

**Государственная образовательная организация  
высшего профессионального образования  
« Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького»**

**Нейропатический и дисфункциональный  
компоненты боли  
при ревматических заболеваниях и  
некоторые вопросы лечения**

**Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А. И. Дядыка В.Б.Гнилицкая**

**Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И.Дядыка А.Л.Христуленко**

**Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка Н.В.Мальцева**

**«Современные аспекты ревматологических заболеваний»  
Донецк, 25 февраля 2022г.**

# Эпидемиология ревматической боли

- Ревматическая боль является одним из наиболее распространенных синдромов в структуре хронических болевых синдромов в мире и наблюдается практически у всех людей в различные периоды их жизни.
- По литературным данным, от 20 до 50% людей страдают от хронического болевого синдрома, связанного с поражением опорно-двигательного аппарата
- Исследование, включавшее 46394 респондентов из Европы и Израиля показало, что 60% опрошенных страдают хронической болью продолжительностью от 2 до 15 лет, 21% - более 20 лет; из них 40% страдают от боли в суставах, среди которых 42% занимает ревматоидный артрит (РА) совместно с остеоартрозом (ОА) (Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al., 2006).
- По данным различных авторов, частота поражений нервной системы при РЗ колеблется от 40% до 70% и выше

Шилкина Н.П. Диагностика и лечение поражений нервной системы при ревматических заболеваниях / Лечащий врач. – 2009. - № 4Н.

Breivik, B. Collett, V. Ventafridda [et al.] Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment/ Eur J Pain. – 2006. № 10 (4). – P. 287 – 333

# Эпидемиология нейропатической боли (НБ)

Используя опросник Pain Detect, учеными из Торонто удалось установить, что 28% респондентов с остеоартрозом (ОА) имели признаки НБ .

- Более четверти больных среди пожилых людей с ХБС в коленных суставах имеют признаки нейропатической боли
- Описано поражение периферической нервной системы (ПНБ) при синдроме Шегрена, симптомы нейропатии представлены при таких системных заболеваниях , как болезнь Чарга-Стросса, микроскопический полиангиит, криоглобулинемический васкулит, анкилозирующий спондилоартрит , системная красная волчанка и др.

Насонов, Е. Л. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 720 с

# Патофизиология хронического болевого синдрома при РЗ

- Сложности диагностики ревматологических заболеваний, нередко несвоевременное обращение пациентов к врачу, позднее назначение базисных противовоспалительных препаратов ведут к формированию хронического болевого синдрома (ХБС), который включает несколько компонентов.
- ХБС может быть обусловлен не только развитием **воспалительных изменений** в синовиальной оболочке, дегенеративных изменений в хрящах, костной и периартикулярной тканях, выработкой провоспалительных цитокинов (ноцицептивная боль), но и поражением периферических структур нервной системы, обуславливающих присутствие **невоспалительной нейропатической боли**, а также наличием расстройств психоэмоциональной сферы, способных вызвать появление **дисфункциональной боли**.
- В ряде случаев нейропатический и дисфункциональный компоненты боли не учитываются в лечении больных, что снижает эффективность терапии в целом.

Имамединова, Г.Р. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития / Г.Р. Имамединова, Н.В. Чичасова, Е.В. Иголкина // Современная ревматология. – 2013. - № 1. – С. 59-65

# Патофизиология хронического болевого синдрома при РЗ

Также имеется достоверная корреляционная взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и снижением минеральной плотности костной ткани как при острой, так и хронической боли у больных ревматологическими заболеваниями .

Таким образом, предполагается, что хроническая боль имеет полимодальную природу и включает в себя:

- ноцицептивную,
- дисфункциональную (ДФБ) и
- нейропатическую (НБ) составляющие.

Пеннер, О. И. Нишкумай, О.В. Скоробогатова /Боль в спине при остеопорозе: диагностика и лечение / Украинский ревматологический журнал. – 2013. - № 3 (53). – С. 41-

Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: Neuropathic Pain:Causes, Management, and Understanding. Cory Toth, D. E. Moulin, Eds.Cambridge University Press, pp 51–64.

. Kukushkin M.L., Podchufarova E.V., Yakhno N.N. [Physiology and pathophysiology of pain]. In: [Pain (practical guide for doctors)]. Eds: Yakhno

N.N., Kukushkin M.L. Moscow. RAMS publ., 2011, 512 p.; pp12–30.

# Патофизиология нейропатической боли

- ▶ Причинами поражения периферической нервной системы, приводящими к развитию НБ, могут быть метаболические нарушения, интоксикации, аутоиммунное воспаление, травмы, механическое сдавление нервов и корешков спинного мозга, сахарный диабет, нередко тригеминальная и постгерпетическая невралгия, невралгия после опоясывающего лишая, радикулопатия.
- ▶ **Центральная НБ** возникает вследствие поражения ствола головного мозга, зрительных бугров, соматосенсорной коры при инсультах, опухолях и травмах головного и спинного мозга, она может сопровождать такие заболевания, как сирингомиелия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.
- ▶ Одним из важнейших механизмов формирования хронической боли является феномен центральной сенситизации (ЦС), характеризующийся тем, что после прекращения воздействия серии периферических болевых стимулов остается определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога.

С открытием механизма ЦС изменилось представление о том, что боль всегда является результатом периферического повреждения; стало очевидно, что боль может возникнуть при отсутствии ноцицептивных стимулов.

# Патофизиология дисфункциональной боли (ДФБ)

- ▶ ДФБ может возникать при отсутствии активации ноцицепторов и видимого органического повреждения, в том числе и со стороны нервной системы. Эта боль обусловлена изменениями в функциональном состоянии церебральных систем, которые участвуют в контроле боли («синдром центрального усиления боли»).
- ▶ Основными составляющими, способствующими развитию этого типа боли, являются не органические заболевания или повреждения, а психологические, социальные факторы и эмоциональный стресс. Эти факторы приводят к дисфункции нисходящих норадренергических и серотонинергических структур, в результате чего не болевые стимулы начинают восприниматься как болевые.
- ▶ ДФБ у пациентов с мышечно-скелетной болью возникает, усиливается или пролонгируется на фоне когнитивных или поведенческих факторов и ассоциирована с различными психическими расстройствами (депрессией, тревогой, фобиями и др.). ДФБ наиболее часто развивается на фоне тревоги и депрессии, фобических расстройств, истерии.

# Патофизиология дисфункциональной боли (ДФБ)

Обсуждается гипотеза о роли воспаления как доминантного фактора возникновения депрессии и тревоги при РЗ;

Главными медиаторами такого иммунного ответа выступают провоспалительные цитокины, которые способны вызвать глубокие изменения в поведении, включающие инициирование депрессивных симптомов, ангедонию, усталость, социально-поведенческие изменения.

- ▶ В настоящее время формируется понятие провоспалительного фенотипа», который может объяснить как возникновение депрессии, ее обострений, так и частое сочетание депрессии с хроническими соматическими заболеваниями
- ▶ По данным некоторых авторов, применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), оказывающих выраженный антицитокиновый эффект, приводит к уменьшению выраженности симптомов депрессии и тревоги что также укладывается в воспалительную модель патогенеза.

Slavich G.M., Irwin M.R., 2014).From stress to inflammation and major depressive disorder A social signal transduction theory of depression. Psychological Bulletin 140(3) 774-815.

# Расстройства, сопровождающие дисфункциональную боль (ДБ).

- ▶ Для ДБ весьма характерны нарушения сна, эмоциональные и аффективные расстройства в виде тревоги и депрессии.
- ▶ Нарушения сна встречаются у 42–88%, депрессия – у 34–60%, тревога – у 25–30% больных, страдающих НБ.
- ▶ Именно эти расстройства в большой степени определяют значительное снижение качества жизни при хронической боли. Известно, что между болью, сном и настроением существуют сложные взаимодействия, нередко эти состояния могут усиливать друг друга что необходимо учитывать при назначении лечения.
- ▶ Многочисленные клинико-эпидемиологические исследования показывают, что от 12, 5% до 80% людей из общей популяции с ХБС, обусловленным поражением опорно – двигательного аппарата, страдают от депрессии и тревожных расстройств.

# Расстройства, сопровождающие нейропатическую боль

- Существуют три возможных механизма взаимосвязи боли и депрессии:
- длительно существующий болевой синдром приводит к развитию депрессии;
- депрессивные расстройства предшествует возникновению болевого синдрома, при этом боль нередко является первым проявлением депрессивного расстройства, и, наконец,
- депрессия и боль развиваются автономно друг от друга и существуют параллельно.

Наиболее вероятно, что депрессия является важнейшим предрасполагающим фактором для развития хронической боли и трансформации эпизодических болей в хронические.

Считается, что имеющаяся у пациента депрессия, как правило, рано или поздно приведет к возникновению того или иного болевого синдрома — так называемого синдрома «депрессия— боль».

Вознесенская, Т.Г. Хроническая боль и депрессия / Т. Г. Вознесенская // Медицинский вестник. – 2008. - № 6 . – С. 135

# Определение

- Согласно определению Международной Ассоциации по изучению боли, невропатической считают **«боль, вызванную заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы»**.

В зависимости от уровня повреждения нервной системы, НБ принято подразделять на периферическую и центральную.

- Периферическая НБ встречается чаще, чем центральная, составляя 81–95% от всех невропатических болевых синдромов.

Важно помнить, что НБ встречается не только при неврологических заболеваниях, но нередко наблюдаются у ревматологических больных в виде сочетанного невропатического и соматогенного (ноцицептивного) болевого синдрома.

Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. **О.С. Давыдов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, М.В. Чурюканов, Г.Р. Абузарова и др., 2018, 37 С.**

# Клинические проявления нейропатической боли

- ▶ Клинические проявления нейропатической боли характеризуются продолжительной спонтанной болью, стимулозависимыми болезненными проявлениями - гиперпатией, дизестезией, аллодинией, появлением боли при механическом раздражении нерва, парестезиями. Спонтанная боль может быть постоянной или пароксизмальной.
- ▶ Характер болевых ощущений в каждом конкретном случае может различаться и включать стреляющую боль, сдавливающую, сжимающую или жгучую боль. Эпизодическая пароксизмальная боль длится несколько секунд и часто похожа на "удар током" или "электрический разряд".
- ▶ Другой тип боли (стимулозависимый) вызывается движением, прикосновением, теплом или холодом. Боли могут возникать на тактильное или холодное раздражение и ощущаться в парадоксальной форме. В зоне иннервации пораженных периферических нервов может выявляться негативная нейропатическая симптоматика в форме снижения температурной, болевой, тактильной чувствительности различных модальностей, рефлексов, при вовлечении двигательных волокон – слабость и атрофия мышц, при вовлечении автономных волокон – сосудистые и трофические нарушения

Vranken J.H. Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2015 Sep; 29(3): 307–10..

# Клинические проявления нейропатической боли

- ▶ Болевой синдром при НБ часто протекает вместе с чувствительными, локальными автономными и двигательными нарушениями разной степени выраженности и может развиваться и сохраняться при отсутствии явного болевого раздражителя.
- ▶ **аллодиния** – возникновение болевого ощущения при воздействии не болевых раздражителей, которые могут быть контактными (тактильная/механическая или температурная аллодиния), вызванными движением (двигательная (кинезиогенная) аллодиния);
- ▶ **гипералгезия** – повышенная чувствительность к болевым стимулам: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны иннервации поврежденного участка нервной системы (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия);
- ▶ **гиперестезия** – повышенная чувствительность к различным стимулам (тактильным, тепловым, холодовым), не адекватная вызвавшему их раздражителю;

# Клинические проявления нейропатической боли

- ▶ **гиперпатия** – усиленное или измененное ощущение с эмоционально неприятным оттенком, которое может продолжаться после прекращения нанесения болевого, тактильного или температурного раздражения. При этом порог чувствительности может быть повышен;
- ▶ **дизестезия** – аномальное, неприятное (в отличие от парестезии) сенсорное ощущение, самопроизвольное или спровоцированное;
- ▶ **парестезия** – спонтанное или вызванное легким тактильным, термическим раздражением, движением ощущение в виде покалывания, ползания мурашек, сдавливания, стягивания в каком-либо участке тела;
- ▶ **спонтанная боль** – боль, возникающая без какого-либо внешнего воздействия;
- ▶ **гипоалгезия, аналгезия** – частичная или полная утрата болевой чувствительности;
- ▶ **гипоестезия, анестезия** – частичное или полное нарушение отдельных или нескольких видов чувствительности (тактильной, температурной, проприоцептивной, вибрационной).

# Лечение

- ▶ Лечение пациентов с НБ должно быть комплексным и индивидуализированным.
- ▶ Необходимо учитывать возможную многокомпонентность болевого синдрома – наличие его индивидуальных составляющих (ноцицептивного, невропатического, дисфункционального/психогенного компонентов, что будет определять тактику лечения конкретного пациента.
- ▶ В рамках комплексной терапии НБ могут использоваться следующие методы:
  - ▶ терапия основного заболевания;
  - ▶ фармакотерапия болевого синдрома;
  - ▶ немедикаментозные методы лечения боли;
  - ▶ малоинвазивные и хирургические методы терапии боли;
  - ▶ терапия сопутствующих боли расстройств.

Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.

# Лечение

- Выделяют 5 групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью в лечении НБ:
- **К первой линии терапии** относятся :
- **антидепрессанты – как трициклические (ТЦА), так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН),**
- **антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин )**
- **Ко второй и третьей –**
- **опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин),**
- **препараты для местного применения (с 5% лидокаином или 8% капсаицином),**
- **ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций)**

Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению  
Российского общества по изучению боли. О.С. Давыдов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин,  
М.В. Чурюканов, Г.Р. Абузарова и др., 2018, 37 С.

# Антидепрессанты

## ► Трициклические антидепрессанты.

Анальгетическое действие ТЦА развивается независимо от их антидепрессивного эффекта и обусловлено, в первую очередь, ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего происходит модуляция нисходящих антиноцицептивных влияний. Дополнительно эти препараты блокируют Na<sup>+</sup>-каналы, подавляя процессы периферической сенситизации, способны подавлять центральную сенситизацию на уровне спиноталамического тракта и заднего рога спинного мозга.

## ► Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Механизм действия ИОЗСН сходен с таковым у ТЦА и обусловлен ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. Эти препараты также являются слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина, но не обладают значимым сродством к гистаминовым, мускариновым и альфа-адренорецепторам, что обеспечивает их существенно лучший профиль безопасности по сравнению с ТЦА.

## ► Эффективность в отношении НБ в наибольшей степени доказана для **дулоксетина** и **венлафаксина** (сила рекомендаций А, класс доказательности I).

Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic pain. Int J Mol Sci. 2017 Nov 21; 18(11)

# АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

## Габапентин и прегабалин

Основной механизм их действия связывают со способностью снижать ток ионов  $Ca^{2+}$  в гипервозбужденном нейроне, что приводит к уменьшению выброса возбуждающих медиаторов (глутамата, кокальцигенина и субстанции P) и к торможению болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга.

Эффективность габапентина и прегабалина доказана при диабетической полинейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, радикулопатии, НБ вызванной онкологическим заболеванием и его лечением, , НБ после спинальной травмы, при, ВИЧ-ассоциированной невропатии и др. [40, 44, 45] (сила рекомендаций А, класс доказательности I).

Прегабалин быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с габапентином (33–66%)

**Карбамазепин** относится к противосудорожным препаратам первого поколения и по химическому строению близок к ТЦА. Предполагаемый механизм действия этого препарата – блокада  $Na^{+}$  каналов преимущественно периферических нервов.

Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia- an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 11:

# Препараты для местного применения

- ▶ **Пластырь с 8% капсаицином** относится к препаратам с местно раздражающим и анальгезирующим действием. Капсаицин (природный или синтетический экстракт красного жгучего перца) при нанесении на кожу вызывает угнетение функции ванилоидных рецепторов TRPV1, которое обеспечивает снижение чувствительности аксонов тонких нервных волокон к болевым, температурным и химическим стимулам, и подавление спонтанной активности ноцицептивных нейронов, благодаря чему достигается обезболивающее действие. Этот процесс является обратимым, через несколько месяцев чувствительность восстанавливается, что приводит к возобновлению боли.
- ▶ **Пластырь с 5% лидокаином** выпускается в виде трансдермальной терапевтической системы. Считается, что лидокаин блокирует натриевые каналы кожи, стабилизируя мембрану нейронов и блокируя передачу болевых импульсов [57]. В ряде РКИ показана эффективность местного применения 5% лидокаина при постгерпетической и при болевой диабетической полинейропатии.

# Ботулинический токсин типа А

- Ботулинический токсин типа А относится к группе периферических миорелаксантов. Механизм его обезболивающего действия связан со способностью подавлять экспрессию ванилоидных рецепторов (TRPV1), расположенных на поверхности периферических ноцицепторов и отвечающих за возникновение и поддержание гипералгезии вследствие нейрогенного воспаления. Обсуждается также центральный механизм действия препарата.
- Показана эффективность повторных (начиная со 2-й инъекции с интервалом в 12 недель) подкожных инъекций ботулинического токсина типа А в дозе 50–200 ЕД при диабетической, тригеминальной, постгерпетической НБ.
- В РФ препарат для лечения НБ не зарегистрирован

# Опиоиды

## ➤ Слабые опиоиды

- **Трамадол** – слабый агонист мю-опиоидных рецепторов со свойствами ИОЗСН. Выпускается в виде монопрепарата или в комбинации с парацетамолом. Эффективность трамадола доказана при постгерпетической, диабетической, и других вариантах НБ. Показан при болевом синдроме средней и высокой интенсивности.

## ➤ Сильные опиоиды

- Опиоиды отнесены к третьей линии терапии НБ, так как при длительном применении возникает риск зависимости и широкий спектр НЯ, включающих инсомнию, запоры, избыточный седативный эффект, нарушение дыхания, когнитивные нарушения, изменения со стороны эндокринной и иммунной систем. Анальгетический эффект этих препаратов реализуется через активацию рецепторов эндорфиновой системы

Duehmke R.M., Derry S., Wiffen P.J., et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 15; 6: CD003726

# Опиоиды

- **Оксикодон** замедленного высвобождения и **морфин** исследованы при периферической НБ
- Оксикодон зарегистрирован в виде комбинированного препарата в таблетках пролонгированного действия, которые содержат и налоксон – антагонист опиоидных рецепторов, снижающий формирование зависимости и нивелирующий другие опиоидов.
- Морфин – может быть применен в таблетках пролонгированного действия и в капсулах с микрогранулами замедленного высвобождения, также зарегистрирован морфин производства РФ в таблетках быстрого высвобождения по 5 и 10 мг.
- Применение опиоидов целесообразно только у больных с НБ, рефрактерной к терапии препаратами первой и второй линий.

Cooper T.E., Chen J., Wiffen P.J., et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 22; 5:CD011669

# Дополнительные средства фармакотерапии

- ▶ **Витамины группы В и их комплексы (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин)** считаются нейротропными» за счет их способности влиять на различные процессы в нервной системе, обсуждаются и их анальгетические свойства. В экспериментальных работах при НБ показана их способность уменьшать выраженность боли , продемонстрирован синергизм с дексаметазоном и антиконвульсантами (карбамазепин, габапентин) в подавлении боли и тактильной аллодинии.

Витамины группы В используемые в высоких дозах в виде комплекса, могут рассматриваться как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов первой линии лечения периферической НБ.

- ▶ **Альфа-липоевая (тиоктовая кислота, АЛ )** - в ряде исследований показана эффективность АЛК, назначаемой в дозе 600 мг/сут внутривенно на 3 недели, для купирования НБ
- ▶ **Ацетил-L-карнитин** В нескольких РКИ и метаанализе показана способность препарата уменьшать НБ

C.D., Alviar M.J., Dans A.L., et al. Vitamin B for treating peripheraneuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2008; CD004573

Onysko M., Legerski P, Potthoff J., Erlandson M. Targeting neuropathic pain: consider these alternatives. J Fam Pract. 2015 Aug; 64(8): 470–5.

# Дополнительные средства фармакотерапии

- ▶ Лекарственная терапия хронической инсомнии, сопутствующей НБ, может включать бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов и некоторые антидепрессанты с седативным эффектом при условии назначения коротким курсом (менее 4 недель).
- ▶ В качестве альтернативной фармакотерапии хронической инсомнии возможно назначение мелатонина, который восстанавливает циркадианные ритмы, нарушенные при хронической боли, улучшает сон, нормализует адаптивные возможности организма, но при этом имеет доказанные антиноцицептивные эффекты, реализующиеся через ряд нейротрансмиссивных систем (опиоидные, NMDA и др.)

Zhu C., Xu Y., Duan Y., et al. Exogenous melatonin in the treatment of pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Oct 5; 8(59): 100582–100592.

## **Фармакотерапия НБ с использованием комбинаций ЛС:**

Показана эффективность и безопасность совместного применения габапентиноидов с опиоидами, ТЦА и ИОЗСН, пластырем с лидокаином, витаминами группы В, а также ТЦА и опиоидов. Исследования подтверждают, что комбинированная фармакотерапия НБ может привести к лучшему обезболивающему эффекту по сравнению с монотерапией

Holbech J.V., Jung A., Jonsson T., et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017 Jun 26; 10: 1467–1475.

# Нелекарственные методы лечения невропатической боли

- Методы лечебной физкультуры и активной и пассивной кинезиотерапии (лечебная гимнастика, эрготерапия, терренотерапия, массаж, лечебная гимнастика и др.), показали невысокий результат в отношении уменьшения интенсивности боли, улучшения функций и качества жизни.
- Рефлексотерапия, чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС), транскраниальная магнитная стимуляция и др.
- Обучение самоконтролю, образовательные программы.
- Мануальная терапия, ортезирование и кинезиотейпирование
- Когнитивно-поведенческая терапия
- Методы хронической нейростимуляции спинного мозга и периферических нервов.

Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. **О.С. Давыдов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, М.В. Чурюканов, Г.Р. Абузарова и др., 2018, 37 С.**

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

