

УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА У ЖЕНЩИН С ШИЗОФРЕНИЕЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Янковская А. Г. (jankouskaja@gmail.com)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Основным методом лечения шизофрении остается применение антипсихотических препаратов. Учитывая свойство нейролептиков повышать уровень пролактина, актуальным является изучение связи гормонального статуса с особенностями психопатологической симптоматики и откликом на фармакотерапию у женщин с шизофренией.

Цель: определение уровня пролактина и исследование связи гормонального статуса с особенностями клинико-психопатологической симптоматики и отклика на фармакотерапию у пациенток с шизофренией на ранних этапах заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 60 женщин в возрасте от 18 до 35 лет: 30 пациенток с шизофренией (длительность заболевания до 3-х лет) и 30 здоровых женщин. Использованы клинико-психопатологический, клинико-лабораторный методы, клинические шкалы SAPS, SANS и статистический анализ данных.

Результаты. Гиперпролактинемия обнаружена у 83,3% пациенток, наблюдалась положительная корреляционная связь уровня пролактина с приемом рисперидона и типичных нейролептиков, а также с выраженностью позитивной симптоматики в динамике лечения.

Выводы. Повышенный уровень пролактина часто встречается у пациенток с шизофренией на ранних этапах заболевания на фоне приема рисперидона и типичных нейролептиков, связан с меньшим откликом на фармакотерапию.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, шизофрения, нейролептики, позитивные и негативные симптомы, отклик на фармакотерапию.

Введение

Шизофрения является распространенным психическим расстройством, характеризующимся нарушениями в когнитивной, аффективной и мотивационно-поведенческой сфере человека [1]. Согласно стадийной модели шизофрении, продромальная фаза и манифестация первого психотического эпизода, как правило, происходит в подростковом и раннем взрослом возрасте. Этот период в норме является значимым для нейрокогнитивного, эмоционального и личностного созревания, в дальнейшем обеспечивающим социальную адаптацию, успешную академическую, трудовую деятельность и автономию человека [2].

Первые 2-5 лет течения шизофрении считаются «критическим» периодом для терапевтического вмешательства в отношении нейробиологических изменений и прогноза [2, 3, 4]. Основным методом купирующей терапии острых симптомов шизофрении является психофармакотерапия антипсихотическими препаратами [1, 5]. Современные подходы в лечении шизофрении направлены на минимизацию продолжительности периода от появления ранних симптомов до начала лечения, что предполагает использование низких доз нейролептиков еще до манифестации развернутой клинической картины [2, 5]. Однако применение этой группы препаратов сопряжено с риском развития гиперпролактинемии, поскольку все антипсихотики в той или иной степени являются антагонистами дофаминовых рецепторов, а дофамин – основной пролактин ингибирующий фактор [6].

Пролактин – пептидный гормон, секретируемый лактотрофными клетками передней доли

гипофиза, функции которого связаны с репродукцией, беременностью и лактацией. Факторами, стимулирующими секрецию пролактина, являются тиреотропин-рилизинг гормон, вазоактивный интестинальный полипептид, окситоцин, стресс, сексуальная активность и эстрогены (по механизму положительной обратной связи и опосредованно, благодаря антидофаминергическим свойствам). Основной механизм регуляции синтеза пролактина – его ингибирование дофамином: связываясь с D2 рецепторами на мембране лактотрофов, дофамин импульсно ингибирует секрецию пролактина [7].

Повышение уровня пролактина, ассоциированное с приемом нейролептиков, чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами. По разным данным, распространенность варьирует от 47 до 93% [6, 8, 9]. Гиперпролактинемия может стать причиной нарушений менструального цикла, галактореи, половой дисфункции, бесплодия, атрофических изменений слизистой влагалища, остеопороза [8, 10]. Учитывая молодой возраст начала шизофрении, сопряженный с активным нейроэндокринным и половым созреванием и функционированием, особую значимость имеет диагностика гормональных нарушений на фоне приема нейролептиков на ранних этапах развития заболевания.

До сих пор дискуссионным остается вопрос роли изменения уровня пролактина в патогенезе шизофрении [11, 12]. Поэтому актуальным является изучение связи уровня пролактина с выраженностью психопатологической симптоматики и откликом на фармакотерапию [12, 13, 14, 15].

Целью данной работы стало определение уровня пролактина у пациенток с шизофрени-

ей на ранних этапах заболевания, исследование связи особенностей клинико-психопатологической симптоматики и отклика на фармакотерапию с гормональным статусом в условиях приема антипсихотических препаратов.

Материал и методы

Проведено когортное проспективное исследование на базе женского психиатрического отделения УЗ «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология». Обследованы 30 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Медиана возраста – 28 (22; 32). Нозологическая структура: 27 пациенток с параноидной шизофренией (F20.0) и 3 пациентки с острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении (F23.1). Диагнозы установлены в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10. Медиана длительности заболевания составила 15 (5; 24) месяцев. Все пациенты принимали фармакологическое лечение в средних терапевтических дозах с учетом характера и выраженности психопатологической симптоматики, спектра психотропной активности антипсихотика и побочных эффектов. Тринадцать (43,3%) пациенток принимали типичные нейролептики (галоперидол, трифлуоперазин и зуклопентиксол), 17 (56,7%) – атипичные: 8 (26,7%) – рисперидон, 6 (20%) – клозапин, 2 (6,7%) – кветиапин, 1 (3,3%) – оланзапин.

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие; возраст от 18 до 35 лет; диагноз шизофрении или острое психотическое расстройство, по МКБ-10; отсутствие эндокринных, соматических и гинекологических заболеваний; отсутствие беременности, лактации, приема комбинированных оральных контрацептивов; нормальный менструальный цикл.

В качестве контрольной группы были обследованы 30 здоровых женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Медиана возраста – 24,5 (22; 31) года. Критерии включения в контрольную группу следующие: информированное согласие на участие; возраст от 18 до 35 лет; отсутствие психических расстройств, эндокринных, соматических и гинекологических заболеваний; нормальный менструальный цикл; отсутствие беременности, лактации и приема комбинированных оральных контрацептивов.

Основная и контрольная группы не различались по возрасту: $p=0,55$.

У всех женщин дважды определяли уровень пролактина в сыворотке крови: в фолликулярной (5-7 день) и лютеиновой (20-22 день) фазах менструального цикла. У пациенток уровень пролактина измерялся в первом цикле после поступления в стационар. Забор крови из вены производился утром с 7 до 8 часов, натощак. Сыворотка крови

хранилась при температуре -20°C . Количественное определение содержания пролактина производилось методом иммуноферментного анализа на фотометре «Sunrise» (Австрия) с использованием реактивов изготовителя «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», Россия. Референтные значения пролактина для женщин – 74-745 мМЕ/л. Оценка тяжести психопатологической симптоматики осуществлялась трижды (в дни забора крови и спустя 2 недели после второго забора крови) с помощью клинических шкал SAPS (шкала для оценки позитивных симптомов) и SANS (шкала для оценки негативных симптомов) (Nancy S. Andreasen, 1982) в адаптированной русской версии (С. Н. Мосолов, 2001). Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биоэтики.

Статистический анализ данных производился с помощью программы Statistica 10.0. Используются методы описательной статистики, корреляционный анализ Спирмена, непараметрический тест Манна-Уитни для независимых выборок (различия считались статистически значимыми при $p<0,05$), для зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона (с учетом поправки Бонферрони различия считались статистически значимыми при $p<0,001$). Данные представлены в форме Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ и UQ – нижний и верхний квартили.

Результаты и обсуждение

Анализ социально-демографических и анамнестических сведений обследованных пациенток представлен в табл. 1.

В результате исследования выявлен повышенный уровень пролактина в основной группе по сравнению с контрольной в двух измерениях (табл. 2). Оценка выраженности гиперпролактинемии проводилась в соответствии с рекомендациями Эндокринологического научного центра РАМН [10].

Умеренная гиперпролактинемия до 1600 мМЕ/л наблюдалась у 10 (33,3%) пациенток при первом определении и у 12 (40%) – при повторном. Гиперпролактинемия выше 1600 мМЕ/л определялась у 12 (40%) женщин при первом и в 13 (43,3%) случаях – при втором измерении. У 4 (13,3%) пациенток был нормальный уровень пролактина в двух определениях. Двое

Таблица 1. – Характеристика основной группы

Уровень образования	Семейное положение	Количество беременностей	Количество родов	Половая жизнь	Семейный анамнез	Количество госпитализаций
высшее 13 (43,3%);	замужем 13 (43,3%);	0 – 17 (56,7%);	0 – 18 (60%);	virgo – 9 (30%);	неотягощен – 21 (70%);	1 – 12 (40%);
среднее специальное 8 (26,7%);	не замужем 8 (26,7%);	1 – 4 (13,3%);	1 – 5 (16,7%);	регулярная – 17 (56,7%);	отягощен по шизофрении – 5 (16,7%);	2 – 12 (40%)
среднее (30%)	разведена 9 (30%)	2 – 7 (23,3%); 3 – 2 (6,7%)	2 – 5 (16,7%); 3 – 2 (6,7%)	отсутствует в настоящее время – 4 (13,3%)	отягощен по другим психическим расстройствам – 4 (13,3%)	больше 2 – 6 (20%)

Таблица 2. – Концентрация пролактина в сыворотке крови, мМЕ/л

	Основная группа n=30	Контрольная группа n=30	p*
I	1428,3 (706,4; 2511,9)	695,4 (554; 810)	p=0,0001
II	1311,8 (774,8; 3039)	617,5 (531; 861,4)	p<0,001

* - достоверность различий в уровне пролактина между основной и контрольной группами при $p<0,05$ (тест Манна-Уитни)

из них принимали клозапин, одна – кветиапин, и одна – трифлуоперазин. У 1 (3,3%) женщины с гиперпролактинемией в первом определении уровень гормона нормализовался при повторном исследовании на фоне приема кветиапина. У 7 (23,3%) пациенток наблюдалась галакторея, причем у 3 из них уровень пролактина находился в пределах физиологической нормы в двух определениях. Уровень пролактина с учетом приема нейролептических препаратов представлен в таблице 3.

Таблица 3. – Уровень пролактина в сыворотке крови у пациенток с учетом нейролептической терапии

	Нормальный уровень пролактина, 74-745 мМЕ/л		Умеренная гиперпролактинемия, 745-1600 мМЕ/л		Гиперпролактинемия >1600 мМЕ/л	
	n ₁ =8	n ₂ =5	n ₁ =10	n ₂ =12	n ₁ =12	n ₂ =13
кветиапин	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
клозапин	3 (10%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
оланзапин рисперидон	1 (3,3%)	0 (0%)	3 (10%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)
галоперидол трифлуоперазин зуклопентиксол	3 (10%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)

n1 – количество человек при первом определении уровня пролактина в крови;

n2 – количество человек при повторном определении уровня пролактина в крови

Полученные результаты свидетельствуют о том, что типичные нейролептики и такие атипичные антипсихотики, как рисперидон и оланзапин, сопоставимы по способности повышать концентрацию пролактина в сыворотке крови в исследуемой выборке. В этом наши данные согласуются с данными некоторых других исследований [6, 8].

Результаты оценки выраженности позитивной и негативной симптоматики с помощью клинических шкал SAPS и SANS у обследованных пациенток в процессе лечения представлены в таблице 4.

В результате исследования с помощью корреляционного анализа Спирмена обнаруже-

Таблица 4. – Динамика выраженности психопатологической симптоматики

N=30	I	II	III	p**
SAPS (общая сумма баллов)	45 (32;56)	30 (15; 40)	16 (9; 29)	n=30 p<0,001
SANS (общая сумма баллов)	44,5 (32; 60)	30 (19; 46)	19 (13; 33)	n=30 p<0,001

p** – достоверность различий между 1 и 3 обследованием по шкалам SAPS и SANS при $p<0,001$ (критерий Вилкоксона)

на достоверная положительная связь уровня пролактина в сыворотке крови при повторном определении с приемом рисперидона, типичных нейролептиков ($r=0,532$; $p=0,002$) и с выраженностью позитивной симптоматики в двух повторных обследованиях (SAPS 2 – $r=0,393$; $p=0,031$; SAPS 3 – $r=0,385$; $p=0,035$). Не обнаружено достоверных корреляционных связей концентрации пролактина с выраженностью негативной симптоматики, а также длительностью заболевания и количеством госпитализаций.

Исследование отклика на психофармакотерапию проводилось на основании результатов анализа динамики выраженности психопатологических симптомов. Ответ на фармакологическое лечение определяется как клинически значимое глобальное улучшение психопатологической картины независимо от того, сохраняются ли отдельные симптомы [16]. Общая тенденция по группе показала достоверное уменьшение выраженности как позитивных, так и негативных симптомов. Спустя 4 недели после первого обследования позитивные и негативные симптомы редуцировались полностью у 13 (43,3%) пациенток. Умеренная выраженность позитивных симптомов сохранялась у 14 (46,7%) чел., преимущественно за счет формальных нарушений мышления и необычного поведения. Негативные симптомы умеренной степени обнаруживались у 13 (43,3%) женщин. У 2 (6,7%) чел. отмечалась значительная выраженность, а у 1 (3,3%) пациентки – отрицательная динамика в позитивной симптоматике. Отчетливые негативные симптомы сохранялись в 4 (13,3%) случаях.

Выводы

1. Гиперпролактинемия наблюдалась у 83,3% пациенток с шизофренией на ранних этапах заболевания в условиях приема нейролептиков.

2. Выявлена достоверная связь уровня пролактина с приемом рисперидона и типичных нейролептиков (галоперидола, трифлуоперазина, зуклопентиксола) в исследуемой группе пациенток.

3. Отклик на фармакотерапию в виде уменьшения выраженности позитивной симптоматики отрицательно связан со стойким повышением уровня пролактина у женщин с шизофренией на ранних этапах заболевания.

Литература

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. – 5nd ed. – Washington : New School Library, DC, 2013. – 947 p.
2. The recognition and management of early psychosis: a preventive approach / ed.: H. J. Jackson, P. D. McGorry. – New York : Cambridge University Press, 2009. – 424 p.
3. Current schizophrenia / ed.: M. Lambert, D. Naber. – 3nd ed. – London : Springer Healthcare Ltd, 2012. – 173 p.
4. Kahn, R. S. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia / R. S. Kahn, I. E. Sommer // *Molecular Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – P. 84-97.
5. Schizophrenia: recent advances in diagnosis and treatment / P. G. Janicak, S. R. Marder, R. Tandon, M. Goldman. – New York : Springer Science+Business Media, 2014. – 331 p.
6. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia / J. R. Bostwick [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 64-73.
7. Williams textbook of endocrinology / Sh. Melmed, K. Polonsky, P. R. Larsen, H. Kronenberg. – 13nd ed. – Philadelphia : Elsevier, 2016. – 1853 p.
8. Tomova, N. Guidance on the treatment of antipsychotic induced hyperprolactinemia in adults: version 1 [Electronic resource] / N. Tomova, R. Whale, G. Caldwell // NHS Foundation Trust. – 2014. – Mode of access: http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/hyperprolactinaemia_glines_-_final_-_0414.pdf. – Date of access: 16.04.2017.
9. Wieck, A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequences / A. Wieck, P. M. Haddad // *British Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 182. – P. 199-204.
10. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин : пособие для врачей / Е. И. Марова, Л. К. Дзеранова, В. В. Вакс ; под ред. Г. А. Мельниченко. – Москва : ГУ «Эндокр. науч. центр РАМН», 2007. – 33 с.
11. Hamner, M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels / M. Hamner // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 14, № 3. – P. 163-173.
12. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis / A. Riecher-Rössler [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43. – P. 2571-2582.
13. Горобец, Л. Н. Секретция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении / Л. Н. Горобец, М. И. Матросова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 10. – С. 17-22.
14. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients [Electronic resource] / M. Segal [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2006. – Mode of access: https://yedion.yvc.ac.il/info/Course/Teacher_000000491_Z29731994918795727.pdf. – Date of access: 10.03.2017.
15. Relationship between plasma levels of prolactin and the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia / M. A. Ates [et al.] // *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 27-37.
16. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia / M. Carbon [et al.] // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 505-524.

References

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5nd ed. Washington: New School Library, DC; 2013. 947 p.
2. Jackson HJ, McGorry P.D, editors. The recognition and management of early psychosis: a preventive approach. New York: Cambridge University Press; 2009. 424 p.
3. Lambert M, Naber D, editors. Current schizophrenia. 3nd ed. London: Springer Healthcare Ltd; 2012. 173 p.
4. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2015;20:84-97.
5. Janicak PG, Marder SR, Tandon R, Goldman M. Schizophrenia: recent advances in diagnosis and treatment. New York: Springer Science+Business Media; 2014. 331 p.
6. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64-73.
7. Melmed Sh, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology. 13nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 1853 p.
8. Tomova N, Whale R, Caldwell R. Guidance on the treatment of antipsychotic induced hyperprolactinemia in adults: version 1. *NHS Foundation Trust*. 2014. Available at: http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/hyperprolactinaemia_glines_-_final_-_0414.pdf. (accessed 16.04.2017).
9. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequences. *British Journal of Psychiatry*. 2003;182:199-204.
10. Marova EI, Dzeranova LC, Waks WW. Giperprolaktinemija u zhenshin i muzhchin [Hyperprolactinemia in women and men]. Moskva: GU «Jendokr. nauch. centr RAMN»; 2007. 33 p. (Russian).
11. Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2002;14(3):163-173.
12. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, Fleischhacker WW. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychological Medicine*. 2013;43:2571-2582.
13. Gorobec LN, Matrosova MI. Sekretcija prolaktina i perifericheskikh polovykh gormonov u bol'nyh s pervym jepizodom shizofrenii [Prolactin and peripheral gonadal hormones secretion in first episode schizophrenic patient]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(10):17-22. (Russian).
14. Segal M, Avital A, Berstein S, Derevenski A, Sandbank S, Weizman A. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2006;27. Available at: https://yedion.yvc.ac.il/info/Course/Teacher_000000491_Z29731994918795727.pdf. (accessed 10.03.2017).
15. Ates MA, Tutuncu R, Oner I, Ercan S, Basoglu C, Algul A, Balibey H, Ipcioglu OM, Cetin M, Ebrinc S. Relationship between plasma levels of prolactin and the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2015;25(1):27-37.
16. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16(4):505-524.

PROLACTIN LEVEL IN NEUROLEPTICS MEDICATED FEMALE SCHIZOPHRENIA PATIENTS DURING EARLY STAGES OF THE DISEASE

Yankouskaya A. H.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Introduction. The principal method of schizophrenia treatment still remains antipsychotic medication. Taking into account the property of neuroleptics to increase the prolactin level, it is important to study the relationship of the hormonal status with the features of psychopathological symptoms and treatment response in women with schizophrenia.

Aim of the study: the investigation of associations between prolactin level and features of psychopathological symptoms and treatment response in female schizophrenia patients during early stages of the disease.

Material and methods. 60 women aged 18 to 35 years were assessed: 30 patients with schizophrenia (duration of the disease up to 3 years) and 30 healthy women. Clinical-psychopathological, laboratory methods, clinical scales SAPS, SANS and statistical data analysis were used.

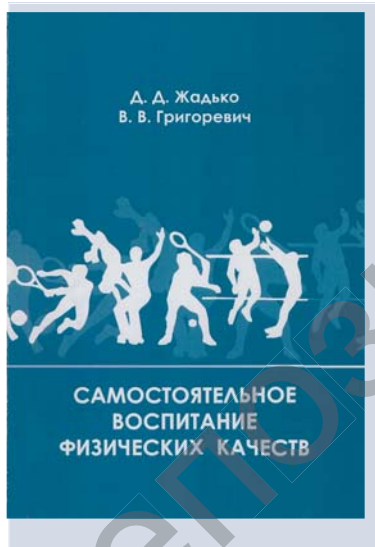
Results. Hyperprolactinemia was detected in 83.3% patients. Positive correlation between prolactin serum concentration and risperidone and conventional neuroleptics administration and severity of positive symptoms in the dynamics of treatment was observed.

Conclusions. Elevated prolactin level is common in women with schizophrenia in the early stages of the disease associated with risperidone and conventional neuroleptics administration, as well as with less treatment response.

Keywords: hyperprolactinemia, schizophrenia, neuroleptics, positive and negative symptoms, treatment response.

Поступила: 22.03.2017

Отрецензирована: 04.04.2017



Самостоятельное воспитание физических качеств : учебно-методическое пособие для студентов специальностей 1-79 01 01 "Лечебное дело", 1-79 01 02 "Педиатрия", 1-79 01 04 "Медико-диагностическое дело", 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело" / Д. Д. Жадько, В. В. Григоревич ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра физического воспитания и спорта. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 101 с. : табл. – Библиогр.: с. 100-101. – ISBN 978-985-558-810-9.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов 3 и 4 курсов лечебного, педиатрического, медико-психологического и медико-диагностического факультетов, занимающихся по дисциплине «физическая культура» на основном, подготовительном и специальном учебном отделении. Учебно-методическое пособие расширяет представление о методиках самостоятельного развития физических качеств, формах и методах повышения физической подготовленности во внеаудиторное время, основных методах самоконтроля физического состояния и функциональных показателей основных систем организма.