

Мультисистемная атрофия: клинические проявления, вопросы этиопатогенеза

Валикова Т.А., Пугаченко Н.В., Королёва Е.С.

Multisystem atrophy: clinical manifestations, pathogenesis questions

Valikova T.A., Pugachenko N.V., Korolyova Ye.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Валикова Т.А., Пугаченко Н.В., Королёва Е.С.

Рассмотрены вопросы этиопатогенеза и клинические особенности мультисистемной атрофии. Приведены диагностические критерии заболевания. Описаны признаки мультисистемной атрофии у пациентов, находившихся на лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Разобран клинический случай.

Ключевые слова: мультисистемная атрофия, стрионигральная дегенерация, оливопонтocerebellарная дегенерация.

The article examines the pathogenesis and clinical features of multisystem atrophy. We present clinical and diagnostic criteria of the disease. The clinical signs of multisystem atrophy patients treated at the Neurological clinic Siberian State Medical University (Tomsk). The clinical case was examined.

Key words: multisystem atrophy, striatonigral degeneration, olivopontocerebellary degeneration.

УДК 616.83/.85-007.23-07-02

В последнее время в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, клинические проявления нейродегенеративных заболеваний. Выявлена ведущая роль нарушений метаболизма и изменений конфигурации внутриклеточных белков с их последующим накоплением и агрегацией в определенных группах нейронов, что может запускать генетически запрограммированные механизмы гибели клеток [1, 3]. Многие нейродегенеративные заболевания раньше рассматривались в группе «паркинсонизм-плюс». Основу их клинической картины составляли синдром Паркинсона с низкой эффективностью специфической терапии, быстро нарастающие когнитивные нарушения и дополнительные синдромы, которые и определили в последующем отдельные нозологические формы (прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви, болезнь Пика и т.д.).

Название «мультисистемная атрофия» (МСА) ввели в 1969 г. Graham и Oppenheimer как «термин-зонт». Он включает в себя все состояния, которые характери-

зуются любыми сочетаниями паркинсонизма, прогрессирующей вегетативной недостаточности, мозжечковыми и пирамидными симптомами. МСА составляет 10—12% случаев синдрома Паркинсона. Частота заболеваемости составляет 3 случая на 100 тыс. населения, т.е. примерно в 20 раз реже, чем болезнь Паркинсона (БП) [3, 9, 11].

Мультисистемная атрофия отличается преимущественным поражением базальных ганглиев, ядер ствола головного мозга, мозжечковых систем, вегетативных нейронов ствола и спинного мозга [1]. Клинически она проявляется сочетанием паркинсонизма с вегетативной недостаточностью, мозжечковыми и пирамидными нарушениями. Заболевание чаще всего возникает в 50—60 лет и характеризуется относительно быстрым прогрессированием с летальным исходом в течение 5—7 лет. Почти у половины больных дофаминергические средства уменьшают основные проявления паркинсонизма, но их эффект при МСА в отличие от БП оказывается нестойким, чаще всего умеренным и не способен существенно повлиять на судьбу этих пациентов [1, 4].

Раньше случаи МСА описывались под названиями «стриатонигральная дегенерация», «синдром Шая—Дрейджера», «оливопонтocerebellарная атрофия». В настоящее время все они рассматриваются как клинические варианты одного заболевания, имеющие единую этиологию, патогенез и морфологию, но различающиеся преимущественной локализацией поражения [10].

В 1989 г. в олигодендрокитах больных с различными вариантами МСА были обнаружены аргирофильные глиальные цитоплазматические включения [4], и с этого времени стало окончательно ясно, что МСА представляет собой отдельную нозологическую форму. Несколько позже подобные включения были определены в ядрах глиальных клеток, цитоплазме и ядрах нейронов, а также в аксонах [8]. В основе включений лежит накопление α -синуклеина в олигодендрокитах [4]. Нейронные цитоплазматические включения при МСА позитивно окрашиваются на α -синуклеин [8]. Скопление этого белка выявляется в многочисленных дегенерирующих отростках в белом веществе, что свидетельствует о патологии аксонов при МСА. В норме α -синуклеин состоит из 140 аминокислот и присутствует в пресинаптических терминалях головного мозга человека, но при этом он хорошо растворим и не связан с какими-либо другими белками.

Накопление и агрегация α -синуклеина могут быть связаны с изменением внутриклеточного гомеостаза. Первичное накопление α -синуклеина при МСА происходит в глиальных клетках, а не в нейронах, где они в основном обнаруживаются в норме. Как показывают экспериментальные данные, олигодендрокиты, по-видимому, способны продуцировать α -синуклеин на раннем этапе своего развития, но в последующем эту функцию в значительной мере утрачивают [4]. В зрелых олигодендрокитах α -синуклеин образуется лишь в очень небольшом количестве. При МСА в олигодендрокитах происходит накопление и некоторых других нейронных белков, например тау-протеина. В норме они экспрессируются незрелыми олигодендрокитами [4]. Олигодендрокитарные включения выявляются в строго определенных структурах, которые главным образом относятся к надсегментарным двигательным системам (моторные зоны коры, пирамидная, экстрапирамидная и мозжечковая системы) и вегетативным структурам центральной нервной системы (ЦНС) [4].

Таким образом, особенность патоморфологической картины МСА состоит в том, что повреждение

глии превалирует над повреждением нейронов. При семейных формах оливопонтocerebellарной атрофии α -синуклеина нет. Это подтверждает положение о том, что спорадическая форма оливопонтocerebellарной атрофии в рамках МСА и семейная форма представляют собой разные болезни.

Многие нейродегенеративные заболевания имеют наследственный характер или связаны с наследственной предрасположенностью. До настоящего времени семейных случаев МСА не описано, однако это не исключает наличия некоего скрытого генетического дефекта, предопределяющего предрасположенность человека к развитию МСА [10]. Предполагают, что полиморфизм в гене α -синуклеина может влиять на риск развития МСА. Возможно, что генетические факторы предопределяют повышенную чувствительность ЦНС к внешним токсичным воздействиям. Р. Наппа и соавт. проанализировали сведения о 100 больных с МСА и отметили высокое число (11%) лиц, контактировавших с токсичными веществами, в том числе с органическими растворителями (п-гексан, бензен, метилизобутилкетон и др.), пестицидами, формальдегидом [3].

Доказано, что синдром паркинсонизма при МСА обусловлен нарушениями в стриатонигральной системе. В отличие от БП при МСА наряду с поражением черного вещества одновременно разрушаются дофаминовые рецепторы в скорлупе. Раньше и в большей степени страдают дофаминовые рецепторы, поэтому при МСА, как и при некоторых других заболеваниях (кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич), говорят о «постсинаптическом паркинсонизме» в отличие от «пресинаптического паркинсонизма» при БП. Поэтому из-за поражения дофаминовых рецепторов при МСА заместительная терапия дофаминергическими препаратами обычно малоэффективна [1, 7].

В настоящее время принято выделять две разновидности МСА в зависимости от преобладания в клинической картине мозжечкового или акинетикоригидного синдрома. Вариант болезни, при котором значительно преобладает мозжечковый синдром, обозначается как спорадическая форма оливопонтocerebellарной атрофии (ОПЦА). Наследственные формы ОПЦА к МСА не относятся. Те случаи, когда преобладают явления паркинсонизма, принято называть стриатонигральной дегенерацией (СНД). Как при ОПЦА,

так и при СНД обязательно присутствуют проявления прогрессирующей вегетативной недостаточности (ПВН). Ранее выделяли самостоятельную третью форму болезни, при которой на первый план выступала ПВН. Эта форма обозначалась как синдром Шая—Дрейджера. В современных классификациях этот синдром выделять не принято, так как явления ПВН имеют место практически во всех случаях заболевания. Паркинсонизм возникает у 90% больных МСА и в целом напоминает синдром, наблюдающийся при БП, но он отличается от него малой эффективностью от приема леводопы, быстрым прогрессированием заболевания, относительно ранним развитием постуральной неустойчивости. Кроме того, наблюдаются дополнительные симптомы: мозжечковые и вегетативные нарушения. При МСА паркинсонизм чаще дебютирует симметрично (не проходит типичную для БП стадию гемипаркинсонизма). У большинства больных отмечается тремор, но классический тремор покоя наблюдается только в 10% случаев. Часто выявляется иррегулярный постурально-кинетический тремор, возникающий вследствие наложения на дрожательный гиперкинез легких миоклонических подергиваний пальцев (миоклонический тремор) [1, 3, 4, 6, 7].

Заболевание развивается в возрасте 45—60 лет. Средняя продолжительность болезни 5—7 лет. Смерть обычно наступает вследствие осложнений ПВН: сердечно-сосудистой недостаточности, инфекционных осложнений вследствие нарушения функции мочеиспускания (восходящая инфекция) или возникновения пролежней. Реже причиной смерти бывает асфиксия или аспирационная пневмония с нарушением бульбарных функций. Течение заболевания может быть различным. Это связано с тем, что при МСА дегенерации подвергаются различные отделы ЦНС. В 60% случаев заболевание дебютирует нарушением двигательных функций, в 40% — признаками вегетативной недостаточности.

По данным литературы, первыми симптомами заболевания являются синдром паркинсонизма, который возникает в 60% случаев, на втором месте оказываются мозжечковые нарушения (30%); сочетание паркинсонизма с мозжечковыми знаками встречается гораздо реже (10%). Изолированный пирамидный синдром редко наблюдается в дебюте МСА и только в сочетании с ПВН. Паркинсонизм в развернутой стадии болезни присутствует у 90% больных. В редких случаях

паркинсонизм на начальных стадиях МСА иногда полностью имитирует клинику БП, что может вызывать затруднения в диагностике. При постановке диагноза решающими являются наличие симптомов, выходящих за рамки синдрома паркинсонизма (так называемых плюс-симптомов), и отсутствие устойчивого эффекта дофаминергических препаратов. Тем не менее у 30—50% пациентов на начальной стадии болезни отмечается положительный эффект от лечения этими препаратами. Как правило, эффект в течение нескольких месяцев утрачивается, но в небольшом числе случаев он может сохраняться годами. Паркинсонизм при МСА в части случаев сопровождается дистоническими феноменами уже с самого начала болезни. Это может быть тортиколлис, фокальная дистония в конечностях, орофациальная дискинезия. При назначении препаратов леводопы эти дистонические феномены обычно усиливаются, в то время как симптомы паркинсонизма не уменьшаются [5, 7].

В большинстве случаев мозжечковые расстройства развиваются параллельно с паркинсонизмом, но они часто скрываются за выраженной ригидностью и акинезией, что затрудняет их диагностику. Самым частым признаком считается атаксия ходьбы, проявляющаяся увеличением площади опоры (широкая постановка стоп). Постуральные нарушения дополнительно затрудняют ходьбу. У половины больных МСА имеется постуральный тремор в конечностях, усиливающийся при приближении к цели, что свидетельствует о его мозжечковом происхождении. В некоторых случаях в начале заболевания признаки поражения мозжечка достаточно четко выражены, а затем угасают по мере нарастания паркинсонизма. Речь у пациентов с МСА часто имеет скандированный и смазанный характер. Кроме того, к этому присоединяются монотонность, замедленность и приглушенность голоса. Расстройства речи при МСА называют дизартрофонией [1, 5, 6].

На развернутых стадиях МСА у 60% больных обнаруживаются симптомы поражения пирамидной системы: оживление глубоких рефлексов и патологические стопные знаки. Практически никогда не наблюдается типичной спастичности и параличей (хотя ригидность и гипокинезия могут затруднять оценку силы).

Поражение передних рогов спинного мозга встречается редко, но это может вызывать слабость меж-

реберных мышц и диафрагмы, что приводит к разви-

При МСА в патологический процесс вовлекаются черепные нервы с развитием бульбарного синдрома. Особенно характерен паралич абдукторов голосовых связок, который встречается у больных МСА, по разным данным, в 30—80% случаев. Он выступает одним из патогномичных признаков МСА и опасным осложнением, так как способен стать причиной внезапной смерти во сне из-за асфиксии. Первым признаком этого осложнения является возникающий во время сна громкий инспираторный стрidor. Впоследствии присоединяется удушье во сне. С прогрессированием болезни стрidor и одышка становятся постоянными и присутствуют как во время сна, так и в период бодрствования. Для своевременной диагностики этого расстройства необходима ларингоскопия.

В 1960 г. Shy и Drager описали клинический синдром, при котором паркинсонизм сочетался с ортостатической гипотензией. В последующем этот синдром стал называться их именем и составил клиническое ядро прогрессирующей вегетативной недостаточности. Признаки ПВН (ортостатическая гипотензия, импотенция, нарушение мочеиспускания и потоотделения) считаются ведущими проявлениями МСА, часто возникают раньше, чем двигательные расстройства. Установлено, что в 75% случаев симптомы ПВН возникают в среднем на 4 года раньше двигательных нарушений [1, 6]. На развернутой стадии болезни клинические признаки ПВН присутствуют практически всегда и нередко становятся основной причиной инвалидизации и смерти пациентов. Наиболее частое проявление ПВН — нарушение функции тазовых органов: недержание или задержка мочи, недержание кала, импотенция. Ортостатическая гипотензия приводит к развитию обмороков у 20% больных, в остальных случаях наблюдаются липотимические состояния. ПВН при МСА также может проявляться ангидрозом, синдромами Горнера, Рейно [1, 6]. Диагностическое значение имеют изменения ЭМГ-сфинктеров. Деменция не характерна при МСА [1, 4, 5].

В неврологической практике для постановки диагноза МСА используют клинические критерии заболевания, которые позволяют установить лишь возможный или вероятный диагноз [1, 7]. Достоверная диагностика МСА требует патоморфологической верификации.

Возможные диагнозы могут быть представлены следующими формулировками: «стрионигральная

тию дыхательной недостаточности.

дегенерация». Возможный диагноз: «спорадический случай с началом во взрослом возрасте леводопарезистентного паркинсонизма» (возможен хороший, но кратковременный и неустойчивый эффект леводопы; в этом случае необходимо наличие других симптомов, подтверждающих множественность процесса). Вероятный диагноз: «спорадический случай с началом во взрослом возрасте леводопарезистентного паркинсонизма плюс выраженная вегетативная недостаточность, или мозжечковые либо пирамидные симптомы, или изменения ЭМГ-сфинктеров. Оливопонтоцеребеллярная дегенерация». Возможный диагноз: «спорадический случай с началом во взрослом возрасте мозжечкового синдрома в сочетании с паркинсонизмом» (без деменции, генерализованной арефлексии, надъядерного паралича взора вниз и иных очевидных причин). Вероятный диагноз: «спорадический случай с началом во взрослом возрасте мозжечкового синдрома (с паркинсонизмом или пирамидным синдромом либо без него) плюс выраженная вегетативная недостаточность (ортостатические обмороки, недержание или задержка мочи, не обусловленные другими причинами) или изменения сфинктеров».

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга иногда выявляет атрофию головного мозга и особенно мозжечка (особое значение придается атрофии средней ножки мозжечка). В ряде случаев регистрируется область гиперинтенсивности МРТ-сигнала в виде узкой щели по наружному краю скорлупы в T2-режиме. Эти изменения связаны с избыточным отложением железа и глиозом в этой области [1, 7].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими формами паркинсонизма-плюс: болезнь Паркинсона (которая может сопровождаться умеренными вегетативными расстройствами), дисциркуляторной энцефалопатией, спиноцеребеллярными дегенерациями.

Заболевание на сегодняшний день неизлечимо [1, 5, 7]. Препараты леводопы бывают эффективны на начальных стадиях у 30% больных, однако их эффект сохраняется обычно недолго (1—2 года). Кроме того, эти средства нередко усугубляют проявления ортостатической гипотензии и дистонические симптомы. Решение о резистентности к препаратам леводопы может быть окончательно принято только при отсутствии терапевтического эффекта при назначении суточной

дозы 600—750 мг в течение 3 мес от начала терапии [1, 5]. Другие средства, применяемые при БП, также неэффективны. Симптоматическое лечение ортостатической гипотензии проводится путем использования эластичных чулков, добавления в пищу дополнительного количества соли, придания возвышенного положения головному отделу кровати.

Под наблюдением в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) находились на обследовании и лечении 5 пациентов с диагнозом МСА (3 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 50 до 67 лет. Длительность заболевания к моменту поступления в клинику была от 2 до 5 лет. У 3 пациентов была диагностирована стрионигральная дегенерация, у 2 больных — оливопонтocerebellарная дегенерация. Первыми симптомами при стрионигральной форме МСА были нарушение при ходьбе из-за скованности в ногах, снижение артериального давления. Постепенно присоединялись неуверенность, покачивание при ходьбе, частые падения. Затем появлялись скованность и неловкость в руках, дрожание в них. Отмечались нарушения дыхания, речи, ночной храп. Через 3—4 года больные с трудом передвигались из-за выраженной скованности. У пациентов регистрировалась артериальная гипотензия. У одного больного диагностировались ортостатические обмороки, импотенция. Лечение проводилось пронораном, накомом, сосудистыми препаратами. Больные были выписаны с улучшением.

У 2 пациентов диагностирована МСА, форма: оливопонтocerebellарная дегенерация. Заболевание начиналось с дрожания в руках, усиливающегося при целенаправленном движении, нарушения почерка, неуверенности при ходьбе. Постепенно симптомы нарастали, присоединялись нарушения речи, скованность движений, колебания артериального давления в сторону понижения, поперхивание при еде. В неврологическом статусе отмечались симптомы поражения мозжечка в виде атаксии, интенционного дрожания, дизартрии в сочетании с акинетико-ригидным синдромом. ПВН проявлялась артериальной гипотензией, липотимическими состояниями по утрам, гипогидрозом, недержанием мочи. Лечение проводилось сосудисто-метаболическими препаратами. Существенного изменения состояния при выписке не наблюдалось. Всем больным было проведено стандартное обследование, которое не установило существенных измене-

ний. На МРТ головного мозга обнаружены признаки наружной и внутренней гидроцефалии, атрофия коры головного мозга и мозжечка.

В качестве примера ниже приведена выписка из истории болезни пациента С. 1949 г.р. (58 лет), который находился в неврологической клинике в 2008 г. Диагноз при поступлении: «болезнь Паркинсона». Пациент предъявлял жалобы на нарушение походки, неустойчивость, общую скованность, дрожание в руках, нарушение речи, колебание артериального давления, головокружение при вставании с постели, нарушение мочеиспускания по типу недержания. Из анамнеза было выяснено, что болен с 2004 г., когда стал неуверенно ходить, появилась общая скованность, дрожание в руках, стал падать. В 2006 г. лечился стационарно с диагнозом «болезнь Паркинсона с выраженной постуральной неустойчивостью». Было проведено лечение ПК-Мерц, пронораном, кавинтоном. Улучшения отсутствовали. Нарушение походки, скованность постепенно нарастали. Присоединились признаки нарушения речи, поперхивание при еде, колебание артериального давления, недержание мочи.

В 2008 г. был госпитализирован в клинику. Неврологический статус: глазные щели равные, несколько ограничен взор вверх, нарушена конвергенция, нистагм не выявлен. Отмечается гипомимия, язык по средней линии, голос звучный, дизартрия, мягкое небо фонировано, рефлекс с мягкого неба живой, поперхивается водой. Установлены хоботковый, ладонно-подбородочный рефлекс. Походка с широко расставленными ногами, покачивание. Отмечается гипокинезия, в позе Ромберга пациент неустойчив. Объем движений в конечностях полный, сила 5 баллов, тонус повышен по пластическому типу. Рефлексы средней живости, равные. Патологических знаков нет. Отмечается статическое дрожание в руках, при выполнении пальценосовой пробы наблюдается интенционный тремор. Чувствительность не нарушена. Носит памперсы. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Кожные покровы бледные, дермографизм красный стойкий. Кожа конечностей сухая, шелушится. Данные лабораторных исследований (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови) без изменения. На глазном дне у больного выявляется гипертензивная ангиопатия сетчатки, на электрокардиограмме — признаки нагрузки на левый желудочек.

МРТ головного мозга (рис. 1, 2): имеет место расширение борозд конвексимальной поверхности полушарий. Расширены субарахноидальные пространства. Отмечается атрофия коры головного мозга, мозжечка. Усилен сигнал в мостомозжечковых углах за счет увеличения ликвора. Срединные структуры не изменены. Боковые желудочки симметричны, расширены. Контурные желудочков четкие, не деформированы. Заключение: внутренняя гидроцефалия. Атрофия коры головного мозга и мозжечка.

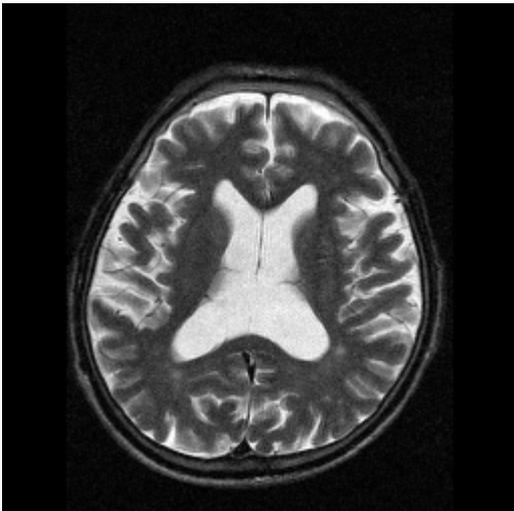


Рис. 1. МРТ головного мозга больного С., 58 лет. Расширение борозд конвексимальной поверхности, расширены субарахноидальные пространства. Атрофия коры головного мозга и мозжечка

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования (сочетание симптомов Паркинсона с мозжечковыми нарушениями и

симптомами вегетативной недостаточности), МРТ головного мозга (атрофия коры головного мозга и мозжечка), отсутствия эффекта от накома пациенту был выставлен диагноз «мультисистемная атрофия, стрионигральная форма с выраженной мозжечковой и вегетативной недостаточностью». Пациенту проводилась сосудисто-метаболическая терапия, ПК-Мерц 1 000 мл внутривенно, миропекс, наком (250 мг/с). При выписке зафиксировано улучшение общего состояния пациента. Динамики неврологических симптомов не отмечено.

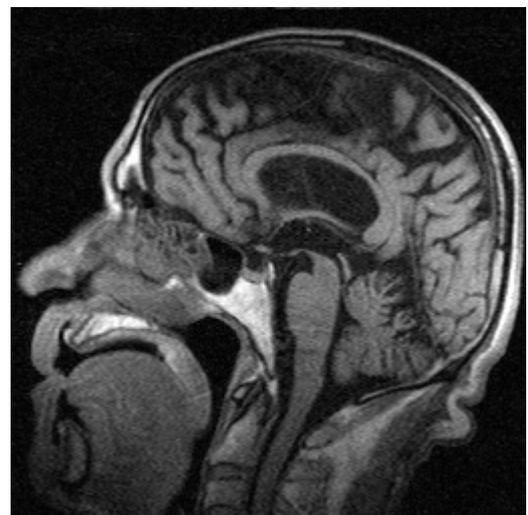


Рис. 2. МРТ головного мозга больного С., 58 лет. Атрофия коры головного мозга и мозжечка

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующий вывод: если у

Валикова Т.А., Пугаченко Н.В., Королёва Е.С.

больных с синдромом Паркинсона наблюдаются мозжечковые и вегетативные нарушения, а также отсутствует эффект или зарегистрировано кратковременное улучшение от лечения препаратами леводопы, следует предположить, что у пациента имеет место МСА.

Литература

1. Ёлкин М.Н. Множественная системная атрофия // Невролог. журн. 1997. № 6. С. 46—51.
2. *Избранные лекции по неврологии* / под ред. В.Л. Голубева. М., 2006. 621 с.
3. Левин О.С. Прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стала—Ричардсона—Ольшевского) // *Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению* / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 176—195.
4. Левин О.С., Амосов Н.А. Современные представления о механизмах нейродегенерации при прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии // Невролог. журн. 2003. № 4. С. 50—57.
5. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Невролог. журн. 2005. № 5. С. 41—49.
6. Левин О.С., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: 2006. 256 с.
7. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. *Болезни нервной системы: в 2 т.* М., 2005. 1256 с.
8. Castejani R. Multiple system atrophy: clues from inclusions // *Am. J. Pathol.* 1998. V. 153 (7). P. 671—676.
9. Dickson D. W., Lin W., Liu W. K. et al. Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy // *Brain. Pathol.* 1999. V. 9. P. 721—732.
10. Quinn N. Multiple system atrophy // Marsden C.D., Fahn S. (Eds) *Movement Disorders 3*. Cambridge: Butterworth Heinemann, 1994. P. 262—282. (33)
11. Wenning G.K., Tison F., Ben Shlomo Y. et al. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases // *Mov. Disord.* 1997. V. 12 (43). P. 133—147.

Поступила в редакцию 06.04.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

Сведения об авторах

Т.А. Валикова — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Н.В. Пугаченко — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Е.С. Королёва — ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Валикова Т.А., тел./факс (3822) 53-20-50, e-mail: t.valikova@mail.ru; nerv@ssmu.tomsk.ru