

НАРКОЛОГИЯ

УДК 616.831-007.17-02:615.917:547.262]-092 (045)

Обзор

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

С.Г. Щетинин – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, врач психиатр-нарколог отделения наркологии; **Ю.Б. Барыльник** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, доктор медицинских наук; **В.Г. Лим** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор, доктор медицинских наук.

PATHOGENETIC ASPECTS OF ALCOHOLIC ENCEPHALOPATHY TREATMENT

S.G. Shchetinin – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Narcology, Psychiatrist-narcologist; **Yu.B. Barylnik** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Psychiatry and Narcology, Doctor of Medical Science; **V.G. Lim** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления – 10.10.2010 г.

Дата принятия в печать – 14.12.2010 г.

Щетинин С.Г., Барыльник Ю.Б., Лим В.Г. Патогенетические аспекты лечения алкогольной энцефалопатии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 4. С. 796-799.

Алкоголь считается наиболее частым экзогенным токсином, вызывающим энцефалопатию. К особенностям действия этанола следует отнести поражение практически всех отделов нервной системы. Нейрофизиологические механизмы развития зависимости от психоактивных веществ базируются в стволовых и лимбических структурах мозга, которые участвуют в обеспечении регуляции эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. Напряжение или нарушение нормального функционирования этих структур приводит к формированию абстинентных синдромов, аффективных расстройств в период ремиссии и патологического влечения к алкоголю. Важную роль в генезе различных психических и двигательных расстройств играют дофаминергическая и опиоидная (эндорфинная) система. В определенной степени зависимость от алкоголя можно рассматривать с патогенетической точки зрения как эндорфинодефицитное заболевание. Активация опиоидергической системы методом транскраниальной электростимуляции способствует восстановлению нарушенных эмоциональных, когнитивных и вегетативных функций, снижает патологическое влечение к алкоголю, что повышает эффективность реабилитационного лечения.

Ключевые слова: алкогольная энцефалопатия, транскраниальная электростимуляция, аффективные расстройства, нейромедиаторные системы, патогенез алкогольной зависимости.

Shchetinin S.G., Barylnik Yu.B., Lim V.G. Pathogenetic aspects of alcoholic encephalopathy treatment // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010. Vol. 6, № 4. P. 796-799.

Alcohol is considered to be the most common exogenous toxins, causing encephalopathy. The defeat of almost all parts of the nervous system should be assigned to the special features of ethanol. Neurophysiological mechanisms of development of substance dependence are based in the stem and limbic structures of the brain that are involved in ensuring the regulation of emotional state, mood, motivation sphere, psychophysical tone of human behavior in general and its adaptation to the environment. Stress or disruption of the normal functioning of these structures can lead to the formation of abstinence syndrome, affective disorders in remission and craving for alcohol. Dopaminergic and opioid (endorphin) system play an important role in the genesis of various mental and motor disorders. In some way alcohol dependence can be regarded as an endorphinodeficient disease with a pathogenetic point of view. Activating of opioidereal system by trans-cranial electrical stimulation promotes the restoration of disturbed emotional, cognitive and autonomic functions, reduces craving for alcohol and in that way increases the effectiveness of rehabilitation treatment.

Key words: alcoholic encephalopathy, trans-cranial electrical stimulation, affective disorders.

Алкогольную ситуацию в нашей стране на данный момент можно назвать чрезвычайной, и, как следствие, наблюдается развитие тяжелых соматоневрологических расстройств у пьющего населения. Влияние алкоголя на нервную систему широко известно, но причины столь большого разнообразия неврологических нарушений и механизмы их развития остаются неясными.

К особенностям действия этанола следует отнести поражение практически всех отделов нервной системы и мышц, а также значительное многообразие патогенетических механизмов, обуславливающих его токсическое действие. При этом прогрессирующее нарушение интеллектуальных функций является характерной особенностью алкоголизма [1-3]. Когнитивные нарушения у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, выявляются в 50-70% случаев, в 10%

случаев они носят выраженный характер, достигающий степени деменции [4, 5]. Считается, что деменция, связанная с алкоголизмом, составляет от 5 до 10% всех случаев деменции, особенно у лиц молодого возраста [6, 7]. Алкоголь считается наиболее частым экзогенным токсином, вызывающим энцефалопатию [8].

Термин «энцефалопатия» применяется главным образом для обозначения стойких и необратимых психических нарушений, возникающих вследствие органического (экзогенно-органического) заболевания головного мозга. В этом отношении он совпадает с понятием хронического органического психосиндрома [9], который проявляется общей психической беспомощностью со снижением памяти, ослаблением понимания и недержанием аффектов [10]. Показателями алкогольной энцефалопатии служат личностные изменения, свойственные органическому прогрессирующему мозговому процессу, и неврологические нарушения при алкоголизме [11].

Ответственный автор – Щетинин Станислав Геннадиевич.
Адрес: 410600, г. Саратов, ул. Симбирская, 154.
Тел.: 57 22 99, 89172019794.
E-mail: ebp1976@mail.ru

Лечение больных с зависимостью от алкоголя складывается из решения как минимум трех основных задач: устранение нарушений в психической и соматической сферах; подавление влечения к алкоголю; формирование и поддержание установки на трезвый образ жизни [12]. Данные принципы терапии применимы и к больным с алкогольной энцефалопатией.

Не менее важными обстоятельствами, способствующими лечению, являются осознанное согласие на него больного и максимальная индивидуализация терапии, а также ее комплексность – сочетание приема медикаментов с психотерапией и социальной реабилитацией, включая меры по стабилизации ремиссии и профилактике рецидивов [13, 14]. Для решения каждой из этих задач, или этапов, существующие подходы принято подразделять на медикаментозные (с использованием, например, нейролептиков для купирования патологического влечения к алкоголю) и немедикаментозные (применение психотерапевтических, рефлексотерапевтических и других техник) [15].

Естественно, наиболее правильным выбором явилась бы патогенетическая терапия, которая, как известно, направлена на устранение основного патологического процесса и основных патогенетических факторов в отличие от симптоматической, предназначенной лишь для ослабления или нивелирования отдельных проявлений болезни (без ликвидации ее причины) [16].

Цель настоящей работы – определить патогенетические механизмы применения транскраниальной электростимулирующей терапии у больных с алкогольной энцефалопатией в постинтоксикационный период.

Как свидетельствуют современные научные факты, нейрофизиологические механизмы развития зависимости от психоактивных веществ базируются в стволовых и лимбических структурах мозга, в тех его областях, где располагается так называемая система подкрепления [17]. Эта система участвует в обеспечении регуляции эмоционального состояния, построения, мотивационной сферы, психофизического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. Напряжение или нарушение нормального функционирования этих систем приводит к формированию абстинентных синдромов, аффективных расстройств в период ремиссии и патологического влечения к алкоголю или наркотикам [18, 19].

Подкрепляющие свойства этанола и его фармакологические эффекты являются основой формирования патологической зависимости от алкоголя. Толерантность, или изменение чувствительности к алкоголю после повторных его введений, и физическая зависимость, характеризующаяся появлением синдрома отмены вследствие прекращения приема этанола, наблюдается как у человека в случае злоупотребления алкоголем, так и при экспериментальном моделировании алкоголизма у животных [20].

Установлено, что острая алкогольная интоксикация изменяет активность всех моноаминергических нейромедиаторных систем [21]. Однако у всех веществ, способных вызвать синдром зависимости, имеется общее звено фармакологического действия – это характерное влияние на катехоламиновую нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в «системе подкрепления». Воздействие психоактивных веществ приводит к интенсивному выбросу из депо в этих отделах мозга нейромедиаторов из группы катехоламинов, в первую очередь дофами-

на, а следовательно, к значительно более сильному возбуждению системы подкрепления [22, 23].

Доказано, что заметную роль в генезе различных психических и двигательных расстройств играет дофаминергическая система [24]. Механизмы награды, активируемые этанолом, связываются в первую очередь с дофамином [25]. Как показали исследования, предпочтение алкоголя сопровождается повышением активности дофаминергической системы в мозге [26, 27]. Не случайно именно изменениям в катехоламиновой нейромедиации, приводящим к возникновению порочного круга гиперфункционирования дофаминергических структур мозга, ряд исследователей отводят роль нейрохимической основы патологического влечения к алкоголю [28].

Важную роль в реализации действия алкоголя играют и другие биологически активные вещества – так называемые эндогенные опиаты пептидной и непептидной природы, участвующие в механизмах боли, в эмоциональных и мотивационных процессах, серотонинергическая и ГАМК-ергическая нейромедиаторные системы, холецистокинин и другие нейропептиды и т. д. Однако расстройству деятельности этих систем, как правило, не обнаруживают четкой корреляции с развитием синдрома зависимости, хотя они, несомненно, определяют некоторые симптомы заболевания. Необходимо также учитывать тесную функциональную связь всех нейрохимических систем мозга. Изменение деятельности одной из них неизбежно ведет к расстройству других [29]. Так, в большом количестве экспериментальных исследований показано, что опиоидная (эндорфинная) система, которая, в свою очередь, тесно связана с дофаминергической системой, ответственна за психотропные эффекты алкоголя [30]. Этанол, ацетальдегид и тетрагидроизохинолины связываются преимущественно с одним или несколькими опиоидными рецепторами, что предполагает участие опиоидных рецепторов в эффектах этанола [31, 32].

Также известно, что при острой интоксикации этанолом изменение функций центральной нервной системы является следствием воздействия на организм не столько самого алкоголя, сколько его основного метаболита – ацетальдегида [33]. Ацетальдегид способен конденсироваться с некоторыми катехоламинами с образованием тетрагидроизохинолинов, которые вызывают галлюцинации и провоцируют абстиненцию [34].

Конденсированные продукты катехоламинов и метаболитов алкоголя образуют эндогенные соединения, обладающие морфиноподобными свойствами; к ним относятся тетрагидропапавералин, салсолинол, тетрагидро-β-карболин. Образование в организме таких морфиноподобных соединений лежит в основе формирования алкогольной зависимости [35].

Следует отметить, что салсолинол и другие эндогенные аналоги морфина, образующиеся с участием ацетальдегида, могут служить как агонистами, так и блокаторами опиоидных рецепторов в зависимости от концентрации и других условий исследования. Следствием такого взаимодействия является подмена эндогенных факторов вознаграждения или же, при хроническом приеме алкоголя, ведущем к постоянной повышенной концентрации салсолинола, блокада рецепторов в отношении собственных эндогенных, наиболее адекватных факторов вознаграждения, которая может вызвать постоянное чувство неудовлетворенности, дискомфорта и побуждать к поиску психоактивных веществ [36].

Существуют доказательства, что тетрагидроизохинолины вызывают усиленное потребление этанола у грызунов, изначально отвергающих алкоголь. На этой основе возникло предположение, что стимулируемое тетрагидроизохинолинами потребление этанола является компенсаторным механизмом между продукцией тетрагидроизохинолинов и дефицитом эндорфинов [37].

Таким образом, алкоголизм в определенной степени можно рассматривать с патогенетической точки зрения как эндорфинодефицитное заболевание. При этом эндорфинодефицит не только является фактором-предиктором для развития алкоголизма, но и определяет течение и тяжесть основных синдромов этого заболевания [38].

Известно, что алкоголь легко всасывается в желудочно-кишечном тракте, проникает через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует с нервными клетками, мембраны которых легко проницаемы для этанола. Однако если алкогольная патология может заходить столь далеко, что налицо нарушение общеметаболических процессов, надеяться, что с помощью только психотропных средств (нейролептиков, транквилизаторов) или нейротропов (налтрексона и пр.) решение хотя бы части обусловленных этим психосоматических проблем вряд ли может выглядеть достаточно убедительным. Причина в том, что даже существующие средства для лечения синдрома патологического влечения (а их сегодня более 150) если и действуют, то лишь в процессе их приема, а по его окончании влечение к алкоголю, как правило, возобновляется [39]. Но недостаточная эффективность чисто психотропного лечения сегодня признается и самими психиатрами. Именно поэтому все чаще встречаются в научных медицинских изданиях суждения о попытках решить проблему «перегруженности» психотропными препаратами больных не только наркологического, но и психиатрического профиля [40].

В этом случае неинвазивная селективная транскраниальная электростимуляция защитных (эндорфинных) механизмов мозга представляет несомненный интерес в силу своего комплексного и системного гомеостатического воздействия.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) представляет собой электрическое воздействие на мозг через кожные покровы черепа. Широкое применение транскраниальной электростимулирующей терапии (ТЭС-терапия) в медицине и неврологии в последние годы определяется ее выраженным антистрессорным, обезболивающим и нейромодулирующим эффектом, а также относительной простотой процедуры [41].

Установлено, что синдром отмены в значительной степени обусловлен блокадой эндогенной опиоидной системы, поэтому метод ТЭС, вызывающий активацию эндорфинергических систем мозга, применяется при лечении алкогольного абстинентного синдрома [42]. Спектр центрального нейротропного эффекта ТЭС (транскраниальное электростимулирующее воздействие) включает в себя положительное воздействие на эмоциональную сферу, купирование соматоневрологических расстройств, а также коррекцию физиолого-биохимических нарушений в организме и центральной нервной системе при алкогольном абстинентном синдроме [43].

Следует особо отметить, что ТЭС данного режима оказывало примерно одинаковое положительное влияние на идеаторные, аффективные, соматове-

гетативные и поведенческие проявления ПВА (патологическое влечение к алкоголю). Эти результаты можно рассматривать как свидетельство патогенетической роли активации системы эндогенных опиоидных нейропептидов посредством ТЭС в купировании состояния актуализации ПВА у больных алкоголизмом в ремиссии [44].

После проведения электротранквилизации (транскраниальной электростимуляции) обнаруживается значимое снижение уровня тревожности у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, уменьшение когнитивных дисфункций и улучшение показателей кратковременной памяти. Происходит нормализация уровня биогенных аминов и эндогенных опиатов в плазме крови и спинномозговой жидкости, что позволяет использовать процедуру как антистрессовое средство для профилактики и уменьшения выраженности и последствий дистресса [45].

Таким образом, ТЭС является высокоэффективным неинвазивным методом безлекарственного лечения, широкие показания к применению которого экспериментально обоснованы. Лечение ТЭС не сопровождается побочными эффектами и имеет ограниченный круг противопоказаний [46].

Использование ТЭС-терапии, ее способности к гомеостатической регуляции ряда нарушенных функций организма в постинтоксикационном периоде содействует устранению возникшего дисбаланса в нейромедиаторных системах и функциональной реорганизации центральной нервной системы.

Эндогенная опиоидная система представляет собой один из регуляторных механизмов при формировании адаптационных возможностей организма. Активация опиоидэргической системы методом транскраниальной электростимуляции способствует восстановлению нарушенных эмоциональных, когнитивных и вегетативных функций, снижает патологическое влечение к алкоголю, что повышает эффективность реабилитационного лечения.

Библиографический список

1. Donaghy M. Toxic and environmental disorders of the nervous system // *Brain's Diseases of the Nervous System*. Tenth edition / ed. by J. Walton. Oxford: Oxford University Press, 1993. P. 513-529.
2. Messing R.O., Greenberg D.A. Alcohol and the nervous system // *Neurology and General Medicine: The Neurological Aspects of Medical Disorders*. Second edition / ed. by M.J. Aminoff. N. Y.: Churchill Livingstone, 1995. P. 615-629.
3. McIntosh C., Chick J. Alcohol and the nervous system // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004. Vol. 75 (Suppl. 3). P. 16-21.
4. Renner J.A., Morris J.C. Alcohol-associated dementia // *Handbook of Dementing Illnesses* / ed. by J.C. Morris. N. Y.: Marcel Dekker, Inc., 1994. P. 393-412.
5. Harper C., Corbett D. Alcoholism and dementia // *The Neuropathology of Dementia* / ed. by M.M. Esiri, J.H. Morris. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. P. 294-306.
6. Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме // *Неврологический журнал*. 2004. Т. 9, № 2. С. 4-10.
7. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia // *Postgrad. Med. J.* 2004. Vol. 80. P. 125-139.
8. Kunze K. Metabolic encephalopathies // *J. Neurol.* 2002. Vol. 249. P. 1150-1159.
9. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. Ростов-на-Дону, 1996. Т. 2. С. 445.
10. Руководство по психиатрии / под ред. А. В. Снежневского. М.: Медицина, 1983. Т. 2.
11. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. 2-е изд. М., 1973. С. 98.
12. Энтин Г.М., Крылов Е.Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний. М., 1994.

13. Иванец Н.Н. Наркология: предмет и задачи // Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика-М, 2002. Т. 1. С. 5-7.
14. Иванец Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний // Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика-М, 2002. Т. 2. С. 6-24.
15. Иванец Н.Н., Валентик Ю.В. Алкоголизм. М.: Наука, 1988. С. 25-37.
16. Горюшкин И.И. Алкоголизм: что есть патогенетическое лечение? Системный подход // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 4. С. 48-56.
17. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (Национальные руководства).
18. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И.П. Анохина, А.Г. Веретинская, Г.Н. Васильева, И.В. Овчинников // Физиология человека. 2000. Т. 26, № 6. С. 74-81.
19. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2008. 496 с. (Классический университетский учебник).
20. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань, 1999.
21. Калишевич С.Ю. Изучение влияния интоксикации этанолом на поведенческие и мнестические эффекты синапсотропных веществ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1989. 22 с.
22. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез) // Лекции по клинической наркологии / под ред. Н.Н. Иванца, М., 1995. С. 16-39.
23. Анохина И.П. Биологические основы лечения алкоголизма антидепрессантами // Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам / под ред. Н.Н. Иванца. М.: Политек-Ф, 2000. С. 17-21.
24. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журнал высшей нервной деятельности. 1992. Т. 42, вып. 4. С. 692-697.
25. Pfeffer A.O., Samson H.H. Effect of pimozide on home case ethanol drinking in the rat: Dependence on drinking session length // Drug Alcohol Depend. 1986. Vol. 17, № 1. P. 47-55.
26. Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism / F. Fadda, E. Mosca, G. Colombo, G.L. Gessa // Life Sci. 1989. Vol. 44. P. 281-287.
27. Шабанов П.Д. Наркология: практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 560 с.
28. Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости // Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика-М, 2002. Т. 1. С. 33-42.
29. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. 2-е изд., М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. С. 75.
30. Ochoa-Mangado E., Arias-Horcajadas F., Torres-Hernandez M.A. // J. Actas Esp. Psiquiatr. 2000. Vol. 28, № 3. P. 161-168.
31. Панченко Л.Ф., Бруссов О.С. Опиатные системы мозга // Биологические основы алкоголизма. М.: МЗ СССР, 1984. С. 31-39.
32. Пятницкая И.Н. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. М.: Медицина. 1988. С. 26.
33. Морозов Г.В., Анохина И.П. Этиология и патогенез алкоголизма // Алкоголизм: (Руководство для врачей) / под ред. Г.В. Морозова, В.Е. Рожнова, Э.А. Бабаяна. М.: Медицина, 1983. 432 с.
34. Blum K., Trachtenberg M.C. Alcoholism: Scientific basis of a neuropsychogenic disease // Int. J. Addict. 1988. Vol. 23, № 8. P. 781-796.
35. Alcoholism / G.C. Davis [et al.] // Science. 1977. Vol. 197, № 1. P. 74-77.
36. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды. Нейрохимия / под ред. И.П. Ашмарина и П.В. Стукалова. М.: Ин-т биомед. хим. РАМН, 1996. С. 298-332.
37. Роль опиатной системы в механизмах формирования алкогольной зависимости / И.П. Анохина, А.М. Балашов, Б.М. Коган [и др.] // Вопросы наркологии. 1989. № 3. С. 3-11.
39. Алкогольная и наркотическая зависимость (практическое руководство для врачей) / Г.М. Энтин, А.Г. Гофман, А.П. Музыченко, Е.Н. Крылов. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 12-17.
40. Назлоян Г.М. Очерк современного состояния практической психиатрии // Московский психотерапевтический журнал. 2000. № 3. С. 5-34.
41. Александрова В.А., Лебедев В.П., Рычкова С.В. Стимуляция эндорфинных структур мозга – новый немедикаментозный способ лечения // Журнал неврологии и психиатрии. 1996. Т. 96, № 2. С. 101-103.
42. Активация эндорфинергических систем мозга с помощью транскраниального электрического воздействия как метод лечения алкогольного абстинентного синдрома / А.Я. Гриненко, Е.М. Крупицкий, Г.Ф. Карандашова [и др.] // Восьмой Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов: тез. докл. М., 1988. № 1. С. 342-343.
43. Использование транскраниального электрического воздействия для купирования алкогольного абстинентного синдрома / А.Я. Гринько, Е.М. Крупицкий, В.П. Лебедев [и др.] // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. 3-е изд. СПб., 2005. Т. 1. С. 495.
44. Использование транскраниального электрического воздействия для купирования патологического влечения к алкоголю / Е.М. Крупицкий, А.М. Бураков, А.Я. Гриненко [и др.] // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. 3-е изд. СПб., 2005. Т. 1. С. 513.
45. Каструбин Э.М. Профилактика и лечение стрессовых состояний в условиях промышленных предприятий: метод. рекомендации / сост. Э.М. Каструбин. М., 1991. С. 18.
46. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход (экспериментально-клиническое обоснование и аппаратура) // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. 3-е изд. СПб., 2005. Т. 1. С. 22.