров и эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ: нарастанием индекса нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, снижением значений ФВ ЛЖ, увеличением размеров и объемов ЛЖ в динамике наблюдения на протяжении 314 дней. По результатам проведения ROC-анализа опре-

делены пороговые значения концентраций этих маркеров для прогнозирования ремоделирования ЛЖ, в частности – 135 нг/мл для TIMP-1. Согласно приведенным выше данным, эти значения оказались близкими к определенному нами пороговому уровню TIMP-1 (144,0 нг/мл).

ВЫВОДЫ

1. Содержание сывороточного TIMP-1 статистически значимо выше в группе пациентов с ИМ, у которых в постинфарктном периоде сформировалось ремоделирование ЛЖ, по сравнению с группой больных, у которых ремоделирование миокарда не сформировалось.

2. У пациентов с уровнем сывороточного TIMP-1 выше 144,0 нг/мл риск развития постинфарктного ремоделирования миокарда увеличен в 3,33 раза по сравнению с больными, у которых концентрация TIMP-1 ниже этого значения.

3. Пороговое содержание сывороточного TIMP-1 144,0 нг/мл может быть использовано для выявления на госпитальном этапе больных ИМ с высоким риском ремоделирования миокарда ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Jordan A., Roldan V., Garcia M., Monmeneu J., de Burgos F.G., Lip G.Y., Marin F. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 262, N 3. P. 385–392.
- Frantz S., Stork S., Michels K., Eigenthaler M., Ertl G., Bauersachs J., Angermann C.E. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality // *Eur. J. Heart Fail.* 2008. Vol. 10, N 4. P. 388–395.
- Kelly D., Khan S.Q., Thompson M., Cockerill G., Ng L.L., Samani N., Squire I.B. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, N 17. P. 2116–2124.
- West M.J., Nestel P.J., Kirby A.C., Schnabel R., Sullivan D., Simes R.J., Pollicino C., Lubos E., Munzel T.F., White H.D., Tonkin A.M., Bickel C., Tiret L., Blankenberg S. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, N 7. P. 923–931.
- Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69, N 3. P. 562–573.
- Sundstrom J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., Larson M.G., Sawyer D.B., Siwik D.A., Colucci W.S., Wilson P.W., Vasan R.S. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25, N 17. P. 1509–1516.
- Vanhoufte D., Schellings M., Pinto Y., Heymans S. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69, N 3. P. 604–613.
- Hirohata S., Kusachi S., Murakami M., Murakami T., Sano I., Watanabe T., Komatsubara I., Kondo J., Tsuji T. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction // *Heart.* 1997. Vol. 78, N 3. P. 278–284.
- Zannad F., Rossignol P., Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure // *Heart Fail. Rev.* 2010. Vol. 15, N 4. P. 319–329.
- Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H.J., Bickel C., Messow C.M., Prigge S., Cambien F., Tiret L., Munzel T., Blankenberg S. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27, N 2. P. 150–156.

**CLINICAL PREDICTIVE VALUE OF TISSUE INHIBITOR
OF METALLOPROTEINASE-1 IN MYOCARDIAL REMODELING DEVELOPMENT
IN PATIENTS HAVING Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION**

A.S. Vorobyev^{1,2}, L.V. Kovalenko¹, K.Yu. Nikolaev^{1,3}, I.A. Urvantseva^{1,2}, T.O. Simonyan¹, M.I. Rudenko¹

*¹Surgut State University
628412, Surgut, Lenin av., 1*

*²District Cardiology Clinic Center of Diagnostics and Cardiovascular Surgery
628403, Surgut, Lenin av., 69/1*

*³Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

In this paper we thought to investigate clinical value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in predicting left ventricular (LV) myocardial remodeling in patients having Q-wave myocardial infarction (Q-wave MI). We demonstrated that TIMP-1 serum level clearly corresponds to degree of postinfarction LV myocardial remodeling. In patients who had serum concentrations of TIMP-1 over the established cut-off value (144.0 ng/ml), the risk of post-infarction LV remodeling was 3.33 times higher than in individuals who had TIMP-1 levels lower this value. Thus, TIMP-1 is a reliable prediction biomarker of adverse left ventricular myocardial remodeling in Q-wave MI.

Keywords: myocardial infarction, myocardial remodeling, TIMP-1, prediction.

*Статья поступила 8 июня 2019 г.,
принята в печать 25 июня 2019 г.*