

Гормональная контрацепция у девочек-подростков с избыточной массой тела

И. В. Кузнецова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: оценка эффективности и безопасности применения КОК у девочек-подростков с избыточной массой тела и ожирением. **Основные положения.** КОК являются наиболее приемлемым средством предохранения от беременности у девочек-подростков и молодых женщин, приносящим также пользу для здоровья и качества жизни. Но существуют группы женщин с особыми медицинскими потребностями, у которых вопросы выбора гормональных препаратов с позиций безопасности и дополнительных преимуществ должны рассматриваться с особой тщательностью. Среди них — женщины с избыточной массой тела. Предрасположенность к неконтролируемой прибавке массы тела, обусловленная свойственной для пубертата физиологической инсулинорезистентностью, побуждает использовать препараты с оптимальным метаболическим профилем у девушек, уже имеющих избыточный вес. Среди таких препаратов можно назвать те, которые содержат комбинации дроспиренона и микродозы этинилэстрадиола.

Заключение. Обзор современных исследований позволяет сделать вывод, что микродозированные КОК с дроспиреноном являются эффективным и безопасным средством предохранения от беременности у сексуально активных девочек-подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: дроспиренон, КОК (комбинированные оральные контрацептивы), избыточная масса тела, ожирение, девочки-подростки.

Hormonal Contraception in Overweight Teenage Girls

I. V. Kuznetsova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To assess the efficacy and safety of combined oral contraceptives (COC) in overweight and obese teenage girls.

Key Points: COC are the most suitable birth-control method for teenage girls and young women. These pills also improve the health and quality of life of these teens and young women. However, certain groups of women have specific medical needs. In these groups, hormonal contraceptives should be chosen with extreme care, keeping in mind safety issues and the additional benefits of these agents. One such group includes overweight women. In puberty, girls have physiological insulin resistance, which acts as a predisposing factor for uncontrolled weight gain. Therefore, for girls who are already overweight, the choice should be made in favor of agents with an optimal metabolic profile. These may be agents that combine drospirenone and microdoses of ethinylestradiol.

Conclusion: A review of the latest studies showed that microdosed COC containing drospirenone are an effective and safe birth-control method for sexually active overweight and obese teenage girls.

Keywords: drospirenone, combined oral contraceptives (COC), overweight, obesity, teenage girls.

Одни из высокоэффективных средств предохранения от нежеланной беременности — КОК — обладают множеством позитивных терапевтических и профилактических свойств, в числе которых контроль менструального цикла, снижение менструальной кровопотери, устранение дисменореи, лечение андрогензависимых дерматитов, проявлений предменструального синдрома и др. Но каждому методу предохранения от беременности присущи свои недостатки, и главным недостатком КОК признано небольшое, но статистически значимое повышение риска тромботических осложнений. Ожирение также является фактором риска артериального и венозного тромбоза. В связи с тем, что при накоплении дополнительных факторов риска применение КОК становится опасным, в качестве контрацептивного средства при ожирении рекомендуют чисто прогестагенные препараты, внутриматочные средства или барьерные методы [3]. Однако возраст играет существенную роль в реализации рисков контрацепции, как и в отношении других аспектов ее применения, в том числе приемлемости и эффективности. Насколько значимо наличие избыточной массы тела при выборе метода контрацепции у девочек-подростков?

Цель обзора: оценка эффективности и безопасности применения КОК у девочек-подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Значение ожирения как причины ухудшения общего и репродуктивного здоровья и рост актуальности проблемы ожирения ввиду его стремительного распространения никем не оспариваются [10]. Нарушения питания в экономически развитых странах превратились за последние десятилетия в серьезную медицинскую и социальную проблему [8]. Если в 2005 г., по данным ВОЗ, более 1,6 млрд человек на планете имели избыточную массу тела, а 400 млн — ожирение [18], то уже в 2015 г. прогнозируется увеличение числа лиц с избыточным весом до 2,3 млрд, а с ожирением — до 700 млн [40]. В США за 18 лет распространенность ожирения среди всего населения, независимо от пола, возраста и этнической группы, выросла вдвое [19, 30]. В России не менее 30% взрослого населения имеют избыточную массу тела и 25% — ожирение. Эпидемия ожирения не пощадила и детей, лидером здесь являются США, где распространенность заболевания в возрастной группе от 2 до 19 лет достигает 32% [32].

Избыточный вес связан с эндокринными аномалиями и метаболическими расстройствами, которые сопровождаются многочисленными осложнениями не только у взрослых, но и у детей, повышая риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения во взрослом возрасте, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии [15]. В жировой ткани вырабатываются биологически активные вещества, оказывающие существенное влияние на многие функции организма,

Кузнецова Ирина Всеволодовна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра женского здоровья ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

и их избыток негативно отражается на состоянии здоровья в целом и на функционировании репродуктивной системы в частности.

Ключевым звеном в развитии нарушений, связанных с ожирением, в как минимум девяти органных системах считается инсулинорезистентность. При ожирении происходит накопление липидов в скелетных мышцах, а метаболиты свободных жирных кислот (ацил-КоА, диглицериды, керамиды) увеличивают внутриклеточную концентрацию протеинкиназы C, блокирующей фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора на ранних этапах передачи сигнала, что снижает чувствительность тканей к инсулину. Жир, накапливающийся в мышцах и внутренних органах, обладает высокой метаболической активностью, поэтому именно висцеральное ожирение сопряжено с риском появления различных расстройств, ассоциированных с патологической инсулинорезистентностью [4].

На развитие и функции жировой ткани большое влияние оказывают гормоны, например женские половые стероиды, в частности 17β -эстрадиол. Они увеличивают отложение жира и ускоряют пролиферацию адипоцитов в подкожной клетчатке на бедрах и ягодицах. С другой стороны, накопление висцерального жира тесно связано с ростом подкожной клетчатки в верхних отделах живота и андрогенизацией телосложения, что предполагает существование зависимости ожирения от относительного избытка мужских половых гормонов у женщин. Однако учитывая, что прямой связи между уровнем андрогенов и ожирением у женщин, как и между концентрацией биологически активного тестостерона и показателем окружности талии, обнаружено не было, более вероятно, что гиперандрогения развивается в результате ожирения по мужскому типу, а не является его причиной.

Развитие гиперандрогении при ожирении обусловлено инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, стимулирующей синтез андрогенов и повышающей чувствительность яичников к лютеинизирующему гормону (ЛГ). Избыток яичниковых андрогенов тормозит рост доминантного фолликула, препятствует пиковым выбросам эстрадиола, ЛГ и овуляции, что приводит к гипопрогестеронемии и относительной недостаточности эстрогенов. Дефицит эстрогенов быстро компенсируется жировой тканью благодаря высокой экспрессии ароматаз, конвертирующих андростендион в эстрон (в большей степени) и тестостерон в эстрадиол (в меньшей степени) с интенсивностью, прямо пропорциональной массе тела. В жировой ткани эстрогены конвертируются друг в друга: около 5% эстрона превращаются в эстрадиол и около 15% эстрадиола — в эстрон, причем в жировой клетчатке большого сальника синтез эстрадиола из эстрона происходит интенсивнее, чем в подкожной клетчатке. Дегидроэпиандростерон и его сульфат неконкурентно ингибируют этот процесс, следовательно, надпочечниковые андрогены воздействуют на метаболизм эстрогенов. Таким образом, на уровень половых гормонов при избытке массы тела оказывает влияние множество факторов, в числе которых и характер распределения жира.

У здоровых женщин доля свободного эстрадиола составляет 2–3%, а свободного тестостерона — 1,5–2%, т. е. основная часть половых стероидов циркулирует в связанном состоянии, преимущественно с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Концентрация пептидных и стероидных гормонов, в свою очередь, влияет на синтез ГСПГ, например, глюкокортикоиды способствуют снижению, а тиреоидные гормоны — повышению его уровня у здоровых людей. Прием

эстрогенов (особенно внутрь и прежде всего этинилэстрадиола) приводит к усилению синтеза ГСПГ в печени.

Существуют гендерные особенности продукции ГСПГ. В детстве его концентрация одинакова у мальчиков и девочек, а в период полового созревания она заметно снижается у мальчиков и в незначительной степени уменьшается у девочек. Это различие, по-видимому, связано с повышением уровня инсулина в подростковом возрасте одновременно с усилением синтеза андрогенов, которые способствуют снижению концентрации ГСПГ у мужчин, но не у женщин. Инсулин влияет на синтез ГСПГ у лиц обоих полов. Доля свободного тестостерона у женщин детородного возраста независимо от массы тела прямо пропорциональна уровню инсулина натощак и после стандартной нагрузки в рамках глюкозотолерантного теста.

При избыточной массе тела и ожирении, особенно висцерального типа, нормальный баланс гормонов может нарушиться. У подростков с ожирением раньше наступает менархе и повышается риск ановуляторных расстройств. Повышенные концентрации инсулина и инсулиноподобных факторов роста, влияя на стероидогенез в яичниках, могут нарушать половое созревание и становление пика ЛГ. У девочек-подростков с гиперандрогенией наблюдается прямая взаимосвязь уровня инсулина, размеров яичников и скорости синтеза андрогенов, а в детородном возрасте подростковая гиперандрогения часто приводит к гиперинсулинемии, выраженность которой прямо пропорциональна уровню свободных андрогенов. Сочетание гиперандрогении и ожирения у женщин становится фактором риска ухудшения здоровья в целом, отягочающая прогноз по развитию СД и сердечно-сосудистых заболеваний [38].

Поскольку половые гормоны и их синтетические аналоги влияют на метаболизм, могут повышать инсулинорезистентность и усугублять дислипидемию [26], неоднократно обсуждался вопрос о безопасности назначения КОК женщинам с ожирением. По некоторым данным, использование КОК здоровыми женщинами приводило к снижению чувствительности к инсулину, дисфункции β -клеток поджелудочной железы и нарушению толерантности к глюкозе, особенно при наличии в составе КОК прогестина с остаточной андрогенной активностью [9, 33]. Но Кохрановский метаанализ результатов 31 рандомизированного контролируемого исследования не подтвердил значительных отличий в метаболизме глюкозы при использовании разных типов комбинированных контрацептивов у женщин без СД [26], а долговременные исследования в общей популяции не выявили повышения частоты СД в результате приема гормональных контрацептивов женщинами как в отсутствие, так и при наличии факторов риска СД [35]. В то же время при оценке действия различных типов гормональных контрацептивов на чувствительность тканей к инсулину у больных с синдромом поликистозных яичников были получены результаты, на основании которых можно предположить, что при ожирении использование гормональных контрацептивов оказывает негативное влияние на толерантность к глюкозе [14].

Дислипидемия может значительно ограничить область применения КОК [7], так как введение этинилэстрадиола связано с ростом уровня триглицеридов в сыворотке крови [39], а прогестины с остаточной андрогенной активностью негативно влияют на жировой обмен [23], повышая уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижая уровни ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Баланс эстрогенной/андрогенной активности КОК

прямо отражается на жировом обмене. Применение комбинации этинилэстрадиола с левоноргестрелом сопровождается уменьшением содержания ХС ЛПВП и увеличением концентрации ХС ЛПНП, а с дезогестрелом — повышением уровня ХС ЛПВП, триглицеридов и снижением концентрации ХС ЛПНП у женщин с нормальным исходным содержанием липидов в сыворотке крови [6]. По сравнению с комбинацией дезогестрела и этинилэстрадиола сочетание хлормадинона ацетата с этинилэстрадиолом демонстрирует лучшее влияние на уровни ХС ЛПВП, аполипопротеина А1, ХС ЛПНП и на соотношение ХС ЛПНП и ХС ЛПВП: более выражено снижает коэффициент атерогенности благодаря повышению содержания ХС ЛПВП и уменьшению — ХС ЛПНП [39]. В целом способность КОК повышать уровень ХС ЛПВП преобладает над их негативным влиянием на концентрации триглицеридов и ХС ЛПНП [11].

Данные об эффектах гормональных контрацептивов в отношении массы тела обобщены в недавней редакции Кохрановского систематического обзора [16], куда вошли 49 рандомизированных контролируемых исследований. Ни в одном из четырех плацебо-контролируемых исследований в этом метаанализе не выявлено разницы во влиянии на вес КОК и плацебо. У большинства пациенток с синдромом поликистозных яичников, вне зависимости от исходной массы тела, действие современных КОК на вес является положительным или нейтральным [24]. С другой стороны, ожирение не оказывает существенного воздействия на контрацептивную эффективность гормонов, что подтверждено в исследовании [21].

Таким образом, длительное использование КОК в целом не имеет значительного влияния на углеводный и жировой обмен у женщин без ожирения даже при наличии у них эндокринопатии [11]. Для оценки риска длительного использования КОК у женщин с метаболическими расстройствами и ожирением необходимо дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований [24]. European Society of Endocrinology рекомендует избегать использования КОК, содержащих производные 19-норстероидов, при наличии гиперандрогении и ожирения из-за возможных негативных метаболических эффектов [11]. Предполагается, что контрацептивы, содержащие дроспиренон (ДРСП), могут стать препаратами первого выбора у женщин с избыточной массой тела [24].

Для девочек-подростков с избыточной массой тела и ожирением наилучшим вариантом являются микродозированные КОК с дроспиреноном (ДРСП-КОК). Это производное спиролактона, сходное по структуре со спиронолактоном, имеет фармакологический профиль, близкий к профилю натурального прогестерона с его антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью, но активность ДРСП-КОК является более выраженной [25, 31]. Благодаря антиминералокортикоидному действию ДРСП препятствует вызванной этинилэстрадиолом стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задействованной в накоплении висцерального жира.

Поскольку ожирение у женщин ассоциировано с гиперандрогенией, антиандрогенная активность ДРСП, обусловленная конкурентным ингибированием рецепторов андрогенов в зависимых тканях, связыванием 5 α -редуктазы, уменьшением конверсии тестостерона в активный метаболит дигидротестостерон и отсутствием вытеснения тестостерона из связи с ГСПГ [34], также оказывается полезной. Лечебное действие ДРСП-КОК на клинические симптомы гиперандрогении, в частности на угревую сыпь, доказано в рандомизированных

плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях [2, 25, 36] и превосходит таковое у КОК с норгестиматом или у комбинации номегестрела ацетата с 17 β -эстрадиолом [5].

ДРСП входит в состав микродозированных КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и наиболее подходящих для девочек-подростков. В числе этих препаратов — Димиа®, предназначенная для орального однократного ежедневного приема в течение 24 дней (активные таблетки) с последующим четырехдневным безгормональным интервалом (таблетки плацебо), — режим «24 + 4». При увеличении продолжительности циклового приема КОК и сокращении безгормонального интервала, в сравнении со стандартным режимом приема КОК, эффективнее подавляется овуляторная активность и повышается надежность контрацепции [13], причем как в подростковой популяции, так и при сравнении девочек-подростков и взрослых женщин [12].

Клинически значимых изменений массы тела во время приема ДРСП-КОК в режиме «24 + 4» (Димиа®) у женщин с исходно нормальным весом не наблюдается, но в некоторых исследованиях отмечена небольшая редукция массы тела в течение года (от $-0,22 \pm 1,74$ до $-0,41 \pm 2,40$ кг) при сохранении биохимических маркеров жирового обмена в пределах нормальных значений. Двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования эффективности и безопасности ДРСП-КОК показали, что этот вид гормональной контрацепции способствует снижению массы тела [6, 17, 22] в течение 6–12 месяцев с последующей ее стабилизацией (возвращения к исходным значениям не происходит).

Обновленный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по проблеме влияния КОК на массу тела подытожил накопленные к настоящему времени наблюдения и подтвердил преимущества препаратов, содержащих ДРСП, перед КОК, в состав которых входят другие прогестины [16]. Таким образом, КОК с ДРСП целесообразно рекомендовать с целью контрацепции женщинам, имеющим избыточный вес, в отсутствие противопоказаний к назначению комбинированной гормональной контрацепции. Сопоставимые результаты характеризуют все комбинации этинилэстрадиола и дроспиренона: данные по стабильности массы тела, полученные при изучении оригинальных ДРСП-КОК, в равной степени свойственны препаратам Мидиана® и Димиа®.

Действие ДРСП-КОК на массу тела нельзя рассматривать в качестве лечебного эффекта, предполагая возможность коррекции массы тела и метаболизма с помощью этого вида контрацепции. Наличие избыточного веса или ожирения у подростков необходимо корректировать модификацией образа жизни. При сочетании ожирения и пубертатной гиперандрогении положительное действие на метаболизм оказывают инсулиносенситайзеры, а влияние ДРСП-КОК на углеводный и жировой обмен у девушек с ожирением и олигоменореей уступает действию метформина [1]. Известно, что назначение инсулиносенситайзеров и редукция массы тела приводят к снижению андрогенного биосинтеза, но обратное не происходит: снижение уровня андрогенов, если оно достигается не с помощью коррекции метаболизма, не улучшает чувствительности тканей к инсулину и не влияет на массу тела. Это в очередной раз подтверждает отсутствие значительного влияния андрогенов на жировой и углеводный обмен у женщин.

Однако антиандрогенная активность ДРСП-КОК неожиданно продемонстрировала еще один механизм, способствующий редукции массы тела, — коррекцию нарушенного пищевого поведения.

Потребность в пище относится к гомеостатическим, витальным потребностям человека, что привносит в пищевую мотивацию черты наследственно детерминированного инстинктивного поведения, хотя в то же время она сопряжена с психологическими проблемами мотивированного поведения в целом и с социальными факторами. Ожирение в подавляющем большинстве случаев связано с нарушениями пищевого поведения, которые носят разнообразный характер, часто включают в себя варианты эмоциональных и экстернальных расстройств и сопровождаются другими психопатологическими особенностями. У женщин с гиперандрогенией наблюдается повышенная частота нарушений пищевого поведения, причем нередко гиперандрогения ассоциирована с ограничительным расстройством в виде нервной булимии [29]. Предполагается, что нарушения эндокринного баланса, связанные с избытком андрогенов, становятся непосредственной причиной этого психического расстройства. Данная гипотеза поддерживается сведениями о положительном влиянии антагониста рецепторов андрогенов флутамида на течение нервной булимии, выражающемся в редукции патологических симптомов [37].

Реализация механизмов влияния антиандрогенов на центры пищевого поведения предположительно опосредуется эндогенным холецистокинином и грелином — пептидами, определяющими «диалог» ЖКТ и центра регуляции пищевой активности у животных и людей. Холецистокинин секретируется кишечником в ответ на прием пищи и подавляет аппетит и пищевую активность. Грелин выделяется слизистой оболочкой желудка при голодании и стимулирует аппетит. Установлено, что при булимии концентрация холецистокинина снижается, а грелина — повышается [27]. Известно также, что уровни холецистокинина и грелина реагируют на гормональные изменения. Андрогены стимулируют аппетит, и у женщин с синдромом поликистозных яичников обнаруживается редукция постпрандиальной секреции холецистокинина, ассоциированная с повышенным уровнем тестостерона [20].

Прием экзогенных стероидов также может повлиять на уровни пептидов ЖКТ. Секреция грелина на фоне использования КОК не меняется [28], но секреция холецистокинина реагирует на прием ДРСП-КОК, причем в зависимости от исходных характеристик пищевого поведения реакции

кардинально различаются. В ответ на прием КОК у пациенток с булимией уровень холецистокинина повышается, а у здоровых женщин происходит редукция секреции пептида [28]. Вероятно, повышение аппетита и изменение пищевых привычек, отмечаемое некоторыми женщинами на фоне применения КОК, связано именно со снижением уровня холецистокинина. Подобная реакция на КОК может привести к прибавке массы тела, но при использовании ДРСП-КОК эта тенденция нивелируется антиминералокортикоидным эффектом препарата, который, если не является основой уменьшения массы тела, то, бесспорно, позволяет избежать такого побочного действия КОК, как прибавка в весе.

Женщины с нарушенным пищевым поведением иначе реагируют на прием ДРСП-КОК, и рост секреции холецистокинина у них может объяснить снижение веса в случае его исходного избытка (потребление пищи уменьшается) [28]. Ответственность за этот эффект можно разделить между антиандрогенным и антиминералокортикоидным свойствами ДРСП. Гиперандрогения рассматривается как один из факторов нарушения пищевого поведения у женщин, следовательно, антиандрогенный потенциал прогестина может оказывать лечебное действие на таких пациенток. Антиминералокортикоидный эффект ДРСП в отношении пищевого поведения изучен в меньшей степени, но, вероятно, и он вносит свой вклад в его контроль.

Эффекты КОК, содержащих ДРСП, которые реализуются на уровне ЦНС, могут оказаться особенно полезными в регуляции менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела, так как известно, что эта возрастная категория отличается частым формированием нейроэндокринной дисфункции с вовлечением вегетативной нервной системы, обусловленным незрелостью гипоталамических структур и высокой вегетативной лабильностью. Коррекция психоэмоционального и нейровегетативного статуса, возможно, снизит кардиометаболический риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение микродозированного КОК с дроспиреноном Димиа® в режиме «24 + 4» у девочек-подростков с избыточной массой тела является обоснованным не только для контрацепции, но и с целью улучшения и сохранения общего и репродуктивного здоровья.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Андреева В. О., Шабанова Л. Ю., Московкина А. В., Машталова А. А. и др. Сравнительная оценка эффективности применения метформина и комбинированных оральных контрацептивов в лечении девушек-подростков с ожирением и олигоменореей // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2009. С. 250–251.
2. Савельева И. С. Контрацепция у подростков: лечебные аспекты // Гинекология. 2004. № 2 (6). С. 185–188.
3. Хамошина М. Б., Межевятинова Е. А., Руднева О. Д., Иванова Е. В. и др. Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения // Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11. № 3. С. 41–47.
4. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004. 168 с.
5. Arowajolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M., Grimes D. A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. N 7. CD004425.

6. Bertolini S., Elicio N., Cordera R., Gapitiano G. L. et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1987. Vol. 66. N 4. P. 327–332.
7. Bhattacharya S. M. Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2008. Vol. 34. N 1. P. 62–66.
8. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview // Epidemiol. Rev. 2007. Vol. 29. N 1. P. 1–5.
9. Cagnacci A., Ferrari S., Tirelli A., Zanin R. et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial // Contraception. 2009. Vol. 79. N 2. P. 111–116.
10. Christakis N. A., Fowler J. H. The spread of obesity in a large social network over 32 years // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. N 4. P. 370–379.
11. Conway G. S., Dewailly D., Diamanti-Kandaraki E., Escobar-Morreale H. F. et al. The polycystic ovary syndrome: an endocrinological perspective from the European Society of Endocrinology // Eur. J. Endocrinol. 2014. Vol. 171. N 4. P. 1–29. ■

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.