

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Галганова А.М.¹, Петров Ю.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

В настоящее время, по последним эпидемиологическим данным, гиперпролактинемия является одной из частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста. В статье представлены основные этиологические классификации гиперпролактинемии. Приводится статистика наиболее частых причин возникновения. Отражены эффекты пролактина на репродуктивную систему женщины, а также клинические проявления гиперпролактинемии со стороны различных органов и систем. Также в статье поднимается вопрос о клинических проявлениях, методах диагностики и лечения макропролактином и микропролактином. Рассмотрены особенности клинического проявления синдрома при сочетании с другими заболеваниями эндокринной системы. Даны современные рекомендации и новые методы в диагностике заболеваний, проявляющихся гиперпролактинемией, и вопросы достоверной оценки результатов исследования. Отображены современные представления о причине макропролактинемии, развитии «НООК»-эффекта и способы коррекции данных феноменов. Приведены алгоритмы диагностики гиперпролактинемии в прегравидарном периоде и беременности. Представлен комплекс дифференциально-диагностических мероприятий для выявления истинной причины бесплодия. Проанализированы последние исследования эффективности терапии агонистами дофаминовых рецепторов и безопасность их применения у беременных женщин. Проведен анализ исследований побочных действий каберголина и бромокриптина, а также описана тактика контроля заболевания и применение терапии в послеродовом периоде.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактин, бесплодие, бромокриптин, каберголин.

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Galganova A.M.¹, Petrov Y.A.¹

Rostov state medical University, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Currently, according to the latest epidemiological data, hyperprolactinemia is one of the frequent causes of non-pregnancy in women of reproductive age. The article presents the main etiological classifications of hyperprolactinemia. The statistics of the most frequent etiologies are given. Reflects the effects of prolactin on the reproductive system of women, as well as clinical manifestations of hyperprolactinemia of the various organs and systems. The article also raises the question about the clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment macroprolactinoma and microprolactinoma. The features of clinical manifestation of the syndrome in combination with other diseases of the endocrine system are considered. The current recommendations and new methods in diagnostics of diseases manifested by hyperprolactinemia, and issues of reliable assessment of the results of the study. Modern ideas about the cause of macroprolactinemia, the development of the "НООК" effect and ways to exclude these phenomena are displayed. Algorithms for the diagnosis of hyperprolactinemia in the pregravid period and pregnancy. The complex of differential-diagnostic measures to identify the true cause of infertility is presented. Recent studies of the efficacy of therapy with dopamine receptor agonists and the safety of their use in pregnant women are analyzed. The analysis of studies of side effects of cabergoline and bromocriptine, as well as described the tactics of disease control and the use of therapy in the puerperium.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactin, infertility, bromocriptiline, cabergoline.

В последние годы возросла заинтересованность врачей акушеров-гинекологов, нейрохирургов, эндокринологов в проблеме гиперпролактинемии (ГП) [1; 2]. Пролактин был открыт довольно недавно, в 1928 году, а определение его радиоиммунологическим методом состоялось лишь в 1970 году [3], но его важность для организма человека неоспорима. Являясь гормоном, секретлируемым гипофизом и внегипофизарными клетками, связываясь с

мембранным рецептором, пролактин регулирует репродуктивную, иммунную и метаболическую функцию и участвует в генезе опухолей грудной железы и простаты [4-6]. Данные биологические эффекты пролактина связывают с активностью именно мономерной низкомолекулярной изоформы, имеющей более высокое сродство к клеткам-мишеням, чем высокомолекулярные изоформы [7].

Затрагивая вопрос регуляции репродуктивной системы, стоит сказать, что, по последним эпидемиологическим данным, среди женщин в возрасте 25-34 лет гиперпролактинемия встречается в 23,9 случая на 100 000 человек в год, и около половины из этих случаев составляют пролактиномы [3; 8]. Согласно данным Российской ассоциации эндокринологов (2013), причинами ГП могут являться как физиологические состояния, встречающиеся у здорового человека, к которым относятся период грудного вскармливания, беременность, половой акт, спорт, сон, стресс, так и патологические состояния: патология гипоталамо-гипофизарной системы, гранулематозные и инфильтративные процессы, гормон-продуцирующие опухоли, травмы головного мозга, поражения гипофиза вследствие акромегалии. Также другие состояния и заболевания, такие как опоясывающий лишай, цирроз печени, прием антидепрессантов, антигистаминных препаратов, анестетиков могут явиться причиной развития данного синдрома.

Одной из наиболее систематизированных и удобных в использовании является следующая классификация ГП [9]: физиологическая ГП, включающая в себя физиологические состояния, такие как беременность, лактация, пролактинемия неонатального периода и физиологические факторы – стресс, сон, голод и др.; патологическая ГП: идиопатическая, первичная и вторичная, вследствие гинекологических заболеваний, герпетических заболеваний и других патологических состояний. Патологическую первичную ГП подразделяют на гипофизарную и гипоталамическую. Гипофизарная обусловлена опухолями гипофиза и хиазмально-селлярной области, синдромом «пустого турецкого седла». Гипоталамическая ГП обусловлена инфекциями, вызывающими менингиты, энцефалиты, гранулематозными и инфильтративными процессами, опухолями, среди которых чаще всего встречаются глиомы и гермиомы, а также травмами и сосудистыми поражениями головного мозга. Этиологический список можно продолжать довольно долго, но последствия от воздействия высоких концентраций в крови пролактина и других биологически активных веществ, секретируемых вследствие данных состояний, оказывают как опосредованное, так и непосредственное влияние на репродуктивную функцию женщин, в результате нарушается секреция лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к гипогонадизму и бесплодию [10].

Основные жалобы, с которыми пациентки обращаются к акушеру-гинекологу, это

отсутствие наступления беременности при активной половой жизни, снижение полового влечения, фригидности. Также характерны клинические проявления со стороны репродуктивной системы, такие как галакторея, нарушение менструального цикла: аменорея, олигоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы. Могут беспокоить и симптомы, не связанные с половой сферой: головные боли, сужение полей зрения, причиной которых могут являться образования различной этиологии в головном мозге [11]. Группа исследователей Московского НИИ им. Г.В. Владимирского в 2007-2014 гг. проводила исследование и получила следующие результаты: большую часть пациенток с микроаденомами и неопухолевой гиперпролактиномой составляют женщины фертильного возраста, также у 80,9% пациенток с макроаденомами был нарушен менструальный цикл. У 41% пациенток - аменорея [12]. Случаи прогрессирования миопии у женщин старше 20 лет были зарегистрированы у 27,3% исследованных, наличие синдрома «сухого глаза» в 100% случаев у 82 женщин репродуктивного возраста [13].

Также существуют данные о связи генерализованных форм идиопатической эпилепсии и ГП. Согласно исследованиям, у 42,2% женщин в возрасте от 22 до 35 лет, имеющих данную патологию, была диагностирована изолированная ГП, у 26,6% - сочетанная ГП и гиперандрогения. У каждой обследованной женщины имелись какие-либо клинические проявления репродуктивных нарушений, а также эндокринные стигмы. Также у женщин с изолированной ГП наблюдалась достаточно поздняя манифестация эпилепсии, и данные пациентки имели в анамнезе нарушение овариально-менструального цикла, у некоторых эпилептические припадки манифестировали во время беременности [14].

Ожирение также является одним из частых симптомов, с которым женщина, планирующая беременность, обращается к врачу. Причиной избыточной массы тела при ГП является уменьшение допаминергического влияния, возникновение лептинорезистентности, снижение уровня адипонектина и сопутствующий гипогонадизм, как следствие, формируются инсулинорезистентность и нарушается липидный обмен [2; 15; 16].

Следует обратить внимание, что в настоящее время наблюдается высокая частота сочетания гиперандрогении и ГП. Этиологические и патогенетические особенности взаимосвязи данных состояний до конца не изучены и представляют большой научный интерес. Исходя из данных исследований, проводимых у 68 женщин репродуктивного возраста, имеющих сочетание гиперандрогении и ГП, можно сделать вывод, что наиболее часто (60,3%) встречаются смешанные формы ГП. На первом месте синдром поликистозных яичников с инсулинорезистентностью на фоне ГП (29,3%), на втором – ожирение на фоне ГП (17%). Не так часто ГП и гипертиреоз (4,9%), и такой же процент респонденток с ГП и гипогонадотропным гипогонадизмом. У женщин, имеющих «чистую» ГП в сочетании с

гиперандрогенией, ведущей причиной явилась интроделлюлярная микроаденома гипофиза. Таким образом, этиология и клиника, особенно при смешанных формах, может быть совершенно различной, что требует тщательной диагностики для постановки верного диагноза [17].

Диагностическим критерием ГП является уровень пролактина в сыворотке крови. Трудность оценки результатов уровня пролактина заключается в зависимости его концентрации от стресса, курения, высоких физических нагрузок. Российские эксперты придерживаются мнения, что кровь для анализа следует брать в утренние часы, не менее чем через час после пробуждения и приема пищи, и не позднее 7 дня менструального цикла в случае его сохранности [1]. Для исключения спонтанных и связанных со стрессом подъемов уровня прогестерона исследование необходимо повторить минимум 2 раза, в разные дни. При наличии подозрений на недостоверность анализа следует провести повторное исследование в другой день с 15-20-минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [18]. В иностранных рекомендациях указывается, что для постановки диагноза достаточно однократной регистрации повышения уровня сывороточного пролактина, но для этого должны быть соблюдены все условия, указанные выше [19; 20].

При уровне пролактина более 5000 мЕд/л (250 мг/л) говорят, как правило, о микроаденоме, более 10000 мЕд/л (500 мг/л) - макроаденоме, менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) – ГП неопухоловой природы. Однако на практике, в связи с большой вариацией, причиной которой может быть сдавление гипофизарной ножки объемным образованием sellarной области, не удастся точно говорить об объемах опухоли [18; 21].

Также не стоит забывать о возможном НООК-эффекте, при котором определяемый уровень пролактина находится в пределах нормы либо незначительно повышен при высокой концентрации, что затрудняет диагностику заболевания. Для исключения таких случаев необходимо произвести разведение сыворотки 1: 100 [22].

Кроме этого, необходимо исключить феномен макропролактинемии. Причина развития данного феномена заключается в преобладании высокомолекулярной (Big-big) фракции пролактина над низкомолекулярной. В данных случаях из-за разной биологической активности при исследовании пролактина сыворотки крови не будут получены достоверные результаты. Уровень мономерного пролактина может быть в пределах нормы, но общий пролактин будет повышен за счет макропролактина. Клинические проявления будут отсутствовать, но уровень пролактина будет до 3000-3500 мЕд/л. Одной из причин развития данного феномена является синтез антител к пролактину и лактотрофам. Вследствие агрегации низкомолекулярного пролактина с иммуноглобулином G образуется макропролактин, имеющий молекулярную массу более 100 кДа. Макропролактин хуже

проникает через стенки сосудов и связывается с рецепторами, что обуславливает низкую биоактивность и отсутствие клинических проявлений. Предполагают, что высокомолекулярный пролактин не нарушает репродуктивную функцию. Вопрос о терапии феномена макропролактинемии является открытым [23; 24].

Также информативными являются офтальмологические исследования. Самую высокую достоверность имеет метод компьютерной статической периметрии Humphrey, при котором в 86,4% случаев было обнаружено характерное снижение пороговой чувствительности сетчатки. Этот метод оказался намного достовернее рентгенографии турецкого седла, КТГ и МРТ головного мозга. Офтальмоскопия с помощью фундус-линз, ОКТ-диагностика дисков зрительных нервов также показали высокую достоверность [14]. Новые офтальмологические методы диагностики [14] в сочетании с методом фракционирования общего пролактина с определением низкомолекулярной фракции позволяют на ранних сроках выявить заболевание и вести за ним динамическое наблюдение.

В комплексное обследование необходимо включить общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, уровень гормонов надпочечников в крови и моче, тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон, тестостерон. Также широко используется ультразвуковое исследование почек, надпочечников, щитовидной железы, яичников для постановки диагноза. Кроме лабораторных методов диагностики, широко применимы инструментальные методы, для визуализации опухоли - МРТ [9].

Для упрощения тактики врача в вопросе диагностики существует алгоритм тактики обследования в предгравидарном периоде и во время беременности, помогающий избежать диагностических ошибок. Обследование перед планируемым зачатием включает в себя следующие этапы: на первоначальном этапе необходимо провести оценку клинических проявлений; второй этап - постановка ГП и оценка ее выраженности; третий этап - установление этиологии; заключительный этап - диагностика эндокринно-обменных нарушений: гормональные пробы, включающие в себя пробы с церукалом и пробу с бромкриптином; рентгенологическое исследование, направленное на выявление изменения контуров стенок турецкого седла при опухоли гипофиза, компьютерная томография головного мозга с контрастированием, а также лапароскопия и гистероскопия для проведения дифференциальной диагностики. Алгоритм ведения беременной женщины с ГП включает в себя тщательный сбор анамнеза, осмотр и пальпацию молочных желез, определение индекса массы тела, осмотр бимануальный и в зеркалах для выявления гипоплазии матки, инфантилизма, тесты функциональной диагностики, определение уровня гормонов пролактина, ЛГ, ФСГ, ТТГ тестостерона [25].

Терапия ГП у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, направлена на нормализацию уровня пролактина, восстановление фертильности, нормализацию менструального цикла, коррекцию нарушений обмена и осложнений. В лечении бесплодия, связанного с ГП, успешно применяются препараты агонистов дофамина. К данным препаратам относятся лекарства короткого действия, которыми являются бромокриптин и длительного селективного действия каберголин.

Производные трициклических бензогуанолинов (хинаголит) не нашли широкого применения в России. Средняя терапевтическая доза бромокриптина 5-10 мг в сутки. Снижение уровня пролактина наблюдается через 1-2 часа после введения. Отрицательной стороной применения препарата являются побочные, дозозависимые эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения, ортостатической гипотонии.

Каберголин - препарат пролонгированного действия, имеющий селективную активность в отношении дофаминовых рецепторов второго типа. Средняя терапевтическая доза каберголина в неделю 0,5-1,5 мг. Побочные эффекты препарата аналогичны с побочными эффектами бромокриптина. По сравнению с бромокриптином, каберголин в стандартных дозах чаще вызывает нормализацию уровня пролактина и уменьшение микропролактином (90-93%) и макропролактином (82-88%), а также восстанавливает фертильность (82-88%). При этом побочные эффекты встречаются на фоне применения бромокриптина чаще, чем при приёме каберголина (17-23% и 3-7% соответственно) [2; 26; 27]. По данным ряда исследований, овуляторный менструальный цикл наблюдался у 70-80% пациенток, получающих лечение бромокриптином, и у 90% пациенток, находящихся на лечении каберголином [18; 28].

В случаях наличия пролактиномы необходим контроль над объемом опухоли (размер менее 10 мм, коррекция осложнений: восстановление зрения, уменьшение неврологических проявлений). Зачатие рекомендуется через 12 месяцев после начала терапии, до этого периода необходимо использовать барьерные методы контрацепции [29].

Применение оральных контрацептивов не показано, но риск прогрессирования пролактином при применении оральных контрацептивов не доказан [11].

При уже наступившей беременности у пациентки могут возникнуть вопросы о влиянии препарата на плод, в таких случаях врачу требуется объяснить пациентке важность терапии и возможные риски при ее отмене. На современном этапе препаратами выбора при лечении гиперпролактинемии являются агонисты дофаминовых рецепторов [18; 26]. Основное число исследований посвящено бромокриптину, в которых была доказана безопасность его применения. При исследовании применения бромокриптина в более 6000 случаев не отмечался рост встречаемости врожденных пороков и самопроизвольных абортов.

Исследования затрагивали и каберголин, особенно безопасность его применения. В результате различных исследований влияния каберголина на течение беременности и плод была доказана безопасность его применения и отсутствие тератогенного и abortивного воздействия [30; 31].

Высокий класс доказанности имеет нецелесообразность назначения исследования уровня пролактина у беременных женщин. Также у пациенток с макроаденомами интраселлярными и микроаденомами при отсутствии симптомов роста опухоли не следует назначать проведение МРТ-исследования головного мозга. Но стоит учесть, что любое подозрение на рост опухоли является показанием к восстановлению медикаментозной терапии или даже хирургическому лечению [18; 21].

В случаях отсутствия беременности у женщин, применяющих в качестве терапии агонисты дофаминовых рецепторов при доказанности наличия овуляции, стоит исключить другие причины бесплодия при помощи лапароскопии и гистеросальпингографии [18].

Таким образом, на основании изученного материала можно сделать вывод, что вопрос лечения и диагностики гиперпролактинемии остается актуальным. Клинические проявления гиперпролактинемии у женщин могут быть совершенно различны, и врачу следует проводить тщательную дифференциальную диагностику при наличии у пациентки бесплодия, а также назначать грамотное лечение в зависимости от причины данного синдрома. Вследствие этого при качественном оказании медицинской помощи терапия дает видимые эффекты, результатом которых является рождение здорового ребенка у женщин с гиперпролактинемией [32] и в тот период жизни, когда ей это необходимо [33].

Список литературы

1. Овсянникова Т.В. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению // Гинекология. - 2011. - Т. 13. - № 6. - С. 4-7.
2. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Acta Biomedica Scientifica. - 2012. - № 3 (85). - С. 127-134.
3. Frantz A.G., Kleinberg D.L. Evidence that it is separate, from growth hormone in human blood // Science. - 1970. - V. 13. - № 170. - P. 745-747.
4. Goffin V., Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: Browsing new potential indications // Expert Opin. Ther. Targets. - 2015. - № 9. - P. 1229-44.
5. Лычкова А.Э. Пролактин и серотонин / А.Э. Лычкова, А.М. Пузиков // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2014. - № 1-2. - С. 38-45.
6. Григорян О.Р. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез,

- клиника, диагностика, лечение // Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С. 14-20.
7. Glezer A. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - № 91. - P. 1048-1055.
 8. Daly A.F. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2006. - № 91. - P. 4769-4775.
 9. Кривенцова А.А. Алгоритм диагностики гиперпролактинемии // Молодой ученый. - 2016. - № 2. - С. 20.
 10. Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Проблемы эндокринологии. - 2013. - № 6. - С. 19-26.
 11. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // N. Engl. J. Med. - 2010. - № 362. - P. 1219-26.
 12. Кубанова А.А. Клинические особенности пациентов с различными вариантами гиперпролактинемии // Здоровье и образование в XXI веке. - 2015. - № 2. - С. 42-45.
 13. Чистякова С.В. Современные офтальмодиагностические возможности раннего проявления гиперпролактинемии у женщин // Вестник Оренбургского университета. - 2015. - № 12. - С. 282.
 14. Предтеченская Е.В. Роль гиперпролактинемии и гиперандрогенемии в патогенезе эпилепсии у женщин // Вестник Новосибирского гос. университета. - 2009. - № 7. - С. 83.
 15. Berinder K. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinomas before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy // Pituitary. - 2011. - № 14. - P. 199-207.
 16. Dos Santos Silva C.M. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists // International Journal of Obesity. - 2011. - № 19. - P. 800-805.
 17. Ахундова Н.Э. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии // Вестник совр. клинической медицины. - 2017. - № 10.5. - С. 7.
 18. Melmed S., Casanueva F.F. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011. - Vol. 96. - № 2. - P. 273-288.
 19. Casanueva F.F. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. (Oxf.). - 2006. - № 65. - P. 265-273.
 20. Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. - 2008. - № 37. - P. 67-99.
 21. Дедов И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник

репродуктивного здоровья . - 2009. - № 2. - С. 2-8.

22. Sheplan Olsen L.J. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect' // *Pituitary*. - 2011. - № 27.16. DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6.

23. Мельниченко Г.А. Клинические и лабораторные аспекты феномена макропролактинемии // *Вестник Российской академии мед. наук*. - 2007. - № 3. - С. 52-54.

24. Дзеранова Л.К. Диагностическая значимость макропролактина при гиперпролактинемии / Л.К. Дзеранова, Н.П. Гончаров // *Клин. лаб. диагностика*. - 2007. - № 10. - С. 116-119.

25. Темкин С.М. Практика ведения беременности у больных с патологической гиперпролактинемией // *Вестник КАЗНМУ*. – 2012. - № 1. - С. 8-10.

26. Дзеранова Л.К. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия / Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воронникова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2013. - № 6. - С. 45–49.

27. D. Nunes V. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials // *Pituitary*. - 2011. - V. 14. - P. 259.

28. Григорян О.Р. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // *Проблемы репродукции*. - 2013. - № 4. - С. 14-20.

29. Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы // *Вестник репродуктивного здоровья*. - 2011. - № 1. - С. 16-22.

30. Lebbe M. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. - 2010. - V. 73. - № 2. - P. 236-242.

31. Ono M. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - V. 95. - P. 267.

31. Петров Ю.А. Семья и здоровье. – М.: Медицинская книга, 2014. – 312 с.

32. Петров Ю.А. Воздействие продолжительной внутриматочной контрацепции на эндометрий // *Современные проблемы науки и образования*. - 2016. - № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25101> (дата обращения: 18.04.2018).