

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СВЕТОВОГО ДЕСИНХРОНОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О. В. Злобина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии, кандидат медицинских наук; **А. Н. Иванов** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доктор медицинских наук; **А. Ю. Каретникова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент 2-го курса лечебного факультета; **Е. С. Терехина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент 2-го курса лечебного факультета; **И. О. Бугаева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии, профессор, доктор медицинских наук.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF SPLEENING UNDER LIGHT DESYNCHRONOSIS IN THE EXPERIMENT

O. V. Zlobina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Histology, Cytology, Embryology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **A. N. Ivanov** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Head of Department of Laboratory Diagnostics, Leading Research Assistant, Doctor of Medical Sciences; **A. Yu. Karetnikova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Faculty of Medicine, 2nd year Student; **E. S. Terekhina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Faculty of Medicine, 2nd year Student; **I. O. Bugaeva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Histology, Cytology, Embryology, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 24.08.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.09.2018 г.

Злобина О. В., Иванов А. Н., Каретникова А. Ю., Терехина Е. С., Бугаева И. О. Морфофункциональное состояние селезенки под влиянием светового десинхроноза в эксперименте. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (3): 533–536.

Цель: изучить влияние светового десинхроноза на морфофункциональное состояние селезенки белых крыс-самцов. **Материал и методы.** Исследование светового десинхроноза проведено на 48 крысах-самцах с использованием модели «Light Light» с мощностью освещения 300 лк в светлое и 500 лк в темное время суток. Лабораторные животные в эксперименте разделены на четыре группы (контрольную и три опытных), в которых они подвергались световому воздействию в течение одних суток, 10 суток, 21 суток. При морфометрии гистологических срезов селезенки оценивались следующие параметры: площадь лимфоидных фолликулов белой пульпы, площадь В- и Т-зависимых зон белой пульпы, количество герминативных центров и иммунобластов в В- и Т-зонах. **Результаты.** На 1-е сутки эксперимента установлен рост площади лимфоидного фолликула, периартериальной и В-зависимой зон, увеличение количества иммунобластов и центров размножения. К 10-м суткам происходило частичное восстановление указанных показателей относительно контрольных значений. На 21-е сутки эксперимента наблюдалось снижение динамики роста всех морфометрических показателей селезенки. **Заключение.** Световой десинхроноз с использованием модели «Light Light» приводит к развитию патологии иммунной системы с обширным сдвигом всех измеряемых показателей.

Ключевые слова: морфофункциональное состояние селезенки, морфометрические критерии, световой десинхроноз, иммунитет.

Zlobina OV, Ivanov AN, Karetnikova AY, Terekhina ES, Bugaeva IO. Morphofunctional state of spleening under light desynchronization in the experiment. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (3): 533–536.

Aim: to study the effects of light desynchronization on the morphofunctional state of the spleen of white male rats. **Material and Methods.** The study of light desynchronization was carried out on 48 male rats using the Light Light model with an illumination power of 300 lx in the daylight and 500 lx in the dark. The laboratory animals in the experiment were divided into four groups: the control and three experimental ones, in which they were exposed to light for 1 day, 10 days, 21 days respectively. In the course of morphometry of histological sections of the spleen, the following parameters were assessed: the area of white pulp lymphoid follicles, B- and T-dependent zones of white pulp, the number of germinative centers and immunoblasts in B- and T-zones. **Results.** On day 1 of the experiment, an increase in the area of the lymphoid follicle, periarterial and B-dependent zones, an increase in the number of immunoblasts and reproduction centers was registered. By the 10th day there was a partial restoration of these indicators relative to the control values. On the 21st day of the experiment, a decrease in the growth dynamics of all the morphometric parameters of the spleen was observed. **Conclusion.** Light desynchronization induced by the Light Light model leads to the development of the pathology of the immune system with an extensive shift of all measurable indicators.

Key words: morphofunctional state of the spleen, morphometric criteria, light desynchronization, immunity.

Введение. Существование человека и всех биологических видов зависит от многих условий среды: климата, времени года, суточных ритмов. В связи с этим большинство процессов в организме человека цикличны [1–2]. Синхронизация всех органов и систем играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза и осуществлении обмена веществ. В современном мире, широко использующем развитые технологии, где условия жизни моделирует в большей степени искусственная среда, свет является одним из синхро-

низирующих факторов для работы всего организма. Повсеместное внедрение искусственного освещения создает предпосылки для выраженного изменения в синхронизации циркадианных ритмов, что может провоцировать развитие светового десинхроноза. Десинхроноз — это несогласованность биологических ритмов человека, включая смену циклов сна и бодрствования, с суточными изменениями светового режима, вызывающая нарушения обмена веществ, гомеостаза и иммунитета [3]. Наиболее подвержены влиянию светового десинхроноза люди, часто осуществляющие перелеты на дальние расстояния со сменой часовых поясов, регулярно работающие в ночное время суток, жители северных и полярных

Ответственный автор — Злобина Ольга Вячеславовна
Тел.: +7 (8452) 669803
E-mail: zlobinaow@mail.ru

областей. Воздействия искусственной среды, изменяющие циркадные ритмы человека, могут привести к развитию болезней эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной систем, а также стать фактором риска формирования онкологических заболеваний [4–5].

Иммунная система человека — одна из самых чувствительных в организме, она первая реагирует на различные неблагоприятные факторы [6]. Ключевая роль в формировании иммунной защиты принадлежит самому большому периферическому органу иммуногенеза — селезенке. Важнейшей функцией этого органа является создание иммунного ответа на возникающие воздействия, т.е. она участвует в поддержании определенного уровня адаптационного потенциала организма [7–8].

Однако до настоящего времени не проводилось исследований морфофункциональных изменений, которые происходят в органах иммунной системы, в частности в селезенке, в ответ на световое воздействие. Названные нерешенные проблемы, обусловленные влиянием светового десинхроноза, определяют актуальность и необходимость пристального исследования.

Цель: изучить влияние светового десинхроноза на морфофункциональное состояние селезенки белых крыс-самцов.

Материал и методы. Исследования проведены на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Все эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990) и одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №4 от 06.12.2016).

Экспериментальные исследования проведены на 48 нелинейных крысах-самцах массой 190–230 г. Световой десинхроноз моделировался при помощи изменения режима освещения в лаборатории с использованием модели «Light Light» (в светлое время суток интенсивность постоянного освещения 300 лк, в темное 500 лк) [9].

Лабораторные животные в эксперименте разделены на четыре группы (контрольную и три опытных, по 12 самцов в каждой), в которых животные подвергались световому воздействию в течение одних суток, 10 суток, 21 суток.

После исследования крыс выводили из эксперимента путем передозировки препаратов: внутримышечной комбинации телазола (Zoetis Inc, США) в дозе 0,2 мл/кг и ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,2 мг/кг.

Для гистологического и морфологического исследования образцы селезенки изымались, фиксировались в 10%-ном растворе нейтрального формалина и готовились по стандартной методике с окрашиванием гематоксилином и эозином.

Морфологический и морфометрический анализ гистологических препаратов проводили с помощью медицинского микровизора проходящего света mVizo-103 при 5- и 63-кратном увеличении объектива.

При морфометрии гистологических срезов селезенки оценивались следующие параметры: площадь лимфоидных фолликулов белой пульпы, периартериальных зон, В-зависимых зон белой пульпы; коли-

чество реактивных центров и иммунобластов в В- и Т-зонах в десяти полях зрения.

Статистические результаты подсчитаны с помощью программы Statistica 10 (StatSoft®, США). Значимыми считали изменения при $p < 0,05$. Для каждого исследуемого параметра вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах. Достоверность полученных значений оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. В ходе проведенного морфологического и морфометрического исследования установлено, что на 1-е сутки эксперимента наблюдался достоверный рост площади лимфоидного фолликула на 27% по отношению к данным контрольной группы. Показатели размеров периартериального влагиалища и В-зависимой зоны белой пульпы также повысились по сравнению с контролем на 92 и 41% соответственно. На 1-е сутки эксперимента увеличилось количество вторичных лимфоидных фолликулов на 33% по отношению к интактной группе. Рост площади В- и Т-зависимых зон сопровождался увеличением количества иммунобластов: этот показатель в 1,5 раза выше, чем в контрольных данных (таблица).

На 10-е сутки после круглосуточного освещения наблюдался достоверный рост площади лимфоидного фолликула белой пульпы на 18% при сопоставлении со значениями контроля. Однако по отношению к 1-м суткам имелась тенденция к незначительному снижению показателя. Отмечены изменения в размерах функциональных зон лимфоидных узелков белой пульпы. В то же время площадь В-зависимой зоны, достоверно увеличиваясь на 35% по отношению к интактной группе, демонстрировала тенденцию к снижению показателей в сравнении с 1-ми сутками. При этом количество реактивных центров имело следующую динамику: в отличие от показателей животной группы контроля эти значения достоверно уменьшились на 33% и имели тенденцию к снижению на 50% относительно 1-х суток. Показатель площади лимфоидной периартериальной муфты после 10-дневного светового воздействия превышал контрольные значения на 35%, а при сопоставлении с 1-ми сутками снижался на 29%. Увеличение длительности круглосуточного освещения привело к уменьшению площади В- и Т-зависимых зон, что выразилось в достоверном сокращении количества иммунобластов на 26% по отношению к 1-м суткам. Однако сохранялось статистически значимое увеличение показателя в сравнении с данными контрольной группы на 83 и 56% соответственно.

На 21-е сутки эксперимента наблюдалось снижение динамики роста всех морфометрических показателей селезенки. Установлено, что происходило достоверное уменьшение площади лимфоидного фолликула белой пульпы относительно контрольных величин на 34%. При сравнении показателя с 1-ми и 10-ми сутками также отмечалось его существенное снижение на 48 и 45% соответственно. Помимо этого, к 21-м суткам происходило сокращение роста функциональных зон лимфоидных узелков. Установлено, что размер Т-зависимой зоны достоверно снижался относительно показателей интактной группы на 17%. Однако при сопоставлении с данными животных, находившихся при световом воздействии в течение одних и десяти суток, эта величина статистически значимо уменьшалась на 57 и 39% соответственно. В то же время, по данным исследования в опытной группе, достоверно сокращалась площадь В-зависимой зоны по отношению к показателям контроля на 35%.

**Морфометрические показатели структур селезенки при световом десинхронозе
в эксперименте на белых крысах-самцах**

Показатель	Контрольная группа	Первая опытная (1-е сутки)	Вторая опытная (10-е сутки)	Третья опытная (21-е сутки)
Площадь фолликула, мкм ²	0,131 (0,107; 0,149)	0,166 (0,152; 0,171) $p_1 < 0,001$	0,158 (0,135; 0,166) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,171$	0,086 (0,080; 0,091) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Площадь Т-зоны, мкм ²	0,051 (0,042; 0,072)	0,098 (0,091; 0,116) $p_1 < 0,001$	0,069 (0,062; 0,076) $p_1 = 0,019$ $p_2 < 0,001$	0,042 (0,037; 0,050) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Площадь В-зоны, мкм ²	0,031 (0,023; 0,037)	0,044 (0,041; 0,047) $p_1 < 0,001$	0,042 (0,036; 0,046) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,366$	0,020 (0,017; 0,023) $p_1 = 0,002$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Количество реактивных центров, шт. в 10 п.з. об. 5х	6 (5; 7)	8 (7; 9) $p_1 = 0,008$	4 (4; 5) $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,179$	1 (1; 2) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Иммунобласты В В-зоне, шт. в 10 п.з. об. 63х	6 (5; 7)	15 (13; 16) $p_1 < 0,001$	11 (10; 12) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1 (1; 2) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Иммунобласты в Т-зоне, шт. в 10 п.з. об. 63х	8 (6; 9)	17 (15; 17) $p_1 < 0,001$	13 (11; 14) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1 (1; 2) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p_1 — значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_2 — по сравнению с первой опытной группой (1-ми сутками); p_3 — по сравнению со второй опытной группой (10-ми сутками).

Данная величина снизилась на 53% в сравнении с таковой по окончании 1- и 10-дневного круглосуточного светового воздействия. Наряду с уменьшением площади, занимаемой периартериальными влагаллищами и лимфоидными узелками, в них снижалось количество иммунобластов: в В-зависимой зоне на 83%, в Т-зависимой зоне на 87% при сопоставлении с интактной группой. У опытной группы на 21-е сутки эксперимента наблюдалось сокращение показателя на 93% относительно значений животных на 1-е и 10-е сутки. Отмечено, что происходило выраженное уменьшение количества герминативных центров, они выявились в единичных лимфатических узелках. Так, данный показатель достоверно снижался при сравнении с контрольными значениями, 1-ми и 10-ми сутками на 83, 88 и 75% соответственно.

Обсуждение. В условиях искусственного десинхроноза и постоянного светового воздействия на сетчатку развивается стрессовая реакция, стимулирующая выделение мелатопсина — нейромедиатора ретиногипоталамического тракта, супрессирующего выработку эпифизарного мелатонина. [9] Изменение морфофункционального состояния селезенки связано со снижением выработки мелатонина под воздействием света как мощного стрессорного фактора. Мелатонин — основной гормон пинеальной железы, регулирующий циркадные ритмы живых организмов и оказывающий иммуностимулирующее действие, увеличивая пролиферацию Т- и В- лимфоцитов [10].

В условиях нехватки мелатонина и длительного раздражения рецепторов сетчатки происходит повышение в крови концентрации аденокортикотропного гормона, который увеличивает секрецию катехоламинов и глюкокортикоидов, принимающих непосредственное участие в развитии стресс-реакции [11].

Так, в результате острого воздействия мощного стрессора на 1-е сутки происходит увеличение пролиферативной активности клеток лимфоидного ряда, сопровождающееся достоверным увеличением Т- и В-зависимых зон и количества иммунобластов в них, что связано с активацией стресс-реализующих систем и выбросом катехоламинов.

При дальнейшем влиянии светового десинхроноза к 10-м суткам происходит восстановление площади Т- и В-зависимых зон и количества иммунобластов, что обусловлено падением концентрации катехоламинов [12]. В условиях стойкой нехватки мелатонина наблюдается снижение бластотрансформации и пролиферации Т- и В-лимфоцитов, содержащих рецепторы, чувствительные к колебаниям концентрации пинеального гормона [13].

На 21-е сутки эксперимента формируются устойчивые изменения в морфофункциональном состоянии селезенки. При продолжительном освещении сетчатки происходит активация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой стресс-реализующих систем, что в значительной степени объясняет полученные результаты. Хроническая нехватка эпифизарного мелатонина приводит к обширному сдвигу иммунного профиля, сопровождающегося падением всех измеряемых показателей [14]. Наблюдается достоверное снижение пролиферативной и бластотрансформационной активности с характерным снижением как площадей Т- и В-зависимых зон, так и иммунобластов в этих зонах.

Заключение. Выявленные морфологические и морфометрические изменения в селезенке свидетельствуют о негативном влиянии светового десинхроноза на органы иммуногенеза. Обнаруженные сдвиги всех измеряемых показателей связаны с активацией симпатoadреналовой стресс-реализующей

системы. Вследствие нарушения циркадианных ритмов человека возникает обширная стрессовая реакция, характеризующаяся сначала приспособлением к условиям среды, а при дальнейшем световом воздействии срывом всех адаптационных механизмов. Таким образом, световой десинхроноз с использованием модели «Light Light» приводит к развитию патологии иммунной системы, сопровождающейся угнетением всех измеряемых показателей.

Конфликт интересов. Экспериментальное исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ по теме «Разработка математической модели для оценки скорости трансформации функциональных изменений в целостном организме при световом десинхронозе в необратимые морфологические изменения органов-мишеней в эксперименте».

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — О.В. Злобина, А.Н. Иванов, И.О. Бугаева; получение и обработка данных, написание статьи — О.В. Злобина, А.Ю. Каретникова, Е.С. Терехина; анализ и интерпретация результатов — О.В. Злобина, А.Н. Иванов, А.Ю. Каретникова, Е.С. Терехина; утверждение рукописи для публикации — А.Н. Иванов, И.О. Бугаева.

References (Литература)

1. Rapoport SI, Chibisov SM, Blagonravov ML. Actual problems of chronobiology and chronomedicine (according to the materials of the congress). *Clinical Medicine* 2013; (9): 71–3. Russian (Рапопорт С. И., Чибисов С. М., Благонравов М. Л. Актуальные проблемы хронобиологии и хрономедицины (по материалам съезда). *Клиническая медицина* 2013; (9): 71–3).
2. Yezhov SN, Krivoschekov SG. Chronoresistance, biorhythms and functional reserves of the body in the phases of desynchronization with temporary adaptation. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2004; (4): 77–83. Russian (Ежов С. Н., Кривошеков С. Г. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхроноза при временной адаптации. *Бюллетень СО РАМН* 2004; (4): 77–83).
3. Lotosh TA, Vinogradova IA, Bukalev AV, et al. Modifying effect of constant illumination on the organism of rats depending on the time of onset of exposure. *Fundamental Research* 2013; 5 (2): 308–13. Russian (Лотош Т. А., Виноградова И. А., Букалев А. В. и др. Модифицирующее влияние постоянного освещения на организм крыс в зависимости от сроков начала воздействия. *Фундаментальные исследования* 2013; 5 (2): 308–13).
4. Kostenko EV, Manevich TM, Razumov NA. Desynchronization as one of the most important factors in the emergence and development of cerebrovascular diseases. *Lechebnoe delo* 2013; (2): 104–16. Russian (Костенко Е. В., Маневич Т. М., Разумов Н. А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития cerebrovasкулярных заболеваний. *Лечебное дело* 2013; (2): 104–16).
5. Anisimov VN, Vinogradova IA, Bukalev AV, et al. Light desynchronization and risk of malignant neoplasms in humans: state of the problem. *Voprosy Onkologii* 2013; 59 (3): 302–13. Russian (Анисимов В. Н., Виноградова И. А., Букалев А. В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы. *Вопросы онкологии* 2013; 59 (3): 302–13).
6. Chava SV, Buklis YuV. Structural characterization of immune formations of the spleen of mice after exposure to a low-intensity radiation factor. *Morphological newsletter* 2011; (4): 65–9. Russian (Чава С. В., Буклис Ю. В. Структурная характеристика иммунных образований селезенки мышей после воздействия радиационного фактора низкой интенсивности. *Морфологические ведомости* 2011; (4): 65–9).
7. Makalish TP. Morphofunctional features of the spleen when exposed to the body of factors of different genesis. *Taurian Medical and Biological Bulletin* 2013; 16 (1): 265–9. Russian (Макалеш Т. П. Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 16 (1): 265–9).
8. Zaitsev VB, Fedorovskaya NS, Dyakonov DA, et al. Morphological and functional characteristics of the human spleen. *Vyatka Medical Bulletin* 2011; (3-4): 3–6. Russian (Зайцев В. Б., Федоровская Н. С., Дьяконов Д. А. и др. Морфофункциональные характеристики селезенки человека. *Вятский медицинский вестник* 2011; (3-4): 3–6).
9. Anisimov VN, Vinogradova IA, Panchenko AV, et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging. *Current Aging Science* 2012; 5 (3): 170–7.
10. Khomenko VG. Melatonin as a product of the pineal gland in the regulation of physiological functions of the body. *Health and education in the XXI century* 2013; 15 (1-4): 33–6. Russian (Хоменко В. Г. Мелатонин как продукт шишковидной железы в регуляции физиологических функций организма. *Здоровье и образование в XXI веке* 2013; 15 (1-4): 33–6).
11. Osikov MV, Gizinger OA, Ogneva OI. The mechanism of influence of melatonin on the immune status in experimental desynchronization in conditions of LED lighting. *Medical Immunology* 2015; 17 (6): 517–24. Russian (Осиков М. В., Гизингер О. А., Огнева О. И. Механизм влияния мелатонина на иммунный статус в экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения. *Медицинская иммунология* 2015; 17 (6): 517–24).
12. Poryadin GV. Stress and pathology: a methodological guide. *Russian State Medical University*, 2009; p. 23–5. Russian (Порядин Г. В. Стресс и патология: метод. пособие. РГМУ, 2009; с. 23–5).
13. Arushanyan EB, Beyer EV. Immunotropic properties of epiphyseal melatonin. *Experimental and Clinical Pharmacology* 2002; 65 (5): 73–80. Russian (Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2002; 65 (5): 73–80).
14. Kaladze NN, Sobolev EM, Skoromnaya NN. Results and prospects of studying the physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin. *Theoretical Medicine* 2010; 23 (2): 156–66. Russian (Каладзе Н. Н., Соболева Е. М., Скоромная Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Теоретическая медицина* 2010; 23 (2): 156–66).