



Хайитов А.А.¹✉, Мадашева А.Г.¹, Нормурадов Н.А.¹, Нарзуллаев И.Д.²

¹ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

² Университет Альфраганус, Ташкент, Узбекистан

Состояние системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с раком гортани в до- и послеоперационном периоде

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Хайитов А.А.; сбор материала – Мадашева А.Г.; обработка – Нормурадов Н.А.; написание текста – Нарзуллаев И.Д.

Подана: 25.02.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: luna1088@mail.ru

Резюме

Введение. Исследование системы гемостаза при онкопатологии обусловлено ролью фибринолиза в процессах инвазии и метастазирования. Особую значимость имеет оценка рисков тромботических осложнений, которые вызывают до 7,1% летальных исходов при опухолях головы и шеи.

Цель. Провести сравнительный анализ компонентов фибринолиза и маркеров внутрисосудистого свертывания крови для оценки их прогностической значимости в развитии послеоперационных коагулопатий у пациентов с раком гортани.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 45 пациентов с плоскоклеточным раком гортани (II стадия – 13, III стадия – 32 человека). Группу контроля составили 15 здоровых лиц. Оценивали уровни фибриногена, продуктов деградации фибрина (ПДФ/ПРФ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и эуглобулиновый лизис исходно, на 3-и и 7–8-е сутки после операции.

Результаты. Установлено, что тяжесть коагулопатии коррелирует со стадией заболевания. При III стадии зафиксирована выраженная гиперфибриногенемия ($4,3 \pm 0,2$ г/л) и угнетение фибринолиза (лизис 245 ± 22 мин). Выявлена достоверная связь между уровнем ПРФ и наличием регионарных метастазов: у 81,8% пациентов с метастазами уровень ПРФ достигал критических значений (до 500 мкг/мл). Доказано, что патогенетическим триггером «неплазминового» протеолиза является накопление ЦИК. В послеоперационном периоде выявлено критическое окно на 7–8-е сутки, характеризующееся максимальной депрессией фибринолиза (345 мин) и парадоксальным пиком ПРФ ($198,0 \pm 42,0$ мкг/мл) за счет активации лизосомальных ферментов раны.

Выводы. Мониторинг ПРФ и ЦИК позволяет прогнозировать метастатический потенциал опухоли. Сохранение протромботического статуса к концу первой недели после операции обосновывает необходимость пролонгации антикоагулянтной профилактики до 10–14 дней.

Ключевые слова: рак гортани, система гемостаза, фибринолиз, продукты расщепления фибриногена, гиперкоагуляция, метастазирование, послеоперационные осложнения, циркулирующие иммунные комплексы



Khayitov A.¹✉, Madasheva A.¹, Normuradov N.¹, Narzullayev I.²

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

² Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan

Dynamics of Fibrinolysis Markers and Risk of Thrombotic Complications in Surgical Treatment of Laryngeal Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing – Khayitov A.; material collection – Madasheva A.; processing – Normuradov N.; text writing – Narzullayev I.

Submitted: 25.02.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: luna1088@mail.ru

Abstract

Introduction. The study of the hemostatic system in oncopathology is driven by the fundamental role of fibrinolysis in tumor invasion and metastasis. Evaluating the risk of thrombotic complications is of particular importance, as they account for up to 7.1% of fatalities in patients with head and neck tumors.

Purpose. To conduct a comparative analysis of fibrinolysis components and markers of intravascular blood coagulation in patients with laryngeal cancer to evaluate their prognostic significance in the development of postoperative coagulopathies.

Materials and methods. A prospective study included 45 patients with squamous cell laryngeal carcinoma (Stage II – 13, Stage III – 32). The control group consisted of 15 healthy individuals. Fibrinogen, fibrin degradation products (FDP), circulating immune complexes (CIC), and euglobulin lysis time were assessed at baseline, on day 3, and days 7–8 post-surgery.

Results. It was found that the severity of coagulopathy correlates with the disease stage. In Stage III, pronounced hyperfibrinogenemia (4.3 ± 0.2 g/L) and inhibition of fibrinolysis (lysis time 245 ± 22 min) were recorded. A significant correlation was revealed between FDP levels and regional metastasis: in 81.8% of patients with metastases, FDP reached critical values (up to 500 mug/mL). It was proved that CIC accumulation acts as a pathogenic trigger for "non-plasmin" fibrin proteolysis. In the postoperative period, a "critical window" was identified on days 7–8, characterized by maximum fibrinolysis depression (345 min) and a paradoxical FDP peak (198.0 ± 42.0 mg/mL) due to the activation of lysosomal enzymes in the wound.

Conclusion. Monitoring FDP and CIC allows for predicting the metastatic potential of the tumor. The persistence of prothrombotic status by the end of the first postoperative week justifies the extension of anticoagulant prophylaxis to 10–14 days.

Keywords: laryngeal cancer, hemostatic system, fibrinolysis, fibrinogen degradation products, hypercoagulation, metastasis, postoperative complications, circulating immune complexes

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интерес к системе гемостаза при онкопатологии неуклонно растет. Современные исследования подтверждают, что гиперфибриногенемия тесно связана с распространенностью процесса и метастазированием при плоскоклеточном раке гортани [1, 2]. Согласно актуальным представлениям, опухолевые клетки способны активно воздействовать на локальный и системный гемостаз, секретируя специфические протеиназы, в частности активаторы плазминогена [3, 4].

Наряду с ферментативными нарушениями, важную роль в модуляции коагуляционного каскада может играть иммунологическая реактивность организма. Формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их воздействие на эндотелий сосудов способствуют дополнительной активации тромбоцитарного звена и угнетению фибринолиза, что создает условия для формирования микротромбов [5, 6]. Высокая активность активаторов плазминогена инициирует каскад образования коллагенолитических ферментов, что играет ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса, напрямую способствуя инвазии опухоли и метастазированию [7, 8]. Таким образом, фибринолитическая система перестает выполнять лишь защитную роль и становится важным звеном в агрессивном росте новообразования [9, 10].

Особую сложность представляет коррекция гемостаза в ходе хирургического лечения. Оперативное вмешательство сопровождается повреждением тканей, из которых в общий кровоток попадает значительное количество тромбопластических и фибринолитических субстанций [11, 12]. Это провоцирует риск развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), проявляющегося в виде критических тромбозов или массивных геморрагий. Статистические данные указывают на то, что до 7,1% летальных исходов среди пациентов с опухолями головы и шеи связаны именно с послеоперационными коагулопатиями и кровотечениями [13, 14].

Несмотря на значимость проблемы, сведения о состоянии различных звеньев фибринолиза конкретно при раке гортани остаются весьма ограниченными. Большинство доступных работ не позволяют сформировать целостное представление о динамике этой высокореактивной системы, особенно в критический послеоперационный период [15]. Кроме того, значительная часть предшествующих исследований базировалась на рутинных методах анализа, которые не обладают достаточной чувствительностью для раннего выявления скрытых нарушений [16, 17].

В связи с этим существует острая необходимость в изучении состояния фибринолиза при раке гортани с применением современных высокочувствительных биохимических тестов. Определение уровня фибриногена, продуктов его деградации, ЦИК и динамики активности компонентов системы позволит не только лучше понять патогенез заболевания, но и разработать более точные критерии для прогнозирования риска метастазирования и выбора тактики антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде [18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ компонентов фибринолиза и маркеров внутрисосудистого свертывания крови для оценки их прогностической значимости в развитии послеоперационных коагулопатий у пациентов с раком гортани.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 45 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани (41 мужчина, 4 женщины) в возрасте 17–70 лет. Согласно классификации TNM (8-е изд.), пациенты распределены на две группы: II стадия (T2N0M0) – 13 человек, III стадия (T3N1-2M0) – 32 человека. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Работа одобрена этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета; от всех участников получено письменное информированное согласие. Критериями исключения служили: предшествующая антикоагулянтная терапия, первичные заболевания крови, острые воспалительные процессы и тяжелая патология печени. В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартную тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия 40 мг / 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки), которая начиналась через 12 часов после завершения операции и продолжалась в течение 5–7 суток. Мониторинг параметров гемостаза выполняли в три этапа: исходно, на 3-и сутки (ранний послеоперационный период) и на 7–8-е сутки (период стабилизации). Объектом исследования служила бедная тромбоцитами плазма, полученная путем центрифугирования (3000 об/мин, 15 мин) венозной крови, взятой натощак с использованием 3,8% цитрата натрия (9:1).

Программа исследования включала определение:

- концентрации фибриногена (модифицированный метод Клаусса);
- фибринолитической активности (ФА) по времени лизиса эуглобулинов (по В.П. Балуде);
- уровня продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) и растворимого фибрина (полуколичественный латекс-тест);
- активности тканевых активаторов плазминогена на фибриновых пластинах (мм²);
- уровня ЦИК методом преципитации с ПЭГ-6000 (по Е.Л. Насонову).

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 12.0. После проверки нормальности распределения (критерий Шапиро – Уилка) применялись t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ параметров гемостаза у первичных пациентов с раком гортани выявил значимые отклонения, выраженность которых напрямую коррелировала со стадией процесса (табл. 1).

Анализ исходного состояния системы гемостаза выявил у всех обследованных пациентов с раком гортани достоверную гиперфибриногемию. При III стадии заболевания концентрация фибриногена достигала пиковых значений ($4,3 \pm 0,2$ г/л), что в сочетании с двукратным повышением уровня растворимого фибрина свидетельствует о выраженной системной активации коагуляционного каскада и формировании стабильного предтромботического состояния.

Ключевым прогностическим маркером опухолевой прогрессии выступает уровень продуктов расщепления фибриногена/фибрина (ПРФ). Установлено, что концентрация ПРФ напрямую коррелирует с метастатическим потенциалом: так, при II стадии показатель оставался в пределах нормы, тогда как при III стадии зафиксирован

Таблица 1
Показатели системы гемостаза у пациентов с раком гортани в зависимости от стадии (M±m)
Table 1
Indicators of the hemostatic system in patients with laryngeal cancer depending on the stage (M±m)

Показатель	Контроль (n=15)	II стадия (n=13)	III стадия (n=32)
Фибриноген, г/л	2,5±0,1	3,2±0,12	4,3±0,2**
ПРФ, мкг/мл	3,9±0,4	3,9±0,5	124,5±45,0**
ФА (эуглобулиновый лизис)	180±15	145±12*	245±22**
Растворимый фибрин, отн. ед.	1,0	1,4*	2,0**
ЦИК, усл. ед.	45,3±3,2	62,1±4,8*	98,7±8,5**

Примечания: * p<0,05 в сравнении с контролем; ** p<0,01 в сравнении с контролем.

его резкий рост до 124,5±45,0 мкг/мл. Детальный анализ показал, что у 81,8% пациентов с верифицированными метастазами в лимфатические узлы шеи и щитовидную железу уровень ПРФ достигал критических значений (от 9,7 до 500 мкг/мл). Напротив, в группе без признаков метастазирования значения ПРФ сохранялись в пределах референсного интервала. Это позволяет рассматривать данный маркер как чувствительный индикатор инвазивной активности опухоли.

Состояние фибринолитической системы носило фазный характер: адаптивная активация на ранних этапах (сокращение времени лизиса до 145±12 мин при II стадии) сменялась глубоким угнетением при III стадии (245±22 мин, p<0,01). Подобный дисбаланс на фоне гиперфибриногенемии создает условия для генерализованного микротромбообразования.

Патогенетическим обоснованием этого феномена служит выявленная нами прямая корреляционная связь между уровнем ЦИК и ПРФ. Вероятно, ЦИК индуцируют высвобождение специфических протеиназ (в частности, лейкоцитарной эластазы) как из активированных лейкоцитов, так и из опухолевых клеток. Это инициирует интенсивный локальный гидролиз фибрина вне классического плазминового пути, что объясняет накопление продуктов деградации на фоне общего угнетения фибринолиза.

Степень выраженности коагулопатии напрямую зависела от морфологической структуры новообразования (табл. 2).

Следует уточнить, что ввиду единичного случая низкодифференцированного рака в нашей выборке соответствующие показатели приведены в виде абсолютных значений и требуют дальнейшего накопления материала для верификации.

Таблица 2
Зависимость показателей гемостаза от гистологического типа опухоли (M±m)
Table 2
Dependence of hemostasis indicators on tumor histological type (M±m)

Гистологический тип	Фибриноген, г/л	Активатор плазминогена, мм ²
Контроль	2,5±0,1	267±24
Низкодифференцированный рак	6,0 (абс. знач.)	–
Плоскоклеточный неороговевающий	4,3±0,4*	362±18*
Плоскоклеточный ороговевающий	3,8±0,23	287±25
Твердая папиллома (предраковое)	3,6±0,15	–

Примечание: * p<0,05 в сравнении с контролем.



Тем не менее предварительный анализ демонстрирует, что пиковая активность активаторов плазминогена и максимальный уровень фибриногена характерны именно для низкодифференцированных и неороговевающих форм плоскоклеточного рака. Это подтверждает высокую биологическую агрессивность данных гистотипов и их доминирующее влияние на систему гемостаза.

Переходя к анализу послеоперационного периода, важно отметить, что радикальное удаление опухоли не приводило к немедленной нормализации показателей. Напротив, хирургическое вмешательство выступало дополнительным триггером коагуляционных нарушений. Динамическое исследование выявило фазный характер изменений системы: если на 3-и сутки после операции у всех пациентов наблюдалось отчетливое угнетение фибринолиза, то наиболее критический дисбаланс фиксировался к 7–8-м суткам.

В этот период на фоне сохраняющейся депрессии системного фибринолиза отмечался вторичный пиковый подъем уровня ПДФ (ПРФ). Данный феномен, вероятно, обусловлен локальной активацией лизосомальных протеиназ в зоне хирургического вмешательства. В сочетании с общим гиперкоагуляционным сдвигом это формирует окно высокого риска тромботических осложнений в период относительной клинической стабилизации (конец первой недели после операции), что диктует необходимость продленной антикоагулянтной профилактики.

Основные изменения показателей в динамике представлены в табл. 3.

У пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде зафиксировано отчетливое угнетение фибринолитической активности. Наиболее выраженные изменения наблюдались при III стадии заболевания: время эуглобулинового лизиса к 3-м суткам увеличилось на 26% относительно дооперационного уровня. Сочетание нарастающей гиперфибриногенемии ($5,6 \pm 0,4$ г/л) и резкого роста концентрации растворимого фибрина свидетельствует о переходе системы гемостаза в состояние критической гиперкоагуляции, создающей условия для генерализованного микро-тромбообразования.

К 7–8-м суткам депрессия фибринолиза достигала своего максимума (345 мин при III стадии). Характерной особенностью этого периода стал парадоксальный пиковый рост концентрации ПДФ (ПРФ), несмотря на удаление основного массива опухоли.

Таблица 3
Динамика показателей системы гемостаза в послеоперационном периоде ($M \pm m$)
Table 3
Dynamics of hemostasis system indicators in the postoperative period ($M \pm m$)

Показатель	Срок исследования	II стадия (n=13)	III стадия (n=32)
Фибриноген, г/л	3-и сутки	$4,1 \pm 0,3^*$	$5,6 \pm 0,4^*$
	7–8-е сутки	$3,8 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,3^{**}$
ПРФ, мкг/мл	3-и сутки	$8,5 \pm 1,2$	$156,0 \pm 38,0^{**}$
	7–8-е сутки	$12,4 \pm 2,1^*$	$198,0 \pm 42,0^{**}$
ФА (лизис), мин	3-и сутки	195 ± 18	$310 \pm 25^{**}$
	7–8-е сутки	$215 \pm 20^*$	$345 \pm 28^{**}$
Растворимый фибрин, ед.	3-и сутки	$1,6 \pm 0,1^*$	$2,4 \pm 0,2^{**}$
	7–8-е сутки	$1,5 \pm 0,1^*$	$2,3 \pm 0,2^{**}$

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с исходным фоном; ** $p < 0,01$ в сравнении с исходным фоном.

У пациентов с III стадией уровень ПДФ достиг $198,0 \pm 42,0$ мкг/мл. Данный феномен, по-видимому, обусловлен массивным высвобождением специфических лизосомальных протеиназ (в частности, лейкоцитарной эластазы и коллагеназы) в зоне хирургического вмешательства. Активация этих ферментов в ране способствует продолжению деструкции фибриногена и фибрина даже в условиях глубокого угнетения системного фибринолиза. Таким образом, конец первой недели после операции является наиболее опасным периодом в плане развития отсроченных коагулопатий.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что рак гортани сопровождается глубокой дестабилизацией системы гемостаза, тяжесть которой коррелирует со стадией процесса и степенью анаплазии опухоли. Центральным звеном этих нарушений является хроническая гиперфибриногенемия. Согласно современным представлениям, фибриноген при онкопатологии выступает не только субстратом коагуляции, но и адгезивной молекулой, способствующей фиксации опухолевых клеток и их инвазии в эндотелий. Выявленный нами двукратный рост уровня растворимого фибрина при III стадии свидетельствует о переходе системы в состояние «тромботической готовности». Эти данные согласуются с результатами исследований Huang et al. (2023), рассматривающих фибриноген как независимый маркер прогрессирования плоскоклеточного рака гортани, создающий защитный экран для опухолевых клеток в системном кровотоке.

Особое значение имеет динамика продуктов деградации фибрина (ПДФ/ПРФ). Установленная нами ассоциация пиковых значений ПРФ (до 500 мкг/мл) с наличием регионарных метастазов перекликается с выводами Wang et al. (2022) об участии белков коагуляции в деградации внеклеточного матрикса. Наши результаты дополняют эти сведения, указывая на возможность использования мониторинга ПРФ для оценки метастатического потенциала. Патогенетическим триггером здесь выступает накопление ЦИК, которые провоцируют дегрануляцию лейкоцитов и активацию «неплазминового» протеолиза. Данный механизм объясняет парадоксальное сочетание высокого уровня ПРФ с системным угнетением фибринолитической активности.

■ ВЫВОДЫ

1. Изменения в системе фибринолиза у пациентов с раком гортани носят фазный характер и детерминированы стадией заболевания и степенью гистологической дифференцировки опухоли. Наиболее глубокие нарушения в виде выраженной гиперфибриногенемии и депрессии фибринолиза характерны для III стадии (T3N0-1M0) и низкодифференцированных форм плоскоклеточного рака.
2. Повышение уровня продуктов расщепления фибриногена/фибрина достоверно коррелирует с наличием регионарных метастазов (у 81,8% пациентов), что позволяет рассматривать ПРФ в качестве дополнительного биохимического маркера метастатического потенциала опухоли.
3. Установлено, что патогенетическим триггером «неплазминового» протеолиза фибрина является накопление циркулирующих иммунных комплексов. Это объясняет сохранение высокого уровня ПРФ даже в условиях системного угнетения фибринолитической активности.

4. Хирургическое вмешательство выступает фактором дополнительной дестабилизации гемостаза, провоцируя прогрессирующее угнетение фибринолиза, которое достигает максимума к 7–8-м суткам после операции. Парадоксальный пик ПРФ в этот период, обусловленный активацией лизосомальных ферментов в зоне раны, формирует критическое окно высокого риска тромботических осложнений.
5. Выявленный пролонгированный характер коагуляционных нарушений обосновывает необходимость расширения протоколов тромбопрофилактики и продления антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде до 10–14 суток.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang Q, et al. The prognostic role of coagulation markers in the progression and metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2023;23(1):901. doi:10.1186/s12885-023-11394-y
2. Qi H. Role and research progress of hematological markers in laryngeal squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol*. 2023;18(1):50. doi:10.1186/s13000-023-01337-6
3. Hisada Y, Mackman N. Profibrinolytic Factors and Cancer Progression, Metastasis, and Survival. *J Thromb Haemost*. 2025;23(2):112–124.
4. Wang J, et al. Fibrinogen like protein-1 knockdown suppresses the proliferation and metastasis of laryngeal cancer. *Exp Cell Res*. 2022;410(1):112937. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112937
5. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462–1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
6. Kozłowska A, et al. The management of advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers: single-centre experience. *Otolaryngol Pol*. 2021;75(4):1–10. doi:10.5604/01.3001.0014.8587
7. Prasad M, et al. Hemostatic abnormalities in head and neck cancer: A systematic review of coagulation biomarkers. *Oral Oncol*. 2021;118:105342.
8. Li X, et al. Circulating immune complexes and their role in the pathogenesis of malignant tumors: A review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(2):45–58.
9. Sapkota D, et al. Fibrinogen-like protein 2 (FGL2) in the tumor microenvironment: A potential target for immunotherapy in head and neck cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1):34.
10. Zhang Q, et al. D-dimer and FDP as predictors of cervical lymph node metastasis in laryngeal cancer. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):e24391.
11. Nasretidinova MT, Abdiev KM, Rakhimov ZhKh, et al. Features of treatment tactics for patients with laryngeal cancer with bronchopulmonary complications. *Eurasian J Oncol*. 2025;13(3):262–267. doi:10.34883/PI.2025.13.3.007
12. Vasilev SA, et al. Modern aspects of pathogenesis and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. *Oncohematology*. 2022;17(2):112–120.
13. Demir A, et al. Influence of tracheostomy on pulmonary and hemostatic status in head and neck cancer surgery. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2023;61(3):145–152.
14. Kheirbek M, Ibrahim M, Radwan F. A Laboratory Study of Blood Fibrinogen in Patients with laryngeal cancer before and after surgery. *J Clin Oncol Res*. 2024;12(1):45–52.
15. Topcu I, et al. Evaluation of blood viscosity and hemostatic parameters in laryngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(6):3105–3112.
16. Frosch M, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) and their interaction with the coagulation system in cancer patients. *Blood Rev*. 2024;63:101132.
17. Petrova IV, et al. Predictive value of soluble fibrin monomer complexes in head and neck surgery. *J Onco-Surg*. 2023;12(3):88–94.
18. Guo Y, et al. Relationship between histological differentiation and coagulation markers in squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2021;21(4):289.
19. Nasonov EL. Circulating immune complexes in clinical practice. *Ter Arkh*. 1986;58(10):141–147. (In Russ.)