

БОБРОВ Л. Л., ДУДАРЕНКО С. В.,
ОБРЕЗАН А. Г.
Клиника общей терапии № 1
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИБОЛОНА (ЛЕВИАЛА) У ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИЕЙ

В работе представлены собственные данные и аналитическое обсуждение о возможности применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тиболоном (ливиалом) у пациенток с климактерической кардиопатией.

В результате исследований установлено, что тиболон способствует улучшению сократимости миокарда и снижает степень его гипертрофии; нормализации внутрисердечного и внутрисосудистого кровотока, улучшению активного расслабления левого желудочка и повышению эластичности крупных артерий.

Наблюдается тенденция к нормализации, а на ранних стадиях климактерической гипертензии – нормализация артериального давления, а также улучшение трофики миокарда, повышение его электрической стабильности и снижение аритмогенности; усиление антикоагуляционного и снижение прокоагуляционного потенциала крови с улучшением микроциркуляции.

Полученные данные указывают на обоснованность и необходимость ЗГТ тиболоном у женщин с климактерической кардиопатией.

Общебиологическая роль эстрогенных гормонов не ограничивается контролем формирования и регуляцией репродуктивной функции женского организма. Их влияние распространяется на все системы человека, включая сердечно-сосудистую. Клинические наблюдения свидетельствуют о выраженных изменениях сердечно-сосудистой деятельности при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов.

Отмечены значительные функционально-метаболические сдвиги в сердечной активности у женщин в климактерическом периоде, во время использования средств гормональной контрацепции (особенно «старых», с высоким содержанием эстрогенов), после овариоэктомии, при воздействии радиоактивного облучения [1, 2].

Стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, прогрессирование атеросклероза, артериальная гипертензия у женщин до определенного возраста встречаются реже, чем у мужчин, а затем частота этих заболеваний резко возрастает. Кроме того в перименопаузе возникают астеновегетативные явления, сочетающиеся с выраженными кардиальными жалобами, хотя при этом не диагностируются перечисленные выше заболевания.

Переломным моментом между периодами низкой и высокой вероятности кардиологических заболеваний является наступление менопаузы – прекращение функции яичников. Этот факт позволяет высказать предположение о защитной роли половых гормонов по отноше-

нию к перечисленным заболеваниям. В последние годы дискутируется вопрос о целесообразности использования эстрогенов не только для устранения негативных кардиальных и вазомоторных симптомов в менопаузе, но и для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, находящихся в климактерическом периоде [3, 4].

Концепция о протекторном влиянии эстрогенных лекарственных препаратов базируется на обширном клиническом материале, свидетельствующем о способности эстрогенов предотвращать и задерживать прогрессирование ИБС, артериальной гипертензии, пароксизмальных форм нарушения сердечного ритма, атеросклероза, главным образом у женщин с дефицитом эстрогена. Правильно дозированное лечение эстрогенными препаратами снижает риск формирования и прогрессирования ИБС, гипертонической болезни, увеличивает продолжительность жизни больных, снижает частоту инфарктов миокарда [5].

Показано, что даже после аортокоронарного шунтирования заместительная терапия эстрогенами значительно улучшает выживаемость женщин, находящихся в менопаузе [6]. Риск развития побочных эффектов эстрогенных гормонов снижается при добавлении к ним прогестиннов [7].

В развитии кардиальных симптомов менопаузы ведущая роль в настоящее время отводится атеросклеротической реконструкции крупных и резистивных сосудов (увеличению вязкости крови и ухуд-

шению микроциркуляции), повышению чувствительности сосудистого русла к симпатически стимулам, что приводит к росту периферического сосудистого сопротивления. Вероятными точками приложения заместительной терапии в менопаузе могут являться почти все из перечисленных факторов. Указанные факты послужили побудительным мотивом для нашего исследования.

Для оценки возможных эффектов заместительной терапии на сердечно-сосудистую систему использовался синтетический препарат тиболон (ливизал) со слабыми эстрогенными, прогестагенными и андрогенными свойствами. Целью исследования явилось изучение действия терапии тиболоном сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузальном периоде.

Обследовано 17 женщин в постменопаузе. Все обследованные жаловались на приливы, головокружения, слабость, утомляемость, головные боли, раздражительность, потливость. Кроме того, у них отмечались симптомы климактерической кардиопатии (боли и неприятные ощущения в области сердца, ощущение нарушений сердечного ритма в виде перебоев, замираний, сердцебиений). Обследованные указывали на временную связь симптомокомплекса патологии сердечно-сосудистой системы с началом климактерического периода. До начала терапии никто из пациенток не принимал гормональных препаратов и средств сердечно-сосудистой направленности.

Среднее время, прошедшее после последнего менструального цикла у обследованных, составило 14,4 месяца (от 10 до 18 месяцев). У 12 пациенток диагностирована климактерическая кардиопатия с синдромом артериальной гипертензии, у 7 пациенток кардиальные проявления климакса сочетались с частыми политопными экстрасистолами, а у 2 женщин — с пароксизмальными нарушениями сердечного ритма по типу мерцательной тахикардии. У всех пациенток проводилась дифференциальная диагностика по синдрому поражения сердечной мышцы

и исключены такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, миокардиты инфекционной и другой этиологии, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, атеросклеротический и миокардитический кардиосклероз. Средний возраст пациенток составил 52,2 года. Все пациентки обследованы до начала терапии и после истечения трехмесячного курса лечения тиболоном.

Исследовано влияние тиболона на параметры центральной, периферической и внутрисердечной гемодинамики, показатели липидного обмена и реологии крови. Препарат тиболон принимался по рекомендованной схеме: 1 таблетка ежедневно в течение 3-х месяцев.

Перед началом лечения и через три месяца после терапии с помощью специального опросника оценивали степень выраженности следующих субъективных симптомов: сердечные боли, головокружения, приливы, затруднение способности к концентрации, головная боль, раздражительность, депрессия, тревожность, бессонница, астения, миалгии, артралгии, потливость, снижение либидо.

Все симптомы оценивались по следующей шкале:

- 0 — отсутствует,
- 1 — слабо выражен,
- 2 — умеренно выражен,
- 3 — резко выражен.

Системную гемодинамику оценивали с использованием ультразвукового исследования сердца и сосудов; доплерографии внутрисердечного и внутрисосудистого кровотока; общей и региональной реографии (реовазографии предплечий и голей и реоэнцефалографии); электрокардиографии; тахоосциллографии. Исследование реологических свойств крови проводилось на основании тромбозластограммы. Липидный (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности), белковый и электролитный (калий, натрий, кальций, магний, фосфор) профили крови оценивались общепринятыми био-

химическими методами. Гормональный баланс исследовался радиоиммунными методами и включал определение концентрации эстрадиола, прогестерона, тестостерона, инсулина, три- и тетраiodтирониона. Все данные фиксировались в формализованной истории болезни.

На фоне терапии все исследуемые отметили снижение частоты и выраженности «приливов» ($2,98 \pm 0,21$ до $2,01 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,05$), выраженности головокружений ($2,91 \pm 0,20$ до $1,81 \pm 0,18$ баллов, $p < 0,05$), интенсивности головных болей ($2,75 \pm 0,14$ до $2,02 \pm 0,15$ баллов, $p < 0,05$). Степень интенсивности, частота возникновения и длительность сердечных болей значительно снижались после терапии тиболоном. Значительно улучшалось настроение пациенток и снижался уровень депрессии ($p < 0,01$), что проявлялось в повышении настроения, снижении раздражительности и плаксивости, других эмоциональных и вегетативных реакций.

Показатели артериального давления у обследованных женщин с артериальной гипертензией, измеряемые тахоосциллографически, изменялись недостоверно. Так, систолическое АД до лечения составило $160,6 \pm 4,4$ мм рт. ст., после лечения — $155,6 \pm 3,6$ мм рт. ст. (в контроле — $119,6 \pm 2,4$ мм рт. ст.). Диастолическое АД до лечения составило $95,7 \pm 3,4$ мм рт. ст., после терапии — $92,35 \pm 2,3$ мм рт. ст. (в контроле $75,1 \pm 1,1$ мм рт. ст.). Среднее АД составило до лечения $111,4 \pm 3,6$ мм рт. ст., после курса терапии — $107,6 \pm 3,4$ мм рт. ст. (у здоровых — $89,5 \pm 1,6$ мм рт. ст.).

Эти данные свидетельствуют о тенденции к снижению АД у пациенток с гипертензией в климактерическом периоде. Как известно, артериальное давление повышается не только за счет повышения периферического сопротивления, но и за счет реконструкции резистивных сосудов (утолщение стенки с уменьшением отношения просвет/общая площадь поперечного сечения). Данные о модулирующем влиянии эстрогенов на медиоинтимальную ги-

перплазию в указанном смысле объясняют влияние тиболона на уровень АД.

Кроме реконструкции резистивных артерий у пациенток с климактерической перестройкой происходит и реконструкция крупных артериальных стволов (повышение их ригидности, снижение растяжимости и эластичности), что также повышает риск развития артериальной гипертензии.

Эти процессы связаны с возрастными процессами в целом и в сосудистой стенке в частности, что имеет место в климактерическом периоде. Поэтому весьма вероятно, что улучшение комплаенса крупных артерий под действием тиболона улучшает демпфирующие свойства крупных артериальных стволов и снижает напряженность связи сердечный выброс — периферическое сопротивление, а следовательно уменьшает проявление артериальной гипертензии.

Ухудшение реологических свойств крови и микроциркуляции в последние годы рассматривается также в качестве одной из ведущих причин повышения артериального давления. Гемореологические эффекты тиболона уже являются доказанными. Кроме приведенных доказательств мы отметили достоверную корреляционную зависимость между степенью снижения артериального давления и уменьшения прокоагуляционного потенциала крови ($r = 0.56 - 0.62, p < 0.05$).

Наиболее выраженная динамика АД отмечена у пациенток в начальной фазе постменопаузы, когда наблюдались наиболее выраженные вегетативные сосудистые реакции. Это, на наш взгляд, объясняется тем, что множество вегетативных реакций и астеноневротические проявления на фоне климакса влияют на регуляцию сосудистого тонуса и участвуют в формировании артериальной гипертензии. Ранняя коррекция постменопаузальных невротических проявлений может обуславливать описанное гипотензивное влияние. Кроме того, коррекция гормонального баланса и за-

щитное действие в отношении сосудистой стенки вводимых женских половых гормонов дополняют указанный гипотензивный эффект.

Частота сердечных сокращений после курса терапии тиболоном увеличилась с 69.7 ± 1.9 до 75.3 ± 1.8 ударов в минуту.

Этот факт отражает известные литературные результаты, свидетельствующие о модулирующем влиянии половых стероидов на кардио- и коронаротропную активность ряда биологически активных веществ и медиаторов. В частности эстрогены вызывают блокаду нейронального захвата катехоламинов, что может повышать чувствительность к последним миокардиальных рецепторов [8].

Исследование скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа подтвердило предположение о снижении степени атеросклеротических изменений их стенок: этот показатель достоверно снизился с 821.6 ± 11.37 до 798.33 ± 25.6 см/с ($p < 0.05$). Тем не менее скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа недостоверно повышалась (с 855.1 ± 23.6 до 879.6 ± 22.5 см/с), что указывает на возможное пролиферативное действие прогестеронового компонента тиболона и усиление базального тонуса мышечных артерий.

Наличие этих данных позволяет предположить, что положительный кардиогемодинамический и гипотензивный эффекты тиболона связаны не только с воздействием на мышечный тонус, но и с улучшением комплаенса сосудов, повышением их демпфирующей роли, своеобразным «сглаживанием» сердечного выброса.

Подтверждением указанным выводам являются также данные доплерографии крупных артериальных сосудов: в общих сонных, бедренных и плечевых. Так, при оценке скорости систолического потока в этих сосудах выявлено достоверное повышение этого показателя, отмечено увеличение амплитуды кровотока, что указывает на улучшение рас-

тяжимости сосудистой стенки после лечения тиболоном. Эти факты находят подтверждение в литературных источниках, свидетельствующих об ингибировании эстрогенами миоинтимальной гиперплазии *in vitro* на коронарных артериях свиней [12].

Ультразвуковое исследование позволило оценить состояние центральной гемодинамики. После лечения тиболоном достоверно возросла величина ударного объема до 69.75 ± 1.37 мл по сравнению с 60.83 ± 1.68 мл до лечения и минутного объема кровообращения (4.01 ± 0.13 по сравнению с 4.61 ± 0.24 л/мин). Полученные результаты сопоставимы с экспериментальными данными, в которых на животных показана способность премарина и 17-бета-эстрадиола увеличивать сердечный выброс [13], а также продемонстрировано повышение сократительной активности миокарда сердца крыс в ответ на воздействие эстрадиола дифосфата [14].

Показано, что сердце человека и ряда экспериментальных животных служит мишенью действия женских половых гормонов [15]; кроме того, идентифицированы специфические участки связывания эстрогенов (эстрогенные рецепторы) в сердце и крупных сосудах, в частности в коронарных артериях [16].

Весьма перспективно предположение о возможности существования в сердце общих для всех стероидных лигандов, включая сердечные гликозиды, участков связывания, которые, на наш взгляд, характеризуют мембранный этап узнавания, предшествующий и определяющий проникновение лиганда к внутриклеточным специфическим рецепторам [17].

Именно с этих позиций должны рассматриваться обнаруженная способность сердечных гликозидов оказывать эстрогенподобное влияние на классические органы-мишени к женским половым гормонам: матку, молочные железы, а также — установленное модулирующее влияние эстрогенов на кардиотропные эффекты сердечных гликозидов и глюкокортикоидов [18].

Эстрогены могут быстро оказывать влияние на тонус коронарных сосудов и миокардиальную активность путем прямого воздействия на электрические свойства биомембран и трансмембранную ионную проницаемость [19].

Показатели толщины миокарда в систолу (1.65 ± 0.03 см до лечения по сравнению с 1.62 ± 0.02 см после лечения) и диастолу (1.1 ± 0.02 см до лечения и 1.0 ± 0.02 см после лечения) изменялись незначительно. Приведенные данные не подтвердили нашего предположения о возможном значительном снижении степени гипертрофии миокарда при длительном приеме эстрогенных препаратов, основанного на литературных данных об их способности угнетать входящий ток ионов Ca^{++} в кардиомиоциты и снижать концентрацию свободного внутриклеточного кальция в период систолы [20].

Кроме того известно, что эстрогены могут быстро оказывать влияние на тонус миокарда путем прямого воздействия на трансмембранную ионную проницаемость: в экспериментальных условиях эстрогены в микромолярных концентрациях обнаруживали свойства антагонистов кальция в отношении кардио-миоцитов и коронармиоцитов [21]. Возможно, более длительный прием тиболона может вызывать указанные эффекты в отношении толщины и тонуса миокарда левого желудочка.

Фракция выброса после курса терапии тиболоном незначительно повышалась (с 0.63 ± 0.01 до 0.65 ± 0.01 усл. Ед.), что объяснимо с точки зрения потенцирования эстрогенами эффектов гликозидов и возможного наличия общих рецепторов [17]. Допплерография внутрисердечного кровотока позволила оценить диастолическую функцию левого желудочка. Скорость раннего наполнения левого желудочка после терапии значительно возросла и составила 75.75 ± 2.8 см/с по сравнению с 67.05 ± 2.5 см/с до лечения ($p < 0.01$). Уровень позднего наполнения составил до лечения 66.08 ± 1.24 см/с и после лечения $73.75 \pm$

1.83 см/с ($p < 0.01$). Значительный прирост раннего диастолического наполнения объясняется наличием у эстрогенов свойств антагонистов кальция, описанных выше, что обуславливает снижение жесткости миокарда и улучшение его активно-го расслабления.

Кроме того повышение скорости раннего и позднего наполнения может быть обусловлено значительным улучшением реологических свойств крови, а значит — повышением ее текучести. Указанное предположение подтверждается наличием умеренных отрицательных корреляций между скоростными показателями диастолического наполнения левого желудочка и показателями коагулограммы ($r = -0.55...-0.64$, $p < 0.05$). Соотношение пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка характеризующее его диастолическую функцию, после лечения составило 99.8 ± 5.65 % по сравнению со 103.83 ± 7.56 %. Указанные изменения оказались недостоверными, что объясняется одновременным ростом на фоне терапии как скорости раннего, так и позднего диастолического наполнения. Скорость трансортального кровотока до терапии тиболоном составила 65.5 ± 3.25 см/с, а после лечения — 58.75 ± 3.65 см/с, однако эти изменения оказались недостоверными ($p > 0.05$). Скорость диастолического кровотока в этих артериях также увеличивалась с 10.66 ± 1.23 до 10.73 ± 1.91 см/с справа и с 11.33 ± 1.53 до 14.5 ± 1.45 см/с слева ($p < 0.05$).

Интересным является тот факт, что скорость кровотока по общим бедренным артериям достоверно не изменялась и составила 52.33 ± 2.25 и 53.21 ± 3.21 см/с справа и слева до лечения и 53.01 ± 2.21 и 47.51 ± 1.95 см/с после лечения. В то же время скорость пикового кровотока в локтевых артериях увеличивалась с 32.33 ± 1.23 до 36.25 ± 1.52 см/с справа и с 30.5 ± 1.32 до 34.75 ± 1.31 см/с слева ($p < 0.05$).

P. Hardiman et al. (1991) указывают на значительное возрастание уровня кровотока, определяемое плетизмографически в предплечье и

в голени после терапии тиболоном [22]. Наши результаты указывают на возможное перераспределение кровотока при терапии тиболоном в сторону церебрального.

Оценка электрокардиограмм и мониторограмм позволила выявить значительное улучшение процессов реполяризации миокарда, проявляющееся в достоверном повышении амплитуды зубца T, а также повышение электрической стабильности миокарда, заключающееся в значительном снижении частоты экстрасистол и пароксизмов мерцательной аритмии, верифицированное при суточном мониторинге ЭКГ после терапии тиболоном. Это совпадает с экспериментальными данными о том, что антиаритмическое действие эстрогенов обусловлено прямым мембранотропным влиянием на кардиомиоциты и связано с изменением трансмембранных K^{+} -токов [19].

Кроме того другими авторами показано, что эстрогены могут повышать электрическую гомогенность миокарда, выравнивая различия в продолжительности потенциалов действия кардиомиоцитов [23].

На фоне терапии тиболоном отмечено незначительное повышение общего холестерина (с 6.05 ± 0.35 ммоль/л до 6.34 ± 0.54 ммоль/л) и снижение липопротеидов высокой плотности (с 1.69 ± 0.09 до 1.60 ± 0.08 ммоль/л). Указанные изменения липидного профиля оказались недостоверными, а, по данным литературы, эти изменения исчезают после продолжения приема тиболона в течение 12–36 месяцев [9].

В то же время, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии эстрогенов на содержание липопротеидов в плазме крови (увеличение содержания липопротеидов высокой плотности и уменьшение — липопротеидов низкой плотности) и холестерина (снижение уровня) в сосудистой системе сердца, что является важным компонентом в механизме антиатеросклеротического действия эндогенных эстрогенных гормонов и эстрогенных лекар-

ственных препаратов [10].

Имеющееся достоверное улучшение антикоагуляционного потенциала крови, о чем свидетельствует снижение после лечения протромбинового индекса с $89 \pm 2\%$ до $80 \pm 1\%$ и фибриногена с 3.75 ± 0.24 до 3.02 ± 0.15 ммоль/л, способствует нормализации микроциркуляции, снижая степень ишемии сердца, мозга и других органов. Кроме того, повышение текучести крови улучшает внутрисердечный кровоток, что описано ниже.

Приведенные результаты совпадают с литературными данными о снижении уровня фибриногена и усилении фибринолитической активности крови, после терапии тиболоном [11].

Таким образом, приведенные результаты позволяют заключить о положительном влиянии терапии тиболоном на сердечно-сосудистую систему, липидный профиль, реологию крови, электролитный баланс, центральную нервную систему у пациенток с климактерической кардиопатией.

Основными изученными эффектами гормональной заместительной терапии тиболоном являются:

1. Улучшение сократимости миокарда и снижение степени его гипертрофии.
2. Нормализация внутрисердечного и внутрисосудистого кровотока, улучшение активного расслабления левого желудочка и повышение эластичности крупных артерий.
3. Тенденция к нормализации, а на ранних стадиях климактерической гипертензии нормализация артериального давления
4. Улучшение трофики миокарда, повышение его электрической стабильности и снижение аритмогенности.
5. Усиление антикоагуляционного и снижение прокоагуляционного потенциала крови, улучшение микроциркуляции.

Все изложенное указывает на обоснованность и необходимость заместительной гормональной терапии тиболоном у женщин с климактерической кардиопатией.

Литература

1. Грацианский Н.А. // *Клин. Фармакол. и Тер.* — 1994. — № 3. — С. 30-39.
2. Williams J.K. // *Lancet.* — 1993. — Vol. 343. — P. 158.
3. Riedel M., Mugge A., Lippolt P. et al. // *Z. Kardiol.* — 1993. — Vol. 82, №1. — P. 148.
4. Rosano G.M.C., Sarrel Ph.M., Poole-Wilson Ph.A., Collins P. // *Lancet.* — 1993. — Vol. 342. — P. 133-136.
5. Manolio T.A., Furberg C.D., Shemanski et al. // *Circulat.* — 1993. — Vol. 88, №1. — P. 2163-2171.
6. Sullivan J., El-Zeky F., Zwaag R.V., Ramanathan K.J. // *Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — № 3. — P. 45-56.
7. Sitruk-Ware R. // *Drugs.* — 1990. — Vol. 39. — P. 203-217.
8. David M., Griesmacher A., Muller M.M. // *Prostaglandins.* — 1989. — Vol. 38. — P. 431-438.
9. Kloosterboer H.J., Benedek-Jaszmann K.J., Kicovic P.M. // *Maturitas.* — 1990. — Vol. 12. — P. 37-42.
10. Manolio T.A., Furberg C.D., Shemanski et al. // *Circulat.* — 1993. — Vol. 88, №1. — P. 2163-2171.
11. Boschetti C., Cortellaro M., Nencioni T. et al. // *Thromb. Res.* — 1991. — Vol. 62. — P. 1-8.
12. Ramwell P., Rubanyi G., Schillinger E. *Sex steroids and the cardiovascular system.* — Berlin, 1992. — P. 200.
13. Magness R.R., Rosenfeld C.R. // *Fm. Physiol.* — 1989. — Vol. 256, № 1. — P. E536 — E542.
14. Матюшин А.И., Левандовский И.В. // *Экспер. и Клин. Фармакол.* — 1994. — № 6. — С. 29-31.
15. Lin A.L., Gonzalez R.Jr., Carey K.D., Shaim S.A. // *Arteriosclerosis.* — 1986. — № 6. — P. 495-504.
16. Horwitz K.W., Horwitz L.D. // *J. Clin. Invest.* — 1982. — Vol. 69. — P. 750 — 758.
17. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. *Рецепторы физиологически активных веществ.* — М., Мед — 1987. — С. 201.
18. Лукьянова Л.Д., Елисеев Р.А., Макаренко Т.Н., Матюшин А.И. // *Бюлл. Экспер. Биол. и Мед.* — 1994. — № 12. — С. 616-618.
19. Кобрин В.И., Игнатова Е.Д., Балякин Ю.В. *Бюлл. Экспер. Биол. и Мед.* — 1993. — № 5. — С. 486-487.
20. Raddino R., Poli E., Pela G., Manca C. // *Int. J. Exp. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 38. — P. 185-190.
21. Collins P., Rosano G.M.C., Jiang C. et al. // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341. — P. 1264 — 1265.
22. P. Hardiman, P. Nihoyannopoulos, P. Kicovic., J. Ginsburg. // *Maturitas.* — 1991. — Vol. 13. — P. 235 — 242.
23. Кобрин В.И., Маноах М., Гольдберг Г. и др. // *Бюлл. Экспер. Биол. и Мед.* — 1995. — №5. — С. 386 — 387.