

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Павленко О.А.¹, Бабич Е.Н.², Федоренко Т.С.³

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, e-mail: pavlenko.51@mail.ru;

²НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск;

³Поликлиника ТНЦ СОРАН, Томск

Проведена оценка клинико-функционально-морфологического состояния печени у больных сахарным диабетом 2 типа. Наличие диспептического, болевого синдромов, увеличение печени говорит о поражении гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом 2 типа. Величина индекса массы тела имела прямую корреляционную зависимость от частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени. Функциональное состояние печени характеризовалось повышением гамма-глутамилтранспептидазы в 2 раза по сравнению с группой здоровых лиц. У всех пациентов сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени отмечалась гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение липопротеидов низкой плотности до $4,72\pm 0,11$ ммоль/л и снижение липопротеидов высокой плотности до $0,84\pm 0,09$ ммоль/л. При пункционной биопсии печени морфологически выявлена дистрофия гепатоцитов сложного генеза со снижением содержания гликогена. Липидная инфильтрация гепатоцитов колебалась от мелко- до крупновезикулярной, занимающей весь объем цитоплазмы. Отмечалась гликогенизация и деградация ядер гепатоцитов при ультраструктурном исследовании. В целом все это отражает изменение белково-липидно-углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, биопсия печени.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2

Pavlenko O.A.¹, Babich E.N.², Fedorenko T.S.³

¹Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: pavlenko.51@mail.ru;

²Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk;

³Clinic TSC SB RAS, Tomsk

The evaluation of clinical-functional and morphological state of the liver in patients with diabetes type 2. The presence of dispeptic, pain, liver enlargement tells of the defeat of the hepatobiliary system in patients with diabetes type 2. The value of the index body mass had a direct correlation to the frequency of occurrence of non-alcoholic fatty liver disease. Functional state of the liver characterized by increase in gamma glutamyl transpeptidase in 2 times in comparison with a group of healthy subjects. All patients sugar type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease had marked hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increased low density lipoprotein to 4.72 ± 0.11 mmol/l and reduction high-density lipoproteins to 0.84 ± 0.09 mmol/l liver biopsy morphologically revealed degeneration of hepatocytes complex Genesis with a reduction in glycogen content. Lipid infiltration of hepatocytes varied from small - to large, occupying the entire the volume of the cytoplasm. There was glycogenesis and degradation of the nuclei of hepatocytes in ultrastructural study. In general, all this reflects changes in the protein-lipid-carbohydrate metabolism in patients diabetes type 2 d with non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: diabetes type 2, nonalcoholic fatty liver disease, liver biopsy.

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2) ежегодно непрерывно растет. В 2015 году количество пациентом с сахарным диабетом составило 415 миллионов человек в мире, к 2040 году ожидается увеличение числа больных до 642 миллионов, по данным Международной диабетической федерации (IDF). В России насчитывается 3 миллиона 870 тысяч больных СД 2. В связи с распространенностью ожирения, избыточного питания, гиподинамии возникает риск развития СД 2 с микро- и макрососудистыми осложнениями,

ведущими к потере трудоспособности больных [9]. Среди висцеральных поражений при СД 2 весомое место занимают изменения органов пищеварения от 30 до 83% [3]. Пищеварительная и эндокринная системы тесно взаимосвязаны. В регуляции инсулинемии и гликемии физиологическая роль печени общеизвестна. Многочисленные исследователи выявляют частое поражение печени у больных СД 2 с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2; 3; 6; 8].

Цель исследования – оценить клинико-функционально-морфологическое состояние печени у больных СД 2.

Материалы и методы

Проведено исследование 54 больных СД 2 в возрасте $45,2 \pm 0,46$ года, со стажем заболевания $6,08 \pm 1,39$ года. Среди пациентов СД 2 было преобладание женщин 53,7%. Отягощенная наследственность в отношении СД 2 наблюдалась у 18 пациентов (33,3%). Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей исследовано 36 условно здоровых лиц (контрольная группа), сопоставимых по полу и возрасту, обследование которых исключило изменение, влияющее на состояние внутренних органов. При исследовании мы пользовались классификацией и диагностическими критериями сахарного диабета, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ 1999-2015 гг. [1]. У всех пациентов целевой уровень HbA_{1c} составил менее 7%. При проведении исследования HbA_{1c} менее 7% был выявлен только у 48,1% больных, HbA_{1c} от 7 до 7,5% у 44,4%, HbA_{1c} от 7,5 до 8% у 7,4% пациентов. Индекс массы тела (ИМТ) у больных СД 2 составил $28,3 \pm 1,7$ кг/м², что достоверно было выше наших значений данного показателя у здоровых лиц ($23,71 \pm 1,32$ кг/м²) ($p < 0,01$). Более чем у 75% больных СД 2 имелись поздние осложнения заболевания. Диабетическая сенсомоторная нейропатия диагностирована у 70,4% больных СД 2. Непролиферативная ретинопатия выявлена у 46,3% больных, препролиферативная у 13%, пролиферативная у 5,6% больных. Диабетическая нефропатия у больных СД 2 выявлялась на стадии микроальбуминурии у 24,1% больных. Артериальная гипертензия диагностирована у 61,1% больных СД 2.

Уровень общего холестерина у больных СД 2 превышал показатель здоровых лиц ($6,7 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,01$). Гипертриглицеридемия отмечалась у всех больных СД 2 ($2,78 \pm 0,29$ ммоль/л), $p < 0,01$). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) достоверно был выше у больных СД 2, чем в группе здоровых лиц ($4,72 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,01$). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был ниже нормы, чем у большинства больных СД 2 ($0,84 \pm 0,09$ ммоль/л, $p < 0,01$). Все пациенты с СД 2 получали метформин, и более 80% из них – сахароснижающие препараты сульфонилмочевины.

Функциональное состояние печени у больных с СД 2 оценивалось комплексом диагностических методов обследования. Изучали основные биохимические показатели, характеризующие состояние печени: аланинаминотрансферазу (АлАТ), аспаргатаминотрансферазу (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), щелочную фосфатазу (ЩФ). Пигментный обмен в печени оценивали по уровню общего билирубина и его компонентов в сыворотке крови. Белковосинтезирующая функция печени изучалась по уровню общего белка крови и его фракций турбодиметрическим методом. Применялась тимоловая проба, чувствительная к повышению γ - и β -глобулинов и отражающая активность патологического процесса в печени. Определяли уровень фибриногена. А для оценки способности гепатоцитов к синтезу витамина К-зависимых факторов свертывания крови определяли протромбиновый индекс и время свертывания.

Углеводный обмен оценивали по содержанию глюкозы и HbA_{1c} в крови. Определение уровня концентрации глюкозы в капиллярной крови выявляли глюкозооксидазным методом с помощью стандартных наборов GOD-POD Glucose (Kone, Финляндия). Концентрацию HbA_{1c} в сыворотке крови определяли иммунотурбодиметрическим методом.

О липидном обмене судили по уровню общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП. Общий холестерол и триглицериды в сыворотке крови оценивали энзиматическим методом с использованием стандартных наборов фирмы Cormay (Польша). ЛПНП и ЛПВП определяли по формуле W. Friedwald [4]. Данные исследования липидного обмена интерпретировали согласно практическим рекомендациям, изложенным в руководстве по гиперлипидемии под редакцией G.R. Thompson [10]. С целью исключения вирусного поражения печени проводилось исследование на сывороточные маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HCV).

Для оценки состояния печени и желчевыводящей системы использовалось ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате Kombison-530.

С диагностической целью у 18 больных с СД 2 с гепатомегалией проведена чрескожная биопсия печени, показания к которой соответствовали рекомендациям А.Ф. Блюгера с соавторами (1984). Биопсия проводилась одноразовым набором для чрескожной биопсии печени («Гепафикс») фирмы В. Braun (Германия). Образцы делились на две части. Для световой микроскопии использовали фиксацию в 10%-ном нейтральном формалине. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по Ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, реактивом Шиффа. Образцы для электронной микроскопии фиксировали в охлажденном до 4 °С 4%-ном параформальдегиде и дофиксировали в 1%-ном OsO₄, обрабатывали по методике [5]. Полутонкие срезы окрашивали азуром II и реактивом Шиффа. Ультратонкие

срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1010. Степень активности процесса определяли согласно индексам гистологической активности (индекс R.G. Knodell).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 8.0. Применялись методы непараметрической статистики. Данные исследований представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Проводили расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена при анализе порядковых признаков (r_s).

Результаты и обсуждения

В результате проведенного исследования у 54 больных СД 2 было выявлено, что, помимо характерных клинических проявлений сахарного диабета, наблюдался болевой синдром в правом подреберье у 22,2% пациентов. Диспепсический симптомокомплекс (тошнота, чувство горечи во рту) выявлен у 18,5% больных СД 2. Астеновегетативный синдром отмечался у 46,3% пациентов. При объективном исследовании небольшое увеличение печени на 2-3 см отмечено у 27,8% больных СД 2. Гепатомегалия у больных СД 2 связана с НАЖБП и обусловлена инсулинорезистентностью, ведущей к уменьшению содержания гликогенов печени, что мобилизует жиры из депо и приводит к избыточному поступлению в печень свободных жирных кислот, которые ресинтезируются в триглицериды, и при этом нарушается транспорт липидов из печеночных клеток. НАЖБП при СД 2 является прямым следствием нарушения углеводного и жирового обменов. У больных СД 2 частота встречаемости НАЖБП имела прямую корреляционную зависимость от величины ИМТ ($r_s = 0,682$; $p < 0,001$). ИМТ у больных СД 2 составил $28,3 \pm 1,7$ кг/м², что достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). УЗИ органов брюшной полости проводилось всем больным СД 2. Нарушение эхоархитектоники печени в виде диффузного усиления эхосигналов наблюдалось у всех пациентов с гепатомегалией.

При исследовании биохимических показателей функциональных проб печени у больных СД 2 было выявлено снижение белковосинтезирующей функции печени. Содержание альбуминов было достоверно ниже у больных СД 2 ($44,7 \pm 2,9\%$), чем в группе здоровых лиц ($56,12 \pm 0,64\%$) ($p < 0,01$). Было выявлено повышение глобулинов всех фракций у больных СД 2, но особенно γ -глобулинов – $17,6 \pm 0,6$ г/л, при норме – $12,1 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,01$). Выраженное повышение глобулинов следует расценивать как проявление реакции купферовских клеток и гистиоцитарной реакции в перипортальных мезенхимальных клетках, которые обуславливают повышенную выработку глобулинов вследствие влияния на них

воспалительного процесса в мезенхиме печени, а также недоокисленных продуктов обмена и желчных кислот, циркулирующих в крови у больных СД 2. При этом отмечалось повышение средних показателей тимоловой пробы до $3,62 \pm 0,52$ ЕД при норме у здоровых лиц – $0,93 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), что можно объяснить нарушением функции печени, регулирующей постоянство коллоидного состава белков сыворотки крови.

У всех наблюдаемых нами больных СД 2 с НАЖБП отмечалась выраженная гиперхолестеринемия. Средний показатель общего холестерина у больных СД 2 составил $6,7 \pm 1,2$ ммоль/л при средних показателях здоровых лиц $5,1 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$), при этом отмечалось повышение уровня ЛПНП до $4,72 \pm 0,11$ ммоль/л при норме у здоровых лиц $3,17 \pm 0,56$ ммоль/л ($p < 0,05$) и снижение уровня ЛПВП до $0,84 \pm 0,09$ ммоль/л при норме $1,2 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также отмечалось повышение уровня триглицеридов до $2,78 \pm 0,29$ ммоль/л при норме у здоровых лиц – $1,76 \pm 0,49$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Усиленное образование триглицеридов и секретирование их в кровь характерно для больных СД 2 с НАЖБП, когда постоянная гипергликемия подавляет окисление жирных кислот, за счет чего и усиливается синтез триглицеридов. Кроме того, у больных СД 2 за счет нарушения транспорта липидов из печеночных клеток повышается уровень β -липопротеидов до $52,4 \pm 3,7$ ЕД, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц – $44,1 \pm 3,7$ ЕД ($p < 0,01$).

Пигментный обмен печени оценивали по уровню общего билирубина и его компонентов в сыворотке крови больных. У больных СД 2 с НАЖБП повышение уровня общего билирубина отмечалось у отдельных больных, и в среднем по группе он составил $15,6 \pm 3,4$ мкмоль/л, что не имело достоверной разницы с группой здоровых лиц – $12,8 \pm 0,7$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Определение ЩФ у больных СД 2 с НАЖБП выявило ее увеличение до $134,8 \pm 27,9$ Ед/л, что достоверно выше нормы здоровых лиц – $64,6 \pm 8,9$ Ед/л ($p < 0,001$). При определении ГГТП отмечалось ее увеличение до $98,4 \pm 8,51$ Ед/л, что достоверно отличалось от показателей ГГТП здоровых лиц – $42,0 \pm 3,77$ Ед/л ($p < 0,001$). При изучении активности аминотрансфераз у больных СД 2 с НАЖБП установлено умеренное повышение АлАТ до $0,7 \pm 0,11$ мкмоль/ч.мл, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц – $0,3 \pm 0,04$ мкмоль/ч.мл, ($p < 0,01$). АсАТ также имело тенденцию к повышению у больных СД 2 с НАЖБП до $0,69 \pm 0,09$ мкмоль/ч.мл по сравнению с группой здоровых лиц – $0,3 \pm 0,03$ мкмоль/ч.мл, ($p < 0,01$). По синтетической функции гепатоцитов в отношении синтеза витамина К-зависимых факторов свертывания крови судили по величине протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АФЧ ТВ), которые не выходили за нижнюю границу нормы.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что изменения показателей белкового, липидного, пигментного и ферментативного обмена у больных СД 2

с НАЖБП указывает на многообразие метаболических нарушений, которые обуславливают различные изменения во всех органах и системах. Поражение печени у больных СД 2 вызывает нарушения клеточного метаболизма и тесно с ним связанных окислительно-восстановительных процессов, которые обуславливают нарушения микроциркуляции и способствуют развитию диабетических ангиопатий, а также дистрофические изменения в различных тканях и органах. Сложные метаболические нарушения и тесно с ними связанные поражения сосудов и органов при СД 2 во многом определяются функциональным состоянием гепатобилиарной системы.

При синдроме гепатомегалии для верификации диагноза у 18 больных СД 2 была проведена чрескожная биопсия печени. При светомикроскопическом исследовании биоптатов печени у больных СД 2 выявлены популяции гепатоцитов с умеренным полиморфизмом; преобладала очаговая клеточно-инволютивная дистрофия (парциальная или тотальная опустошенность цитоплазматического матрикса) со снижением содержания гликогена. Липидная инфильтрация гепатоцитов также имела очаговый характер, липидные включения колебались от мелких до крупновезикулярных, занимающих весь объем цитоплазмы и формирующих иногда мелкие кисты. В большинстве случаев в цитоплазме гепатоцитов выявлялись скопления крупных гранул бурого пигмента. Главным событием в патологии печени явились изменения ядер: выраженный полиморфизм и трансформация в перстневидные структуры (7). При колебании размеров и анизохромии отмечалось большое количество крупных гиперхромных ядер и двуядерных клеток, разнообразие перстневидных ядер по размерам и тинкториальным свойствам. Интрануклеарно выявлялась ШИК-позитивная субстанция различных характеристик: гомогенная, хлопьевидная, рыхлая или достаточно плотная, гликогенизация ядер. Эндотелий сосудов портальных трактов и синусоидов имел признаки дегенерации: истончение эндотелиальной выстилки, уплощение ядер, нечеткая структурированность цитоплазмы. Обращала на себя внимание значительно утолщенная эпителиальная базальная мембрана. Наиболее важными событиями паренхиматозного компартмента печени была дистрофия гепатоцитов смешанного генеза – клеточная инволютивная (снижение синтеза белка), гетерогенность содержания гликогена и липидная инфильтрация (наиболее выраженная при ожирении). Ядра гепатоцитов подвергались деградации и гликогенизации. В целом все это отражает изменения белково-липидно-углеводного обмена. В этих наблюдениях отмечена гиперплазия клеток ИТО с перегруженной липидными вакуолями цитоплазмой. Отмечена значительная коллагенизация пространств Диссе. Клетки Купфера достаточно многочисленны и полиморфны, содержат крупные ядра округлой или неправильной формы, единичные профили гранулярной цитоплазматической сети, везикулярные элементы пластинчатого комплекса, свободные

рибосомы и гетерогенные лизосомы. Клетки ИТО, локализующиеся в перисинусоидальных пространствах, накапливали крупные липидные капли, в некоторых клетках видны единичные профили гранулярной цитоплазматической сети и митохондрии.

При СД 2 электронно-микроскопическое исследование выявило компенсаторно-приспособительные изменения гепатоцитов и других клеточных популяций печени – эндотелиоцитов, синусоидов, клеток ИТО и Купфера. Ультраструктурные особенности паренхиматозных клеток печени зависели от степени капилляризации синусоидов и склероза пространств Диссе, что приводило к определенной «автономизации» гепатоцитов с активацией всех полюсов плазмолеммы. Она формировала множественные микроворсинки не только на синусоидальном полюсе с передислокацией митохондрий, но и на латеральных поверхностях при расширении интергепатоцеллюлярных пространств. В этих условиях не просматривались ультраструктурные признаки активной белоксинтезирующей функции гепатоцитов, на первый план выступали процессы глюконеогенеза, в том числе с гликогенизацией ядер, формирования гранул липофусцина и в меньшей степени – липидная инфильтрация, более выраженная при наличии ожирения у этих больных.

Заключение

По результатам исследования клинико-функционально-морфологического состояния печени у больных СД 2 выявлено, что болевой синдром в правом подреберье отмечался у 22,2% больных, диспептический симптомокомплекс в виде тошноты и горечи во рту выявлялся у 18,5% больных, астеновегетативный синдром – в 46,3% случаев. При объективном исследовании небольшое увеличение печени на 2-3 см отмечалось у 27,8% больных СД 2. Гепатомегалия у больных СД 2, связанная с НАЖБП, имела прямую корреляционную зависимость от величины ИМТ ($r_s=0,682$; $p<0,01$). По данным УЗИ, нарушение эхоархитектоники печени в виде диффузного усиления эхосигналов наблюдалось у всех пациентов с гепатомегалией. При исследовании биохимических показателей функционального состояния печени у больных СД 2 было выявлено незначительное изменение белковосинтезирующей функции печени. Активность ЩФ и аминотрансфераз у больных СД 2 существенно не отличалась от группы здоровых лиц, за исключением ГГТП, которая превышала норму более чем в 2 раза. Нарушение пигментного обмена печени было выявлено лишь у единичных больных СД 2 за счет небольшого повышения общего билирубина. У всех наблюдаемых нами больных СД 2 с НАЖБП отмечалась выраженная гиперхолестеринемия до $6,7 \pm 1,2$ ммоль/л, при этом отмечалось повышение уровня ЛПНП до $4,72 \pm 0,11$ ммоль/л и снижение уровня ЛПВП до $0,84 \pm 0,09$ ммоль/л, также отмечено повышение уровня триглицеридов до $2,78 \pm 0,29$ ммоль/л. При синдроме гепатомегалии у 18 больных СД 2 была проведена чрескожная биопсия печени. Морфологические изменения

печени проявлялись стеатозом с дистрофией гепатоцитов сложного генеза со снижением содержания гликогена. Липидная инфильтрация гепатоцитов колебалась от мелко- до крупновезикулярной, занимающей весь объем цитоплазмы. Отмечалась гликогенизация и деградация ядер гепатоцитов при ультраструктурном исследовании. Эндотелий сосудов портальных трактов и синусоидов имел признаки деградации со значительно утолщенной базальной мембраной. В целом все это отражает изменение белково-липидно-углеводного обмена у больных СД 2 с НАЖБП.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – № 1S, Т. 18. – С. 1-112.
2. Драпкина О.М. Заболевания билиарного тракта: новые методики профилактики и лечения // Медфорум «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология». – 2011. - № 5. – URL:
http://umedp.ru/articles/zabolevaniya_biliarnogo_trakta_novye_metodiki_profilaktiki_i_lecheniya_xvii_rossiyskaya_gastroentero.html.
3. Кахновский И.М. О взаимосвязи функционального состояния печени и микрососудистых поражений при сахарном диабете / И.М. Кахновский, Т.В. Королева // Развитие идей акад. В.Х. Василенко в современной гастроэнтерологии. – 1993. – Т. 1. – С. 184-186.
4. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб., 1999. – 503 с.
5. Непомнящих Г.И. Прижизненная морфология крупных бронхов человека при хронических воспалительных заболеваниях легких. – Новосибирск, 1977. – 72 с.
6. Объемно-временные показатели желчи и степень билиарной недостаточности у больных хроническим бескаменным холециститом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / И.А. Казакова, И.Б. Руденко, М.Л. Данилова, А.Г. Иванов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - № 5, Т. 23. – С. 113.
7. Патология органов пищеварения при сочетанных заболеваниях: сахарный диабет и описторхоз / Павленко О.А., Непомнящих Г.И., Корчин В.И. и др. – Томск, 2001. – 121 с.
8. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени / И.В. Маев, В.В. Цуканов, Э.В. Лукичева и др. // Фарматека. – 2011. - № 12. – С. 12-15.
9. Суплотова Л.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с

манифестацией заболевания в молодом возрасте / Л.А. Суплотова, Л.Н. Бельчикова, Н.А. Рожнова // Сахарный диабет. – 2012. - № 1. – С. 11-13.

10. Thompson G.R. A Handbook of Hyperlipidemia. – London : Current Science, 1989. – P. 236.