

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ¹Стяжкина С.Н., ¹Леднева А.В., ²Жуйкова А.А., ¹Ларина А.И., ¹Батуева Д.И.¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск; ²Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия; e-mail: zhuikova_alina17@mail.ru

Для цитирования:

Стяжкина С.Н., Леднева А.В., Жуйкова А.А., Ларина А.И., Батуева Д.И. Иммуногистохимические особенности узловых образований щитовидной железы пациентов с коморбидной патологией. Морфологические ведомости. 2024;32(4):861. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(4\).861](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(4).861)

Резюме. Под собирательным термином «узловой зоб» в клинике подразумевают заболевание, объединяющее различные по морфологическому строению узловые образования щитовидной железы. Следует отметить, что наиболее часто эта патология встречается в пожилом и старческом возрасте у лиц обоего пола, когда у пациента сформировался комплекс коморбидной патологии, осложняющей основное заболевание. Сопутствующая патология у пациентов с заболеваниями щитовидной железы достаточно разнообразна, оказывая влияние на основное заболевание и взаимно отягощая друг друга они создают трудности диагностики и лечения. Цель исследования: установить иммуногистохимические особенности узловых образований щитовидной железы у пациентов с коморбидной патологией и их диагностическое и прогностическое значение. В исследовании было включено 74 пациента, которым по клиническим показаниям выполнялась тиреоидэктомия. Преобладали лица женского пола, составившие 85% всей исследуемой группы пациентов. Медиана возраста исследуемой группы пациентов составила 47 лет. Для исследования морфологических изменений были использованы препараты удаленной щитовидной железы. Всего в процессе исследования с использованием иммуногистохимической оценки маркеров p-53, Ki-67, тиреоглобулина были проанализированы 74 препарата у пациентов хирургического отделения с клинической оценкой их коморбидного профиля. Среди коморбидной патологии выявлены гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, желчнокаменная болезнь и хронические заболевания вен нижних конечностей. Установлено, что иммуногистохимическое исследование препаратов щитовидной железы у пациентов с осложненным коморбидным фоном является диагностически ценным методом для определения послеоперационной тактики лечения. Оценка степени пролиферативной активности тканей щитовидной железы позволяет прогнозировать риск рецидивирования и малигнизации узловых форм зоба, а также определить последующий, наиболее целесообразный вид оперативного вмешательства. Первая степень зобной пролиферации не является фактором риска его рецидива после оперативного вмешательства. Вторая степень пролиферации служит фактором риска рецидива зоба. Третья степень пролиферации служит достоверным признаком рецидива зоба и возможной малигнизации узлов.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловой зоб, морфология, коморбидная патология, иммуногистохимия

Статья поступила в редакцию 11 февраля 2024

Статья принята к публикации 16 декабря 2024

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE THYROID GLAND NODULAR
FORMATIONS IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY¹Styazhkina SN, ¹Ledneva AV, ²Zhuikova AA, ¹Larina AI, ¹Batueva DI¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, ²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; e-mail: zhuikova_alina17@mail.ru

For the citation:

Styazhkina SN, Ledneva AV, Zhuikova AA, Larina AI, Batueva DI. Immunohistochemical features of the thyroid gland nodular formations in patients with comorbid pathology. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2024;32(4):861. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(4\).861](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(4).861)

Summary. In clinical practice, the common term «nodular goiter» refers to a disease that combines nodular formations of the thyroid gland with different morphological structures. It should be noted that this pathology most often occurs in the elderly and senile age in individuals of both sexes, when the patient has developed a complex of comorbid pathology that complicates the underlying disease. Concomitant pathology in patients with thyroid diseases is quite diverse, influencing the underlying disease and mutually aggravating each other, they create difficulties in diagnosis and treatment. The purpose of the study: to establish immunohistochemical features of nodular formations of the thyroid gland in patients with comorbid pathology and their diagnostic and prognostic value. The study included 74 patients who underwent thyroidectomy according to clinical indications. Females predominated, making up 85% of the entire study group of patients. The median age of the study group of patients was 47 years. To study morphological changes, preparations of the removed thyroid gland were used. In total, 74 preparations from patients of the surgical department with a clinical assessment of their comorbid profile were analyzed in the course of the study using immunohistochemical assessment of p-53, Ki-67, and thyroglobulin markers. Among the comorbid pathologies, hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disturbances, cholelithiasis, and chronic venous diseases of the lower extremities were identified. It was found that immunohistochemical examination of thyroid preparations in patients with complicated comorbid background is a diagnostically valuable method for determining postoperative treatment tactics. Assessment of the degree of proliferative activity of thyroid tissues allows predicting the risk of recurrence and malignancy of nodular goiter, as well as determining the subsequent, most appropriate type of surgical intervention. The first degree of goiter proliferation is not a risk factor for its relapse after surgery. The second degree of proliferation is a risk factor for goiter recurrence. The third degree of proliferation is a reliable sign of goiter recurrence and possible malignancy of the nodes.

Keywords: thyroid gland, nodular goiter, morphology, comorbid pathology, immunohistochemistry

Article received 11 February 2024

Article accepted 16 December 2024

Введение. Термин «узловой зоб» представляет собой собирательное клиническое понятие, подразумевающее очаговые образования щитовидной железы, выявляемые при пальпаторном исследовании, которые имеют отличающиеся друг от друга морфологические признаки. По данным литературы в структуре узловых образований в 75-80% случаев встречается коллоидный зоб, доброкачественные новообразования составляют 10-15% случаев, рак щитовидной железы в 5% случаев [1]. Согласно статистическому исследованию Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена на 2022 год частота распространения злокачественных новообразований щитовидной железы составила 131,84 случая на 100000 населения. Следует отметить, что такой высокий показатель распространенности отчасти обусловлен эффективностью проводимых диагностических мероприятий [2]. От 40% до 60% узлов щитовидной железы по данным визуализирующих методов и протоколов аутопсий приходятся на пожилой и старческий возраст. Такая их особенность предположительно связана с возрастной трансформацией тиреоцитов и снижением реакции щитовидной железы на изменения в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа [1, 3].

Достаточно разнообразна сопутствующая патология у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Кроме этого, сопутствующие заболевания оказывают влияние на основное заболевание взаимно отягощая друг друга, с чем связаны трудности их диагностики и лечения таких случаев [4-6]. Ведущими задачами для выбора эффективного клинического решения и тактики ведения пациентов с узловым зобом являются своевременная дифференциальная их диагностика и раннее выявление злокачественных новообразований щитовидной железы.

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики является метод тонкоигольной биопсии с иммуноморфологическим и иммуногистохимическим исследованием полученного материала. По данным некоторых авторов, специфичность и чувствительность тон-

коигольной биопсии достигает от 88,1% до 100% и от 78,9% до 95%, соответственно [7-9]. При этом, ряд исследователей указывает, что метод имеет свои ограничения, что может обуславливать получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов [9-10]. В связи с высокой диагностической значимостью для максимального исключения ошибочных заключений результатов цитологического исследования биопсийного материала щитовидной железы перспективным является использование иммуногистохимических методов исследования гистологического материала, особенно у пациентов с коморбидными состояниями.

Цель исследования: установить иммуногистохимические особенности узловых образований щитовидной железы у пациентов с коморбидной патологией и их диагностическое и прогностическое значение.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с 2020 г. по 2023 г. на базе кафедры факультетской хирургии с курсом урологии Ижевской государственной медицинской академии, Первой республиканской клинической больницы Минздрава Удмуртской республики и Республиканского патолого-анатомического бюро г. Ижевска. В исследование было включено 74 пациента, которым по клиническим показаниям выполнялась тиреоидэктомия. Преобладали лица женского пола, составившие 85% всей исследуемой группы пациентов. Медиана возраста исследуемой группы пациентов составила 47 лет. На основании 323-ФЗ РФ и 153-ФЗ РФ у каждого пациента было взято информационное согласие на использование операционного материала для научно-исследовательских работ.

Для исследования гистоморфологических изменений были использованы препараты удаленной щитовидной железы. Иммуногистохимические реакции проводились на фиксированных 10% фосфатным забуференным формалином, залитых в парафин срезах. Использовались моноклональные антитела к белкам Ki67 (клон MIB-1), p53 (клон DO-7), тиреоглобулин (клон DAK-Tg6). Для восстановления антигенных детерминант приме-

нялся метод нагревания в цитратном буфере при 95 градусах Цельсия в течение 20 минут на водяной бане. Использовалась высокочувствительная полимерная система детекции, меченная пероксидазой хрена. В целях визуализации ядер клеток срезы докрашивались гематоксилином Майера в течении 30 секунд до слабой синефиолетовой их окраски. В дальнейшем готовые препараты изучались при помощи микроскопа в проходящем свете. Диапазон увеличения составил x50 - x1000 [4].

Результаты и обсуждение. Пациенты, поступившие на стационарное лечение в хирургическое отделение, имели различные коморбидные заболевания, такие, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, желчнокаменную болезнь и хронические заболевания вен нижних конечностей (табл. 1).

Таблица 1

Частота различных видов коморбидной патологии у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы

Наименование вида патологии	Частота	
	N=	%
Гипертоническая болезнь	38	60%
Ишемическая болезнь сердца	19	30%
Нарушения ритма сердца	8	13%
Эндометриоз	8	13%
Желчнокаменная болезнь	15	24%
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3	5%
Сахарный диабет 2 типа	11	17%
Хронический пиелонефрит	12	19%
Хронические заболевания вен нижних конечностей	18	29%
Мочекаменная болезнь	5	8%

Коморбидные состояния наблюдались у 63 пациентов, что составило 85% всей группы. У пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующая патология была выявлена в 100 % случаев и представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Изолированные сопутствующие заболевания были выявлены у 15 обследованных, сочетанные у 48 пациентов. Если сравнить данные, представленные в табл. 1 с некоторыми статистическими данными по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с узловыми образованиями щитовидной

железы, можно сделать некоторые выводы о различиях наших данных и средних российских популяционных данных.

Гипертоническая болезнь у пациентов исследуемой группы составила 60%, при этом в среднем в популяции она выявляется у 45,7% пациентов [11]. Эндометриоз в исследуемой группе пациентов составил 13% случаев, а средняя популяционная частота его составляет 10% [12]. Желчнокаменная болезнь выявлена у 24% пациентов, средняя популяционная ее частота составляет 15%-20% [13]. Сахарный диабет 2 типа выявлен у пациентов в 17%, случаев, в популяции ее частота - 5,4% [14]. Хронический пиелонефрит у пациентов исследованной группы встретился в 19% случаев, тогда как в популяции в 8-20% случаев [15]. Хронические заболевания вен нижних конечностей встречаются у пациентов нашей группы в 29% случаев, средне-популяционная их частота 25% [16]. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки встречается у пациентов исследуемой группы в 5% случаев, в популяции это заболевание выявляется в 65-92% случаев [17]. Мочекаменная болезнь выявлена у пациентов исследуемой группы в 8% случаев, в популяции - в 17,3% случаев [18].

При исследовании гистологического материала удаленных узлов щитовидной железы, узловый коллоидный зоб был выявлен у 50 пациентов, коллоидно-пролиферирующий зоб – у 16 пациентов, фолликулярная аденома – у 8 пациентов.

Оценку окрашивания тиреоглобулина оценивали как в цитоплазме, так и в коллоиде фолликулов [19-20]. В гистологических препаратах при микроскопическом исследовании тиреоглобулин приобретал коричневый оттенок (рис. 1а-1б). Белок-маркер р53 определяется в виде темно-коричневого окрашивания ядер (рис. 2а-2б). При этом, яркость экспрессии р53 более выражена по сравнению с яркостью ядер соседних клеток, которые, как известно, несут ген «дикого» типа [20].

Белок-маркер Ki67 при гистологическом исследовании выявляется по коричневому окрашиванию ядер (рис. 3а-3б). Для определения индекса



Рис. 1а. Микрофото гистологического препарата щитовидной железы пациента с макрофолликулярным зобом. Иммуногистохим. реакция на тироглобулин. Окр.: гематоксилином Майера. Ув.: x400

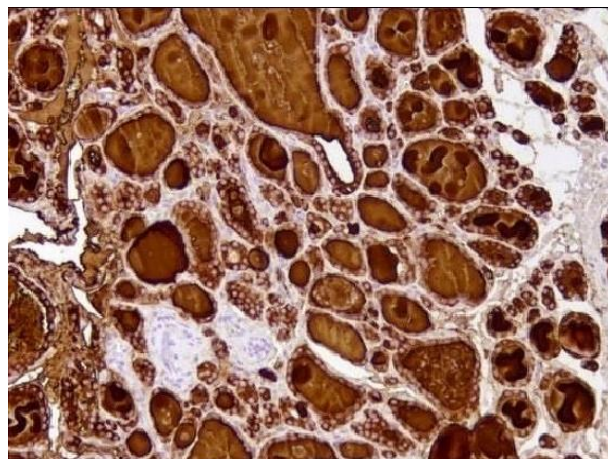


Рис. 1б. Микрофото гистологического препарата щитовидной железы пациента с микро-макрофолликулярным зобом. Иммуногистохим. реакция на тироглобулин. Окр.: см. рис. 1а. Ув.: x100

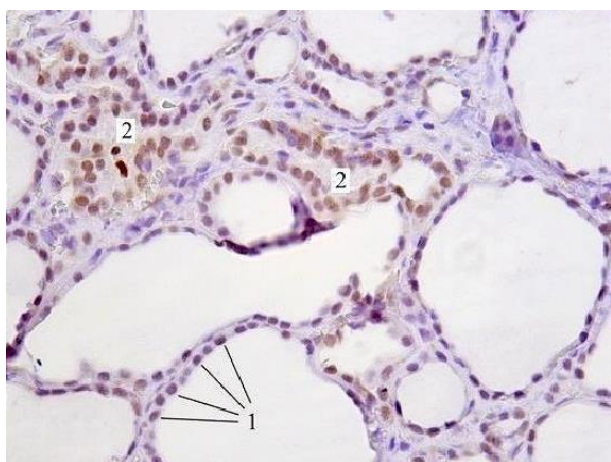


Рис. 2а. Микрофото гистологического препарата щитовидной железы пациента с микро-макрофолликулярным зобом. Иммуногистохим. (1 – слабая, 2 – интенсивн.) реакц. на антиген p53. Окр.: см. рис. 1а. Ув.: x100

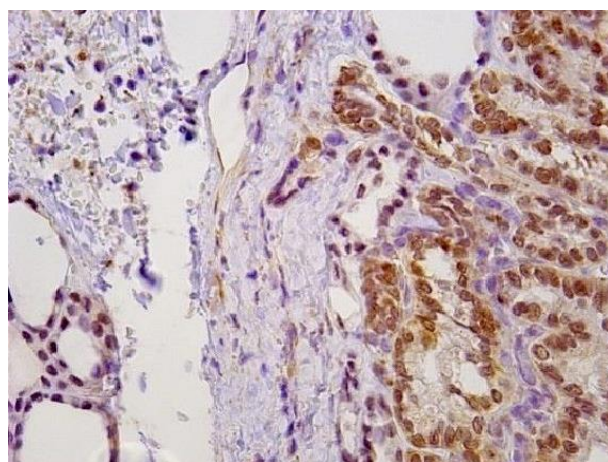


Рис. 2б. Микрофото гистологического препарата щитовидной железы пациента с микрофолликулярным зобом с выраженной дисплазией. Иммуногистохим. реакц. на антиген p53. Окр.: см. рис. 1а. Ув.: x100

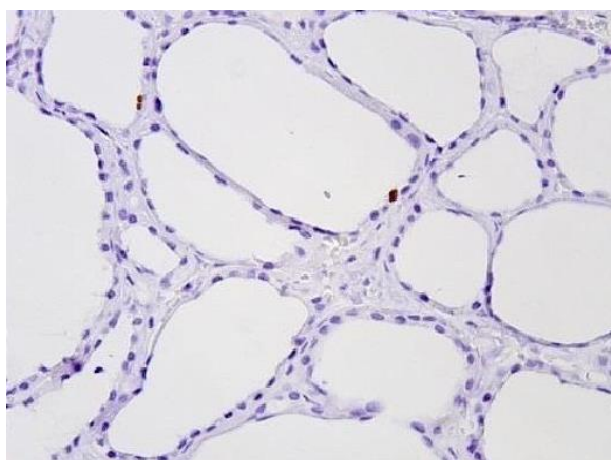


Рис. 3а. Микрофото гистологического препарата щитовидной железы пациента с макрофолликулярным зобом с низким (1%) индексом пролиферации. Иммуногистохим. реакция на антиген Ki67. Окр.: см. рис. 1а. Ув.: x50

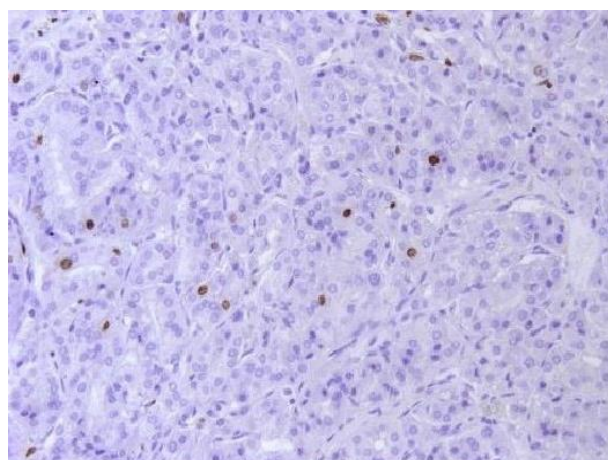


Рис. 3б. Микрофото гистологического препарата щитовидной железы пациента с микрофолликулярным зобом с высоким (5%) индексом пролиферации. Иммуногистохим. реакция на антиген Ki67. Окр.: см. рис. 1а. Ув.: x50

пролиферации производился подсчет позитивно окрашенных клеток. По результатам проведенного иммуногистохимического исследования были выделены 3 группы пациентов, различавшихся по степени активности пролиферативных процессов в тканях щитовидной железы по экспрессии маркера Ki67. Полученные данные описаны согласно классификации Калоевой [8]. Первая степень пролиферативных процессов обнаружена в 30–49% фолликулах железы, индекс пролиферации (Ki-67⁺) в них составляет 15–39%, экспрессия белка p53 – 25–39%. Вторая степень пролиферативных процессов обнаружена в 50–69% фолликулов железы, индекс пролиферации в них составил 40–69%, экспрессия белка p53 – 40–69%. Третья степень пролиферативных процессов выявлена в 70% и более фолликулах железы, индекс пролиферации в них составил также выше 70%, экспрессия белка p53 была равна 70–80%.

В ходе исследования наличие первой степени пролиферации было выявлено у 47 пациентов, что составило 64% всех случаев. При этой степени отмечался низкий риск рецидива заболевания и возможности злокачественного перерождения ткани щитовидной железы. У 18 пациентов установлена вторая степень пролиферативной активности тканей щитовидной железы, что свидетельствует об высоком риске рецидива заболевания и подтверждает целесообразность проведе-

ния радикальных операций. Третья степень пролиферации была определена у 9 пациентов проведенного исследования, что составило 12% от всего количества исследованных. Эти пациенты подвержены самому высокому риску малигнизации, что обуславливает выбор определенной тактики оперативного лечения в условиях специализированного отделения онкологического диспансера.

Заключение. В настоящее время в Удмуртской Республике наблюдается увеличение числа пациентов с узловыми формами заболеваний щитовидной железы пожилого и старческого возраста с множеством сопутствующих заболеваний. Использование иммуногистохимических методов определения маркеров Ki67, p53, тиреоглобулина и определение пролиферативной активности тиреоидных тканей, как показано в настоящем исследовании, с высокой степенью достоверности позволяет прогнозировать риск рецидивирования и малигнизации узловых форм зоба, а также определить наиболее целесообразный объем последующего оперативного вмешательства. Первая степень зобной пролиферации не является фактором риска его рецидива после оперативного вмешательства на щитовидной железе. Вторая степень пролиферации служит фактором риска рецидива зоба. Третья степень пролиферации служит не только достоверным признаком рецидива зоба, но и возможной малигнизации узлов.

Литература References

1. Vanushko VE, Fadeev VV. Uzlovoy zob. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2012;6(4):11–16. In Russian. <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-4-11-16>
2. Shakhzadova AO, Starinskiy VV, Lisichnikova IV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2022 godu. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2023;22(5):5–13. In Russian. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
4. Poryvaeva EL. Optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya uzlovykh form zoba. Diss. kand. med. nauk. Perm, 2018.– 200s. In Russian
5. Naumova LA, Osipova ON. Komorbidnost': kak eyo ponima'? *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2017;2(32):57–64. In Russian
6. Kuzin MI. *Khirurgicheskie bolezni*. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 2002.–784s. In Russian
7. Katrich AN, Okhotina AV, Kvasova AA i dr. Otsenka effektivnosti kompressionnoy elastografii v diagnostike raka shchitovidnoy zhelezy. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2017;5(1):17–22. In Russian
8. Kaloeva AA. Morfologiya i morfogenez endemicheskogo zoba. *Avtoref. na soisk. uch. st. kand med. nauk.* – Saratov, 2015.– 23s. In Russian
9. Solomadin YuS, Sych YuP, Fadeev VV. Metody otsenki zlokachestvennogo potentsiala uzlov shchitovidnoy zhelezy. *RMZh*. 2022;1:31–35. In Russian
10. Kachko VA, Semkina GV, Platonova NM i dr. Diagnostika novoobrazovaniy shchitovidnoy zhelezy. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2018;12(3):109–127. In Russian
11. Balanova YuA, Shal'nova SA, Imaeva AE i dr. Rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol' arterial'noy gipertenzii v Rossiyskoy Federatsii (dannye observatsionnogo issledovaniya ESSERF-2). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2019;15(4):450–466. In Russian. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>.

12. Shcherbatykh MG, Shchukina NA, Buyanova SN i dr. Vnutrimatichnyye sinekhii posle miomektomii submukoznykh uzlov: lechenie i profilaktika. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2022;22(3):57-61. In Russian
13. Bordin DS. Rekomendatsii nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii po diagnostike i lecheniyu zhelchnokamennoy bolezni. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012;4:114-123. In Russian
14. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyy diabet. 2016;19(2):104-112. In Russian. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>
15. Whiting DR, Guariguata L, Weil C et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):311-321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>
16. Seliverstov EI, Avak'yants IP, Nikishkov AS i dr. Epidemiologiya khronicheskikh zabolevaniy ven. Flebologiya. 2016;10(1):35-43. In Russian. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.1-supplement.27-33>
17. Styazhkina SN, Mullakhmetov BA, Khuzina LF i dr. Znachimost' gemorroidal'noy bolezni v sovremennom mire. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022;207(11):154-159. In Russian. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-154-159>
18. Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TV i dr. Epidemiologiya mochekamennoy bolezni v razlichnykh regionakh Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsial'noy statistiki. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;7(2):120-120. In Russian
19. Crescenzi A, Baloch Z. Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. Front. Endocrinol. 2023;14:1198099. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198099>
20. Styazhkina SN, Klimentov MN, Poryvaeva EL, Ledneva AV. Vozmozhnosti immunogistokhimicheskogo issledovaniya dlya otsenki proliferatsionoy aktivnosti tkani shchitovidnoy zhelezy. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017;2:21. In Russian

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no any conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Стяжкина Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; **e-mail: sstazhkina064@gmail.com**

Леднева Анна Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; **e-mail: annavled@yandex.ru**

Жуйкова Алина Андреевна, ординатор кафедры эндокринологии, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия; **e-mail: zhuikova_alina17@gmail.com**

Ларина Анастасия Игоревна, студентка, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; **e-mail: anastasia.2002.cat@gmail.com**

Батуева Дарья Ивановна, студентка, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; **e-mail: batueva_2001@bk.ru**

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Svetlana N. Styazhkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; **e-mail: sstazhkina064@gmail.com**

Anna V. Ledneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; **e-mail: annavled@yandex.ru**

Alina A. Zhuikova, resident of the Endocrinology Department, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; **e-mail: zhuikova_alina17@gmail.com**

Anastasia I. Larina, student, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; **e-mail: anastasia.2002.cat@gmail.com**

Daria I. Batueva, student, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; **e-mail: batueva_2001@bk.ru**