

научно-практической конференции с международным участием "Термические поражения и их последствия". 2016, Ялта.

5. Шумаков В.И., Биополимерные матриксы для искусственных органов и тканей/ В.И.Шумаков, В.И. Севастьянов// Здравоохранение и медицинская техника 2003, №4

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПОРАЖЕНИЕ КЛЕТОК ЦНС ПРИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТАХ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАХ У ВЗРОСЛЫХ

Сохань А.,

*к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней
Харьковского национального медицинского университета*

Козько В.,

*д. м. н., профессор, заведующий кафедры инфекционных болезней
Харьковского национального медицинского университета*

Бурма Я.,

*к. м. н., ассистент кафедры инфекционных болезней
Харьковского национального медицинского университета*

Кузнецова А.,

*к. м. н., ассистент кафедры инфекционных болезней
Харьковского национального медицинского университета*

Павлов В.

*Врач-реаниматолог отделения интенсивной терапии
Областной клинической инфекционной больницы г. Харьков*

EFFECT OF DYSFUNCTION OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER, METABOLIC AND ENDOCRINE DISORDERS ON THE DAMAGE OF THE CNS CELLS IN ACUTE BACTERIAL MENINGITIS AND MENINGOENCEPHALITIS IN ADULTS

Sokhan A.,

*Ph.D, associate professor,
Infectious diseases department of Kharkiv national medical university*

Kozko V.,

*Doctor of medical science, professor,
Head of the Infectious diseases department of Kharkiv national medical university*

Burma Ya.,

*Ph.D, clinical assistant,
Infectious diseases department of Kharkiv national medical university*

Kuznecova A.,

*Ph.D, clinical assistant,
Infectious diseases department of Kharkiv national medical university*

Pavlov V.

MD, Intensive care department of Kharkiv clinical infectious diseases hospital

Аннотация

Были обследованы 81 случаев острых бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов у взрослых. Среди них 36 случаев менингококковой и 45 случаев пневмококковой нейроинфекции. В первые сутки поступления в стационар в ЦСЖ больных определялись уровни лактата, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы, креатинкиназы, кислой фосфатазы альбумина, адренкортикотропного гормона, альдостерона, ТТГ, Т3, Т4, и нейроспецифических маркеров: NSE, S-100, GFAP, MBP, BDNF. Определено влияние нарушения функции ГЭБ, метаболических и эндокринных расстройств на поражение нейронов, нейроглии и миелиновых нервов.

Abstract

81 cases of acute bacterial meningitis / meningoencephalitis in adults were examined. Among them, 36 cases of meningococcal and 45 cases of pneumococcal neuroinfection. On the first day of admission to the hospital, levels of lactate, lactate dehydrogenase, cholinesterase, creatine kinase, albumin acid phosphatase, adrenocorticotrophic hormone, aldosterone, TSH, T3, T4, and neurospecific markers were determined in patients with CSF patients: NSE, S-100, FRT, F3, TFG, T3, T4, and neurospecific markers: NSE, S-100, FRT The obtained data were analyzed using correlation structures and correlation pleiades. The effect of dysfunction of the BBB, metabolic and endocrine disorders on the damage of neurons, neuroglia and myelin nerves was determined.

Ключевые слова: бактериальный менингит, бактериальный менингоэнцефалит, ЦСЖ, нейроспецифические маркеры, ГЭБ, патогенез.

Keywords: bacterial meningitis, bacterial meningoencephalitis, CSF, neurospecific markers, blood-brain barrier, pathogenesis.

Инфекции ЦНС представляют собой уникальную проблему для врачей благодаря быстрому прогрессу болезни, часто тяжелым течением, высоким процентом летальности и осложнений, которые они вызывают, а также присущих им трудностям, связанным с их диагностикой и лечением [1].

В Европейских странах в этиологической структуре острых бактериальных нейроинфекций у взрослых чаще всего преобладает *Streptococcus pneumoniae* – 53% случаев, *Neisseria meningitidis* – 27%, *Haemophilus influenzae* – 3% и *Listeria monocytogenes* – 4% случаев. Несмотря на относительную редкость бактериальных нейроинфекций они имеют летальность до 50% и вызывают длительные резидуальные явления у 39 – 70% выживших больных [2].

Патогенез поражения мозговых оболочек и тканей ЦНС во время острого нейроинфекционного процесса является мультифакторным, и зависит от этиологии заболевания, возраста больного, наличия хронических заболеваний и иммунодефицита [3, 4]. Развитие нейроинфекции сопровождается опасными для жизни патофизиологическими реакциями, такими как отек головного мозга, нарушениями функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитием ишемического и метаболического поражения головного мозга [4, 5]. Нарушение барьерной функции ГЭБ сопровождается проникновением в ткани ЦНС различных веществ, изменяющих метаболизм и нарушающих гомеостаз мозга, в том числе оказывая токсическое воздействие на клетки ЦНС [6-9]. Такие изменения в совокупности с действием микроорганизма быстро вызывают тяжелые поражения ЦНС.

Несмотря на очевидное значение функциональных нарушений ГЭБ при развитии острых нейроинфекций, в настоящее время мало данных о особенностях патогенеза острых бактериальных нейроинфекций у взрослых. В связи с этим очень важным является определение значимости нарушений функции ГЭБ, метаболических и эндокринных расстройств в поражении различных клеток ЦНС у больных острыми нейроинфекциями. Поэтому в последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика, включающая определение нейроспецифических маркеров – биологически активных молекул, специфичных для нервных клеток. За последние годы охарактеризованы более 60 различных нейроспецифических маркеров мозга [10, 11]. Экспериментальные исследования показали, что повреждения клеток нервной системы сопровождается повышением концентрации нейроспецифических маркеров в тканях ЦНС и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [12-14]. Предыдущие исследования нейроспецифических маркеров при различных патологиях ЦНС выявила значительные связи между повреждением мозга и плохим клиническим результатом лечения и повышенными концентрациями маркеров NSE, S100, GFAP, MBP, BDNF в ЦСЖ пациентов [15-20]. На сегодняшний день,

данных о диагностической ценности нейроспецифических маркеров у больных с острыми нейроинфекциями недостаточно, дальнейшие исследования позволят расширить понимание патогенеза, улучшить диагностику и лечение острых нейроинфекций.

Цель исследования – оценка влияния нарушений функции ГЭБ, метаболических и эндокринных расстройств на экспрессию нейроспецифических маркеров NSE, S-100, GFAP, MBP и BDNF в ЦСЖ взрослых больных с острыми бактериальными менингитами и менингоэнцефалитами.

Материалы и методы. Исследование проведено на клинической базе кафедры инфекционных болезней ХНМУ – Областной клинической инфекционной больницы г. Харьков (ОКИЛ), в 2010-2017 г. Лабораторные исследования выполнялись на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Харьковского национального медицинского университета. За период исследования в ОКИЛ находилось 780 больных острыми менингитами и менингоэнцефалитами. Из них, в соответствии с целями и задачами исследования были изучены и проанализированы клинико-лабораторные показатели 81 пациента с подтвержденной бактериальной этиологией острой нейроинфекции, среди них 36 случаев менингококковой инфекции и 45 случаев пневмококковой инфекции. Включение пациентов в программу исследование проводилось по критериям отбора. Критерии включения: 1) этиологическое подтверждение пневмококковой или менингококковой этиологии острого менингита/менингоэнцефалита бактериологическими методами или методом ПЦР ЦСЖ; 3) возраст больных от 16 до 65 лет; 4) добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) наличие хронических заболеваний ЦНС, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, поражение печени, почек, легких в стадии декомпенсации; 2) отказ пациента от участия в исследовании.

Кроме общепринятых клинических и лабораторных методов больным с острыми бактериальными менингитами энзиматическим колориметрическим методом проводилось определение уровней лактата, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), холинэстеразы (ХЭ), креатинкиназы (КК), кислой фосфатазы (КФ); методом ИФА определялись уровни альбумина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) («Biomerica» США), кортизола («ХЕМА», Российская Федерация), альдостерона (АЛД) («DRG-Diagnostics», США), тиреотропного гормона (ТТГ), Т3, свТ3, Т4, свТ4 («ХЕМА», Российская Федерация) и нейроспецифических маркеров NSE («ХЕМА», Российская Федерация), S-100 («CanAg-Diagnostics», Швеция), GFAP («BioVendor», США), MBP («AnshLabs», США), BDNF («Chemikine», США) в ЦСЖ на первые сутки после поступления в стационар.

Статистические вычисления проводили с использованием ПК с пакетом прикладных программ MS Excel и 6-й версии программы «BiostatPro»,

AnalystSoft Inc. Определение достоверности различий показателей проводили с помощью теста Манна-Уитни и t-критерия Вилкоксона соответственно с использованием модуля непараметрической статистики. Разница считалась статистически достоверной при значениях $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (r). Си-

стемный анализ проводили методом корреляционных структур с построением корреляционных плеяд [21, 22].

Результаты и их обсуждение.

Согласно полученным данным, между исследуемыми показателями выявлены множественные корреляционные связи. Наибольшее количество корреляционных связей определяется у альбумина, лактата, свободного Т3 и кортизола (таблица 1).

Таблица 1

Матрица корреляций показателей функции ГЭБ, метаболических и эндокринных изменений в ЦСЖ пациентов с бактериальными нейроинфекциями средней тяжести в первые сутки госпитализации

	Лактат	ЛДГ	КК	КФ	ХЭ	Альбумин	ТТГ	Т3	свТ3	Т4	свТ4	АКТГ	АЛД
ЛДГ	0,52	x											
КК	0,34	-0,34	x										
КФ	-0,59	0,58	-0,13	x									
ХЭ	0,62	-0,69	0,07	0,55	x								
Альбумин	-0,61	-0,43	0,18	0,72	0,55	x							
ТТГ	-0,19	0,05	0,33	0,26	-0,08	0,33	x						
Т3	0,73	-0,78	0,64	0,14	0,61	0,41	-0,10	x					
свТ3	0,76	-0,35	0,22	-0,63	0,40	0,69	0,04	0,67	x				
Т4	0,68	-0,48	0,19	0,36	0,52	0,38	0,04	0,61	0,65	x			
свТ4	0,26	-0,09	0,27	-0,64	0,05	-0,47	-0,17	0,04	0,51	0,42	x		
АКТГ	0,50	-0,34	0,37	-0,48	0,62	0,31	-0,04	0,52	0,61	0,51	0,18	x	
АЛД	0,46	0,01	0,46	0,37	0,52	0,55	-0,49	0,60	0,24	-0,37	0,21	-0,20	x
Кортизол	0,65	-0,73	0,31	-0,66	0,49	0,54	0,11	0,56	0,18	0,23	0,25	0,34	0,67

Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе бактериального менингита повышение проницаемости ГЭБ приводит к повышению уровня тиреоидных и надпочечниковых гормонов в ЦНС, что, в свою очередь, стимулирует усугубление метаболического ацидоза и снижает активность

компенсаторно-приспособительных реакций. Согласно данным таблицы 2, определены множественные корреляционные связи между уровнями нейроспецифических маркеров и показателями функции ГЭБ, метаболическими и эндокринными показателями.

Таблица 2

Матрица корреляций показателей функции ГЭБ, метаболических и эндокринных изменений с показателями нейроспецифических маркеров в ЦСЖ пациентов с бактериальными менингитами в первые сутки госпитализации

Показатели	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	0,78	-0,21	0,34	0,41	-0,71
ЛДГ	-0,54	-0,48	0,44	-0,38	0,76
КК	0,47	0,84	0,34	0,60	0,38
КФ	0,34	-0,57	0,59	0,73	-0,43
ХЭ	0,39	0,51	-0,73	-0,36	-0,54
Альбумин	-0,21	0,58	0,66	-0,42	-0,55
ТТГ	0,08	0,43	0,48	0,36	0,41
Т3	0,53	0,41	0,14	-0,32	0,23
свТ3	0,72	0,49	0,63	-0,31	-0,24
Т4	0,68	0,45	-0,23	-0,21	-0,45
свТ4	0,16	0,61	0,65	0,56	-0,41
АКТГ	0,55	0,46	-0,55	0,64	-0,35
АЛД	0,71	0,46	0,21	0,67	-0,36
Кортизол	0,52	0,52	0,70	0,77	-0,63
NSE	x	0,73	0,13	0,73	-0,61
GFAP		x	-0,25	0,78	-0,39
S-100			x	0,56	-0,45
MBP				x	-0,40

Сильные коррелятивные связи выявлены между NSE и лактатом ($r = 0,78$), NSE и свободным ТЗ ($r = 0,72$), NSE и GFAP ($r = 0,73$), NSE и MBP ($r = 0,73$), GFAP и КК ($r = 0,84$), S-100 и кортизолом ($r = 0,70$), S-100 и ХЭ ($r = -0,73$), MBP и КФ ($r = 0,73$), MBP и кортизолом ($r = 0,77$), MBP и GFAP ($r =$

$0,78$), BDNF и лактатом ($r = -0,71$), BDNF и ЛДГ ($r = 0,76$). Согласно данным таблицы 3, в группе больных с менингоэнцефалитами наблюдаются принципиальные различия корреляционных связей по сравнению с группой менингита.

Таблица 3

Матрица корреляций показателей функции ГЭБ, метаболических и эндокринных изменений в ЦСЖ пациентов с бактериальными менингоэнцефалитами в первые сутки госпитализации

Показатели	Лактат	ЛДГ	КК	КФ	ХЭ	Альбумин	ТТГ	ТЗ	свТЗ	Т4	свТ4	АКТГ	АЛД
ЛДГ	-0,51	X											
КК	0,39	0,24	X										
КФ	0,54	-0,49	-0,31	X									
ХЭ	0,29	-0,20	0,25	0,53	X								
Альбу-мин	-0,26	0,03	-0,30	0,20	0,29	X							
ТТГ	0,46	-0,28	0,26	0,04	0,12	0,58	X						
ТЗ	0,43	-0,18	-0,22	-0,32	0,60	0,16	0,46	X					
свТЗ	0,39	0,03	0,23	-0,42	0,38	0,50	0,19	0,52	X				
Т4	0,46	-0,44	-0,33	0,21	0,25	0,39	0,20	0,51	0,46	X			
свТ4	0,49	0,19	0,05	-0,48	0,01	-0,08	-0,16	0,31	0,54	-0,30	X		
АКТГ	0,40	-0,35	0,47	-0,12	0,12	0,51	0,39	0,38	0,26	-0,03	-0,04	X	
АЛД	0,46	0,35	0,51	-0,35	0,24	0,63	-0,53	0,48	0,63	-0,39	0,45	-0,03	X
Кортизол	0,53	-0,35	-0,03	-0,04	0,48	0,69	0,12	0,42	0,18	0,51	0,28	-0,12	0,87

Между уровнем показателей лактат – ЛДГ и КФ – ЛДГ обнаружена обратная корреляционная связь ($r = -0,51$ и $r = -0,49$ соответственно), в отличие от прямой связи у больных менингитами ($r = 0,52$ и $r = 0,58$ соответственно). У больных с менингоэнцефалитами корреляционная связь между лактатом и КФ является прямой ($r = 0,54$), в отличие от обратной связи у больных менингитами ($r = -0,54$) (таблицы 1, 3). У больных с тяжелым течением возрастает сила корреляционных связей в парах ХЭ –

лактат, ХЭ – ЛДГ, альбумин – лактат, альбумин – КФ, ТЗ – ЛДГ, ТЗ – КК, свободный ТЗ – лактат, свободный ТЗ – КФ, АКТГ – ХЭ, альдостерон – ХЭ (таблица 3).

Согласно данным таблицы 4, у больных с менингоэнцефалитами определен рост силы коррелятивных связей между уровнем лактата и NSE ($r = 0,71$) и S-100 ($r = 0,45$) между уровнем альбумина и BDNF ($r = -0,70$) и между уровнем альдостерона и S-100 ($r = 0,78$).

Таблица 4

Матрица корреляций показателей функции ГЭБ, метаболических и эндокринных изменений с показателями нейроспецифических маркеров в ЦСЖ пациентов с тяжелыми бактериальными нейронинфекциями в первые сутки госпитализации

Показатели	NSE	GFAP	S-100	MBP	BDNF
Лактат	0,71	0,52	0,45	0,55	-0,51
ЛДГ	-0,45	-0,68	-0,39	-0,53	0,41
КК	0,21	0,57	0,40	-0,71	0,11
КФ	0,19	0,53	-0,43	0,22	0,37
ХЭ	-0,47	-0,44	-0,53	-0,50	-0,04
Альбумин	0,75	0,47	-0,36	0,11	-0,70
ТТГ	-0,07	0,26	-0,37	0,53	0,40
ТЗ	-0,08	0,36	0,21	-0,35	0,18
свТЗ	0,56	-0,31	0,71	0,27	-0,59
Т4	0,06	0,27	0,32	0,16	-0,43
свТ4	0,32	0,55	0,67	0,51	-0,41
АКТГ	-0,36	-0,38	0,20	0,44	0,66
АЛД	0,60	0,58	0,78	0,69	-0,17
Кортизол	0,47	-0,38	0,71	0,57	-0,46
NSE	X	0,74	0,16	0,53	-0,73
GFAP		X	0,40	0,79	-0,22
S-100			X	0,42	-0,43
MBP				X	-0,11

У больных с менингоэнцефалитом наблюдается обратная корреляционная связь между уровнем S-100 – ЛДГ ($r = -0,39$) и S-100 – КФ ($r = -0,43$), хотя при менингитах эти связи являются прямыми ($r = 0,44$ и $r = 0,59$ соответственно). Динамика изменений коррелятивных связей при менингоэнцефалитах по сравнению с менингитами отражает углубление патологических изменений и срыв

адаптационных механизмов в тканях ЦНС в процессе тяжелой нейроинфекции. Полученные данные позволяют построить общую для бактериальных менингитов и менингоэнцефалитов корреляционную плеяду взаимодействий метаболических и эндокринных показателей, функции ГЕБ, и нейроспецифических маркеров (рисунок 1).

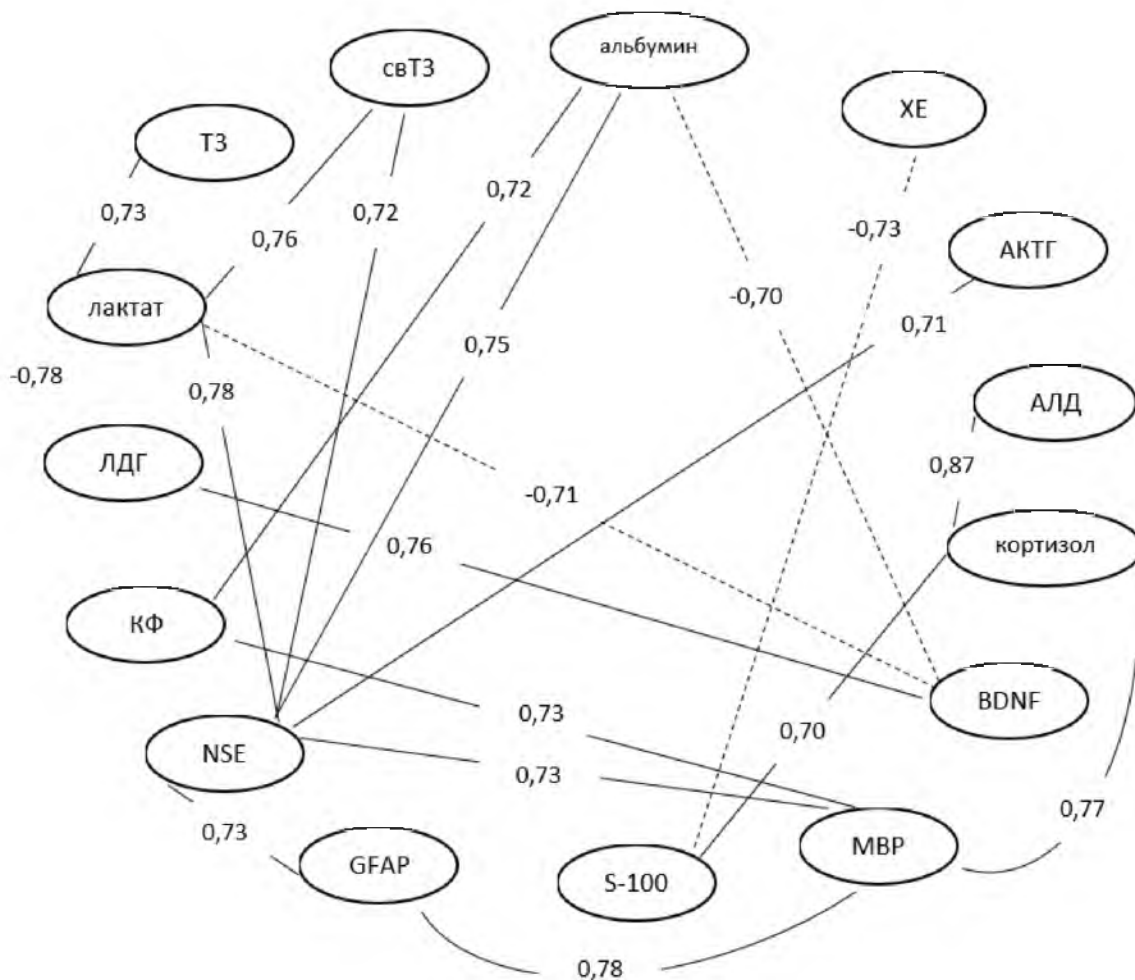


Рисунок 1. Корреляционная плеяда при пороге $r = 0,70$

Накопление лактата, альбумина, кортизола, Т3 и Т4 способствует поражению как зрелых нейронов, так и клеток нейроглии и миелиновых нервов, снижает экспрессию BDNF. В свою очередь повреждение клеток нейроглии повышает проницаемость ГЕБ, способствует угнетению нейропротекции и нейропластичности за счет снижения экспрессии BDNF. Таким образом, в процессе бактериальных нейроинфекций формируется патофизиологический круг. Полученные данные дополняют знания о патогенезе бактериальных нейроинфекций и свидетельствуют о информативности нейроспецифических маркеров в диагностике инфекционной патологии ЦНС.

Список литературы

1. Parikh, V., Tucci, V., & Galwankar, S. (2012). Infections of the nervous system. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2(2), 82–97. <http://doi.org/10.4103/2229-5151.97273>

2. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*, 22, S37-S62. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.

3. Arda B. Sipahi O.R. Atalay S. Ulusoy S. (2008). Pooled Analysis of 2,408 Cases of Acute Adult Purulent Meningitis from Turkey. *Med Princ Pract*, 17, 76–79. <https://doi.org/10.1159/000109595>

4. Nudelman Y. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. 2009; Vol. 69, (18) 2577–2596

5. Gerber J., Nau R. 2010. Mechanisms of injury in bacterial meningitis. *Curr. Opin. Neurol.* 23:312–318

6. Dorsett, M., & Liang, S. Y. (2016). Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 34(4), 917–942. <http://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.013>

7. Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(3):217–223. doi: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e.
8. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS.* 2016;13:19. doi:10.1186/s12987-016-0040-3.
9. Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD. Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives? *Frontiers in Neuroscience.* 2015;9:385. doi:10.3389/fnins.2015.00385.
10. Rees, C. L., White, C. M., & Ascoli, G. A. (2017). Neurochemical Markers in the Mammalian Brain: Structure, Roles in Synaptic Communication, and Pharmacological Relevance. *Current Medicinal Chemistry*, 24(28), 3077–3103.
11. Ursula K. Rohlwick, Anthony A. Figaji. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections. *Clinical Chemistry.* 2013. vol. 60 no. 6 823-834. vol. 60 no. 6 823-834
12. Papa L, Robertson CS, Wang KKW, Brophy GM, Hannay HJ, Heaton S, et al. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* (2015) 22:52–64. doi:10.1007/s12028-014-0028-2
13. Dhandapani M.K., Mahesh V.B., Brann D.W., et al. Astrocytes and brain function. Implications for reproduction. *Experimental Biology and Medicine.* 2003; (228): P. 253-260
14. Yokobori S., Hosein K., Burks S., Sharma I., Gajavelli S., Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury—a systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2013;19(8):556–565. doi: 10.1111/cns.12127
15. Gules I., Satoh M., Nanda A., Zhang J.H., et al. Apoptosis, blood-brain barrier, and subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement.* 2003;V. 86., P. 483-487
16. Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, van Geel WJ, van Engelen BG. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res Bull* 2003;61:261–4.
17. Cata J. P., Abdelmalak B., Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *British Journal of Anaesthesia.* 2011;107(6):844–858. doi: 10.1093/bja/aer338
18. Olivecrona Z., Bobinski L., Koskinen L.O. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. *Brain Inj.* 2015;29:446–454. doi: 10.3109/02699052.2014.989403.
19. Vinther-Jensen, T., Börnsen, L., Budtz-Jørgensen, E., Ammitzbøll, C., Larsen, I. U., Hjermind, L. E., Nielsen, J. E. (2016). Selected CSF biomarkers indicate no evidence of early neuroinflammation in Huntington disease. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 3(6), e287. <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000287>
20. Takano R., Misu T., Takahashi T., Sato S, Fujihara K., Itoyama Y., et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology.* 2010;Jul 20; 75(3):208-16
21. Ростова Н.С. Корреляции: структура и изменчивость. Издательство С-Петербур. Ун-та, 2002. – 308 с.
22. Терентьев П.В. Метод корреляционных плед. Вестник ЛГУ. №9. 195 с.