Зайцев О.С.¹, Царенко С.В.², Челяпина М.В.³, Шарова Е.В.³, Александрова Е.В.¹, Потапов А.А.¹

¹ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ³УРАН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

¹125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; ²125367, Москва, Ивановское шоссе, 3; ³117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А

Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний

Принцип учета «слабого» медиаторного звена рассматривается как один из наиболее специфичных и перспективных для изучения и внедрения в практику терапии посткоматозных состояний. Излагаются проблемы точного определения недостатка и избытка медиаторов с помощью современных методов исследования (биохимические и нейрофизиологические, магнитно-резонансная спектроскопия). Приводятся причины клинических сомнений и трудностей, возникающих при практическом использовании представлений о зависимости клинической картины от того или иного нарушения медиаторного обмена и возможностей его эффективной коррекции. Делается вывод, что основным способом индивидуализации терапии посткоматозных состояний является клинический анализ неврологической и психопатологической симптоматики, только после его осуществления может быть принято во внимание соображение о «слабом медиаторном звене». Рассматриваются основные возможные и предпочтительные в настоящий момент пути коррекции холинергической и ГАМК'ергической недостаточности, избыточности и недостаточности глутамата и дофамина.

Ключевые слова: посткоматозные состояния; тяжелые поражения мозга; мозговая дисфункция; нейромедиаторы; фармакотерапия.

Контакты: Олег Семенович Зайцев; OZaitsev@nsi.ru

Для ссылки: Зайцев ОС, Царенко СВ, Челяпина МВ и др. Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):87–90.

Issues of the accounting of a weak neurotransmitter component in the pharmacotherapy of postcomatose states

Zaitsev O.S.¹, Tsarenko S.V.², Chelyapina M.V.³, Sharova E.V.³, Alexandrova E.V.¹, Potapov A.A.¹

¹N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047; ²3, Ivankovskoe Shosse, Moscow, 125367; ³5A, Butlerov St., Moscow 117485

The principle in the accounting of a weak neurotransmitter component is considered as one of the most specific and promising ones for the study and practical introduction of therapy for postcomatous states. The paper outlines problems in the accurate determination of the lack and excess of neurotransmitters by up-to-date techniques (biochemical and neurophysiological tests, magnetic resonance spectroscopy). It gives the reasons for clinical doubts and difficulties in the practical use of ideas about the relationship of the clinical picture to one or another disorder of neurotransmitter metabolism and to the feasibilities of its effective correction. It is concluded that the main method for the individualized therapy of postcomatous states is the clinical analysis of neurological and psychiatric symptoms, only upon its completion, the consideration of a weak neurotransmitter component can be taken into account. The main possible and currently preferable ways to correct cholinergic and GABAergic deficiency and redundancy and deficiency in glutamate and dopamine are considered.

Keywords: postcomatous states; severe brain injuries; cerebral dysfunction; neurotransmitters; pharmacotherapy.

Contact: Oleg Semenovitch Zaitsev; OZaitsev@nsi.ru

For reference: Zaitsev OS, Tsarenko SV, Chelyapina MV, et al. Issues of the accounting of a weak neurotransmitter component in the pharmacotherapy of postcomatose states. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):87–90.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-87-90>

Повсеместно наблюдается увеличение числа пациентов, спасенных нейрореаниматологами и нейрохирургами после все более тяжелых повреждений мозга. В связи с этим особую актуальность приобретает оптимизация посткоматозной фармакотерапии, направленной на максимально возможное восстановление не только сознания, но и психи-

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

ческой деятельности в целом. Однако эта тема крайне мало изучена. Несмотря на интенсивные усилия ученых и практических врачей до настоящего времени так и не удалось создать ни стандартов, ни полноценных рекомендаций лечения разнообразной психической патологии в посткоматозном периоде [1]. Между тем, например, после комы, возникшей вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы

(ЧМТ), всего 10% пострадавших достигают преморбидного уровня психической деятельности, у остальные 90% обнаруживаются те или иные психические нарушения [2], приводящие к снижению трудоспособности и качества жизни [3].

Специфическими для посткоматозных состояний принципами выбора фармакологической стратегии считаются [4]: а) учет уровня поражения мозга (стволового, подкоркового, полушарного); б) стимуляция межполушарного взаимодействия; в) влияние на «слабое» медиаторное звено путем стимуляции или торможения отдельных систем (холин-, глутамат-, дофамин- и ГАМК-ергической и др.). Предполагается, что использование этих принципов может существенно повысить эффективность терапии.

Однако учет уровня преимущественного поражения мозга имеет в основном не дифференциально-терапевтическое, а прогностическое значение: чаще всего (но не всегда), чем глубже структурное поражение мозга, тем меньше эффективность терапии (в основном нейрометаболической). Синергисты ацетилхолина (например, ипидакрин) более предпочтительны при поражении стволовых структур, синергисты дофамина (амантадина сульфат, ПК-Мерц®) — при поражении подкорковых образований, антиглутаматные (акатинол мемантин) и ГАМКергические средства (гирохлорид аминифенилмасляной кислоты, гопантевая кислота, пирацетам) — при глубоких корково-подкорковых очагах.

О влиянии на межполушарное взаимодействие пока достоверно можно судить только с помощью анализа межполушарных связей по когерентности альфа-ритма [5] или по вайвлет-синхронности [6], что требует специального оборудования, программного обеспечения, существенных затрат времени и наличия нейрофизиологов высокой квалификации.

Таким образом, именно принцип учета «слабого нейромедиаторного звена» представляется наиболее перспективным для дальнейшей научной и практической разработки. И отдельные предварительные исследования подтверждают, что при использовании этого принципа доля пациентов, вышедших из бессознательного состояния, может возрасти с 34 до 74% [7].

Однако остается проблематичным, особенно в остром периоде поражения мозга, достоверное определение дефицита или избытка в различных участках мозга какого-либо одного из ключевых медиаторов, обеспечивающих нервно-психическую деятельность. Надежды, возлагаемые в этом плане на магнитно-резонансную спектроскопию (МР-спектроскопия), пока не оправдываются в связи с ее недостаточной клинической разработанностью (она еще редко выходит за пределы научно-исследовательских лабораторий [8]), а также с относительно малой разрешающей способностью — в частности, для построения достоверного спектра требуется получить данные от большого объема ткани, что препятствует анализу содержания медиаторов в отдельных «ключевых», часто небольших структурах головного мозга; кроме того, МР-спектроскопия дает «моментальный снимок» локального обмена веществ, а для анализа клинического симптомокомплекса необходима картина обмена медиаторов в динамике.

Определение уровня нейромедиаторов в крови обычно малоинформативно, поскольку слабо отражает или вовсе не отражает ситуацию в головном мозге. При посттравмати-

ческих бессознательных состояниях только для глутамата [9] установлены корреляции между уровнем его концентрации в крови, с одной стороны, и клиническими признаками недостаточности или избыточности этого медиатора — с другой.

Нейрофизиологические исследования пациентов с тяжелой ЧМТ продемонстрировали различия в показателях электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при дофаминергической и холинергической недостаточности [10–11]. Дофаминергическая недостаточность характеризовалась изменениями на ЭЭГ в виде усиления (преимущественно в лобных и передневисочных областях) выраженности синхронизированной бета-активности частотой 13–14 Гц с эквивалентными дипольными источниками (ЭДИ) доминирующей активности подкорковой, мозжечковой и лобно-базальной локализации, а также патологического усиления правополушарных когерентных связей в тета- и бета-диапазонах. При холинергической недостаточности обнаружены замедление, асимметричность альфа-активности на ЭЭГ с ЭДИ доминирующей активности стволовой и гиппокампальной локализации, стойкое усиление внутриволновых когерентных связей, особенно слева. В случаях успешного лечения холинергической недостаточности ипидакрином [12] и дофаминергической недостаточности амантадином сульфатом [13] указанные патологические изменения на ЭЭГ регрессировали, что подтверждает информативность нейрофизиологического анализа. Однако выявленные закономерности нуждаются в дальнейшем уточнении и подтверждении на более представительном материале. Кроме того, остаются невыясненными ЭЭГ-характеристики дисфункции других нейромедиаторных систем (глутамат-, ГАМК-, серотонинергической и др.)

К клиническим причинам, обуславливающим сомнения и трудности при использовании принципа учета «слабого медиаторного звена» в терапии посткоматозных состояний, можно отнести следующие:

1. Клинически сходные состояния могут объясняться дисфункцией разных нейромедиаторных систем. Например, блокада произвольной активности может отмечаться как при холинергической, так и при дофаминергической недостаточности, агрессия может быть связана как с ГАМКергической недостаточностью, так и с дофаминергической избыточностью, гиперестезия — как с холинергической избыточностью, так и с ГАМКергической недостаточностью. Кроме того, клинически практически идентичны проявления синдромов, обусловленных патологией систем-антагонистов (ГАМК и глутамата, ацетилхолина и дофамина и т. д.). Например, в случаях бессознательных состояний как при глутаматергической избыточности, так и при ГАМКергической недостаточности отмечаются спастический мышечный тонус, повышение сухожильных рефлексов, а дофаминергическая недостаточность по многим признакам подобна холинергической избыточности (экстрапирамидные нарушения, пластический мышечный тонус, гиперсаливация и т. д.).

2. Клинически различные состояния могут быть обусловлены одной и той же нейромедиаторной дисфункцией. Так, холинергическая недостаточность на ранних посткоматозных этапах проявляется апсонантностью, а после восстановления ориентации — ослаблением внимания и памяти (преимущественно вербальной). ГАМКергическая недостаточность может сопровождаться гиперестезией, дисфорично-

стью, тревожностью, эмоциональной и вегетативной лабильностью, а серотонинергическая недостаточность — приводить не только к депрессии, но и, например, к обсессивным расстройствам и агрессивному поведению.

3. Многие препараты обладают полимодальностью, одновременно действуют на разные нейромедиаторные системы. Например, ипидакрин не только оказывает холиномиметический эффект (за счет антихолинэстеразного механизма), но и улучшает (вследствие блокады калиевых каналов нейрональной мембраны) действие других медиаторов, амантадина сульфат обладает не только антиглутаматными, но и дофаминомиметическими свойствами, а гидрохлорид аминокислоты — не только ГАМКергическими, но и дофаминотонизирующими.

4. Один и тот же препарат с определенным спектром нейромедиаторного действия может по-разному влиять на клиническую картину. Это, в частности, зависит от используемой дозы. Например, использование многих типичных нейролептиков (галоперидол) в малых дозах сопровождается некоторым стимулирующим эффектом (что не соответствует признакам блокады дофамина), а в больших дозах — отчетливым седативным; гидрохлорид аминокислоты при назначении в дозе до 750 мг оказывает преимущественно ноотропное действие, а в больших дозах — транквилизирующее (более соответствующее «тормозному» влиянию ГАМК).

Все это свидетельствует о том, что в настоящее время основным достоверным принципом индивидуализации выбора терапии должен оставаться клинический анализ, включающий оценку как мышечного тонуса, рефлексов, вегетативной регуляции, так и психопатологической симптоматики, которая все еще недостаточно принимается во внимание исследователями посткоматозных состояний. Такой подход предполагает соответствие фармакологической стратегии текущему состоянию пациента, при этом в посткоматозном периоде обязательно определение не только дефицитарных симптомов, характеризующих выпавшие нервно-психические процессы, но и признаков восстановления нервно-психической деятельности, а также продуктивной симптоматики — патологического продукта неполной (из-за поражения мозга) функциональной системы, обеспечивающей целостную нервно-психическую деятельность [14].

Таким образом, принцип «учета слабого нейромедиаторного звена» может использоваться только после тщательного анализа клинической ситуации и принятия взвешенного решения, учитывающего потенциальную пользу и риск назначения того или иного препарата.

Из холиномиметических средств для пациентов, выходящих из коматозного состояния, наиболее предпочтительным, на наш взгляд, является ипидакрин в дозе от 20–120 мг/сут. Препарат не только облегчает выход из бессознательного состояния с ослабленным тонусом и рефлексами, но и ускоряет регресс спутанности с аспонтанностью, облегчает контроль за физиологическими отправлениями. Несколько менее эффективны по сравнению с ипидакрином, но более специфичны в плане устранения синдрома холинергической недостаточности предшественники ацетилхолина — цитиколин 400–2000 мг/сут и холина альфосцерат 800–2000 мг/сут.

При нейрокогнитивных расстройствах, вызванных поражением мозга, чаще используют донепезил 5–10 мг/сут,

реже — ривастигмин. Последний имеет некоторые преимущества из-за наличия особой лекарственной формы — пластыря, удобного при отказе пациентов от перорального приема лекарств. Эти препараты, как и ипидакрин, наиболее успешно устраняют левополушарный когнитивный дефицит, проявляющийся снижением абстрактно-вербальных компонентов памяти и мышления, апраксией и аспонтанностью.

Выбор антиглутаматергических средств невелик. К этому классу относятся два препарата, существенно различающихся по спектру клинического действия, а следовательно, и по предпочтительному использованию: амантадина сульфат в дозе от 100–400 мг и акатинол мемантин, обычно в дозе 20 мг/сут. Амантадина сульфат, обладая антиглутаматергической и дофаминомиметической активностью, является препаратом выбора при состояниях с ослаблением активности, повышенным тонусом и гиперрефлексией на выходе из комы. Акатинол мемантин, имея холиномиметический компонент действия, весьма эффективен при когнитивных расстройствах, характерных для преимущественно левополушарного поражения, в том числе речи, праксиса, абстрактно-вербального мышления и памяти.

Глутаматомиметические препараты, как и антиглутаматные средства, не только скудно представлены, но и пока мало опробованы в ситуации выхода из комы, особенно в начальных стадиях. Ранее показана эффективность деанола ацеглумата при посттравматических астенических состояниях и глутаминовой кислоты при задержках психического развития, различных видах олигофрении. Кроме того, в реабилитационном отделении НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко накоплен ограниченный, но положительный опыт введения нейрохирургическим пациентам L-глутаминовой кислоты путем эндоназального электрофореза. Судя по отдельным наблюдениям, такая терапия способствовала регрессу переходных амнестических синдромов (в первую очередь корсаковского), а также правополушарных когнитивных дисфункций. Однако иногда лечение вызывало перевозбуждение, а также эпилептические судороги.

ГАМКергическая терапия на фоне угнетенного сознания эффективна у пациентов с гиперестезией, гиперкинезами, вегетативными пароксизмами, моторным беспокойством и практически во всех случаях при дезинтегрированном сознании (спутанность, грубые амнестические синдромы), кроме протекающих с аспонтанностью. Наиболее эффективны гидрохлорид аминокислоты в дозе 500–3000 мг и рацемат D- и L-гопантеновой кислоты в дозе 600–3000 мг. ГАМКергическая терапия оказывает положительное действие и при когнитивных расстройствах на фоне ясного сознания, особенно при правополушарном дефиците (снижение чувственно-образных компонентов памяти и мышления, расстройства пространственно-временного восприятия и некритичность), а также при эмоциональной неустойчивости с возбудимостью, раздражительностью и тревожностью. Именно ГАМКергический компонент действия, по-видимому, обуславливает антиагрессивный эффект вальпроатов (например, депакина хроно в дозе 1000–3000 мг/сут).

Популярность использования дофаминергических препаратов для лечения выходящих из комы пациентов, которая наблюдалась 20–30 лет назад, в настоящее время неуклонно снижается. Тем не менее на фоне признаков

дофаминергической недостаточности, при затяжных и особенно при хронических (свыше полугода) состояниях угнетенного сознания, эти препараты незаменимы. Часто их приходится назначать на фоне или вместо длительно используемого амантадина сульфата. Наиболее часто применяют наком (комбинацию леводопы 250 мг и карбидопы 25 мг), суточная доза которого варьируется от 1/2 до 8 таблеток в сутки.

Дофаминергическая терапия показана для купирования нецеленаправленного возбуждения (при неэффективности ГАМКергических препаратов) и психотических расстройств. В связи с крайней нежелательностью экстрапиримидных побочных эффектов лучше всего использовать атипичные нейролептики. При стойком нецеленаправленном беспокойстве назначают кветиапин 50–300 мг/сут или оланзапин 5–30 мг/сут, а при наличии определяющих поведение психотических (галлюцинаторные, бредовые) расстройств — рисперидон от 1 до 6 мг/сут. При неуправляемом

поведении со злобностью и агрессией (в случаях неэффективности ГАМКергической терапии) предпочтителен перидазин в виде раствора для перорального применения по 2–7 капель (2–7 мг) 2–3 раза в день, начиная с минимальной дозы. При необходимости дозу медленно увеличивают на 1–2 капли каждые 2–3 дня из-за опасности экстрапиримидных явлений.

В заключение хочется выразить надежду на то, что по мере накопления и обобщения клинического опыта существующие предпочтения при выборе определенных препаратов в рассмотренных клинических ситуациях будут уточняться и совершенствоваться. Необходимы рандомизированные клинические исследования, которые позволят создать рекомендации и стандарты дифференцированной фармакотерапии посткоматозных состояний у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, в том числе с учетом «слабого медиаторного звена».

ЛИТЕРАТУРА

1. Warden DL, Gordon B, McAllister TW, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006 Oct;23(10):1468–501.
2. Зайцев ОС. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: Медпресс-информ; 2011. 336 с. [Zaitsev OS. *Psikhopatologiya tyazhelei cherepno-mozgovoï travmy* [The psychopathology of severe traumatic brain injury]. Moscow: Medpress-inform; 2011. 336 p.]
3. von Steinbüchel N, Wilson L, Gibbons H, et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *J Neurotrauma*. 2010 Jul;27(7):1157–65. doi: 10.1089/neu.2009.1077.
4. Зайцев ОС, Царенко СВ. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). Москва: Литасс; 2012. 120 с. [Zaitsev OS, Tsarenko SV. *Neirokeanimatologiya. Vykhod iz komy (terapiya postkomatoznykh sostoyaniy)* [Neurotraumatology. The recovery from coma (therapy of post-coma states)]. Moscow: Litass; 2012. 120 p.]
5. Гриндель ОМ, Романова НВ, Зайцев ОС и др. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(12):47–51. [Grindel' OM, Romanova NV, Zaitsev OS, et al. Mathematical analysis of electroencephalograms in recovery of consciousness after severe traumatic brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006; (12):47–51. (In Russ.).]
6. Окнина ЛБ. Нейрофизиологический анализ механизмов слухового восприятия в норме и при патологии центральной нервной системы. Автореф. дисс. докт. биол. наук. Москва; 2013. 45 с. [Oknina LB. Neurophysiological analysis of the mechanisms of auditory perception in normal and pathological conditions of the central nervous system. Autoref. diss. doct. biol. sci. Moscow; 2013. 45 p.]
7. Александрова ЕВ, Зайцев ОС, Потапов АА. Фармакологическая модуляция сознания: терапия посткоматозных бессознательных состояний. В кн.: Александрова ЕВ, Тенедиева ВД, Потапов АА, редакторы. Посттравматические бессознательные состояния (фундаментальные и клинические аспекты). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. С. 306–37. [Aleksandrova EV, Zaitsev OS, Potapov AA. Pharmacological modulation of consciousness: therapy of post-coma unconscious states. In: Aleksandrova EV, Tenedieva VD, Potapov AA, editors. *Posttravmaticheskie bessoznatel'nye sostoyaniya (fundamental'nye i klinicheskie aspekty)* [Posttraumatic unconscious states (basic and clinical aspects)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. P. 306–37.]
8. Александрова ЕВ. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2013. 313 с. [Aleksandrova EV. Syndromes of dysfunction of the neurotransmitter systems in the process of recovery of consciousness after severe traumatic brain injury. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2013. 313 p.]
9. Коростышевская АМ. Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений). Медицинская визуализация. 2007;(3):130–43. [Korostyshevskaya AM. The diagnostic capabilities of magnetic resonance spectroscopy (a review of promising directions). *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2007;(3):130–43. (In Russ.).]
10. Челябинца МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(6): 31–9. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Dopaminergic deficiency syndrome in the picture of severe brain injury in the presence of protracted depression of consciousness. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika*. 2014;6(4):31–9. (In Russ.).]
11. Челябинца МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Синдром холинергической недостаточности при длительном угнетении сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(7):17–24. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Syndrome of cholinergic failure in prolonged depression of consciousness after severe traumatic brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(7):17–24. (In Russ.).]
12. Челябинца МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Эффекты Ипидакрина («Нейромидин») в параметрах ЭЭГ при тяжелой травме мозга. Успехи современного естествознания. 2008;(1):38–40. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Effects of Ipidakrin («Neuromidin») in the parameters of the EEG in severe brain trauma. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008;(1):38–40. (In Russ.).]
13. Челябинца МВ, Зайцев ОС, Шарова ЕВ. Клинические и электроэнцефалографические эффекты сульфата амантадина (ПК-Мерц) на фоне угнетенного сознания вследствие тяжелой травмы головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. 2011;(5):24–9. [Chelyapina MV, Zaitsev OS, Sharova EV. Clinical and electroencephalographic effects of amantadine sulfate (PK-Merz) on the background of depressed consciousness due to severe brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im.S.S. Korsakova*. 2011;(5):24–9. (In Russ.).]
14. Зайцев ОС. Продуктивные расстройства в структуре нарушенного сознания после травмы мозга. Вопросы нейрохирургии. 2014;(1):46–9. [Zaitsev OS. Productive disorders in the structure of impaired consciousness after traumatic brain injury. *Voprosy neirokhirurgii*. 2014;(1):46–9. (In Russ.).]

Поддержано грантом РФФИ №16-04-01472А.

Поступила 23.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.