

# Эндокринная система

**Башилова Елена Николаевна**  
доцент кафедры гистологии,  
канд. мед. наук



# План:

---

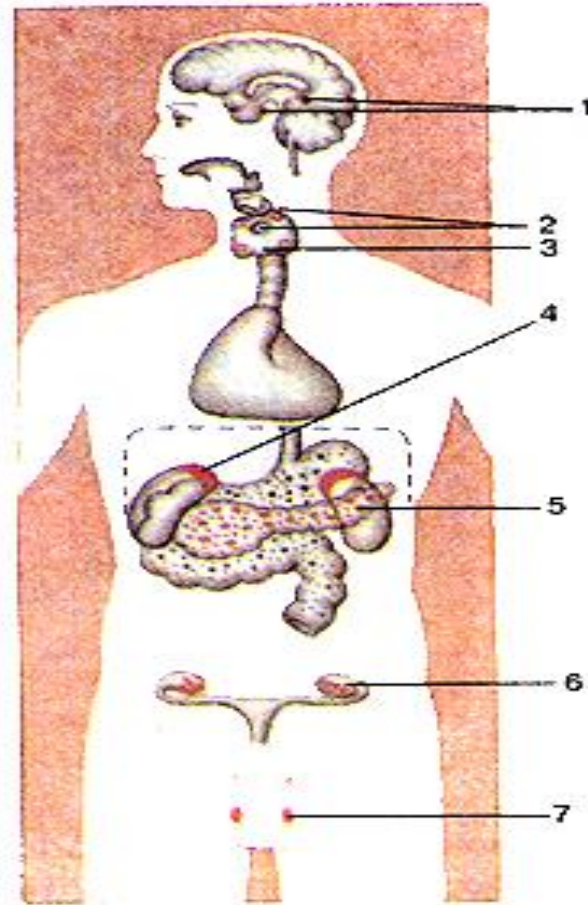
1. Общая морфофункциональная характеристика эндокринной системы;
2. Понятие о гормонах. Их классификация и механизмы действия.
3. Центральные органы эндокринной системы (источники развития, особенности строения, гормоны)
  - Гипоталамус
  - Гипофиз
  - Эпифиз (источники развития, особенности строения, гормоны)
4. Периферические органы эндокринной системы:
  - Щитовидная железа
  - Паращитовидные железы
  - Надпочечники

# Общая характеристика

Эндокринная система совместно с нервной системой регулируют и координируют функции организма.

Эндокринная система осуществляет свою деятельность посредством *гормонов-БАВ*, вырабатываемых эндокринными клетками и воздействующие на клетки-мишени. Гормоны влияют на клеточный геном и на процессы катаболизма и анаболизма.

- *белковые=пептидные* (взаимодействуют с циторецепторами-клетки-мишени, активируя аденилатциклазу)
- *стероидные* (растворяясь в биологической мембране, проникают в клетку, взаимодействуя с ядерными рецепторами)





# ГОРМОНЫ

## Белки и полипептиды

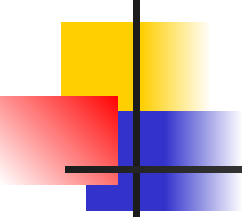
гормоны гипофиза,  
гипоталамуса,  
поджелудочной железы  
и некоторых других желез

## Аминокислотны е гормоны

Тироксин  
Трийодтиронин  
Адреналин  
Серотонин

## Стероиды- (производные холестерина)

половые гормоны,  
гормоны коры  
надпочечников,  
витамин D2

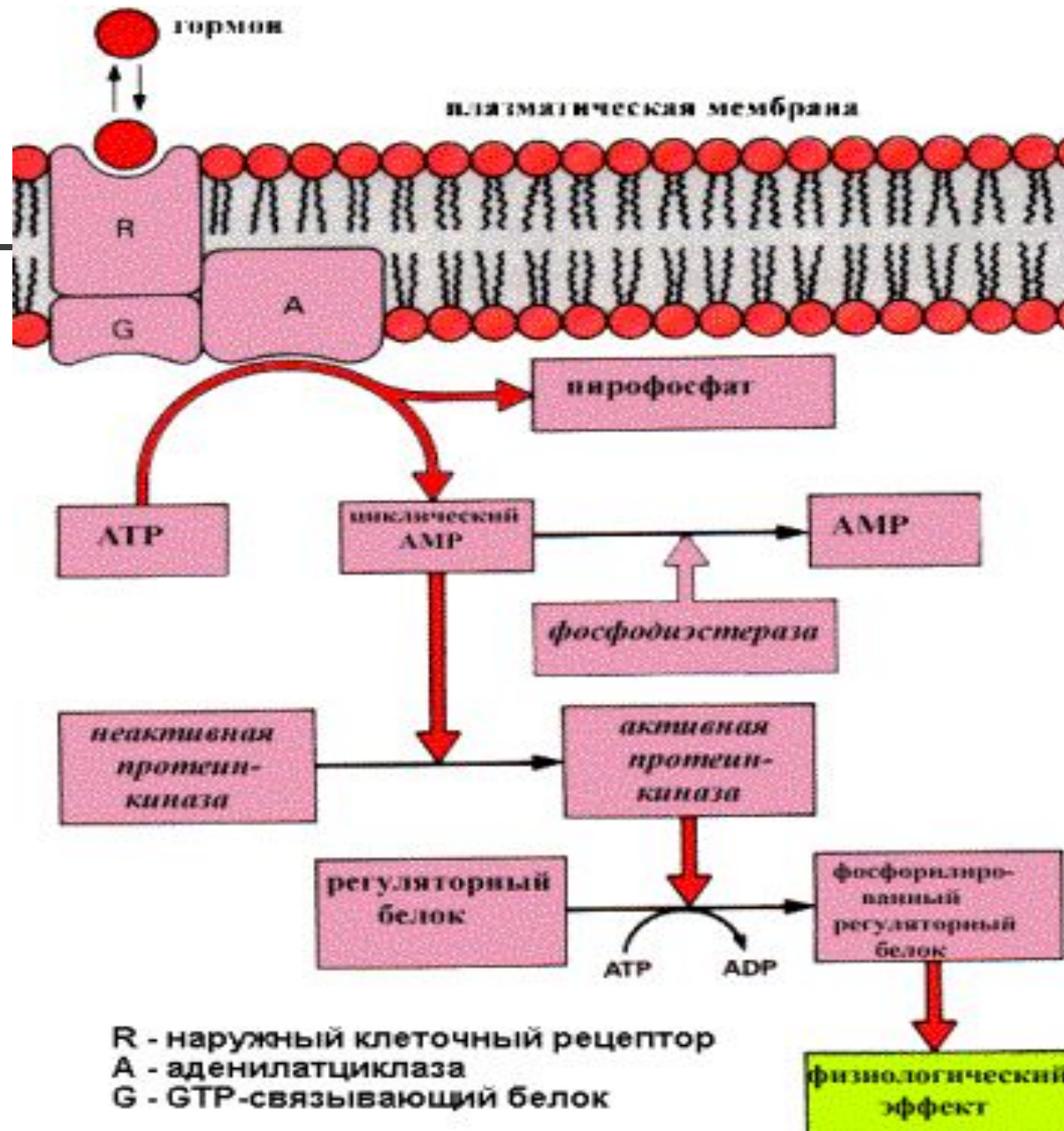


Термин "гормон" был предложен в 1904г. Старлингом Э. (англ. физиолог) и происходит от греческого слова "hormao" - "приводить в движение", "возбуждать" или "пришпоривать".

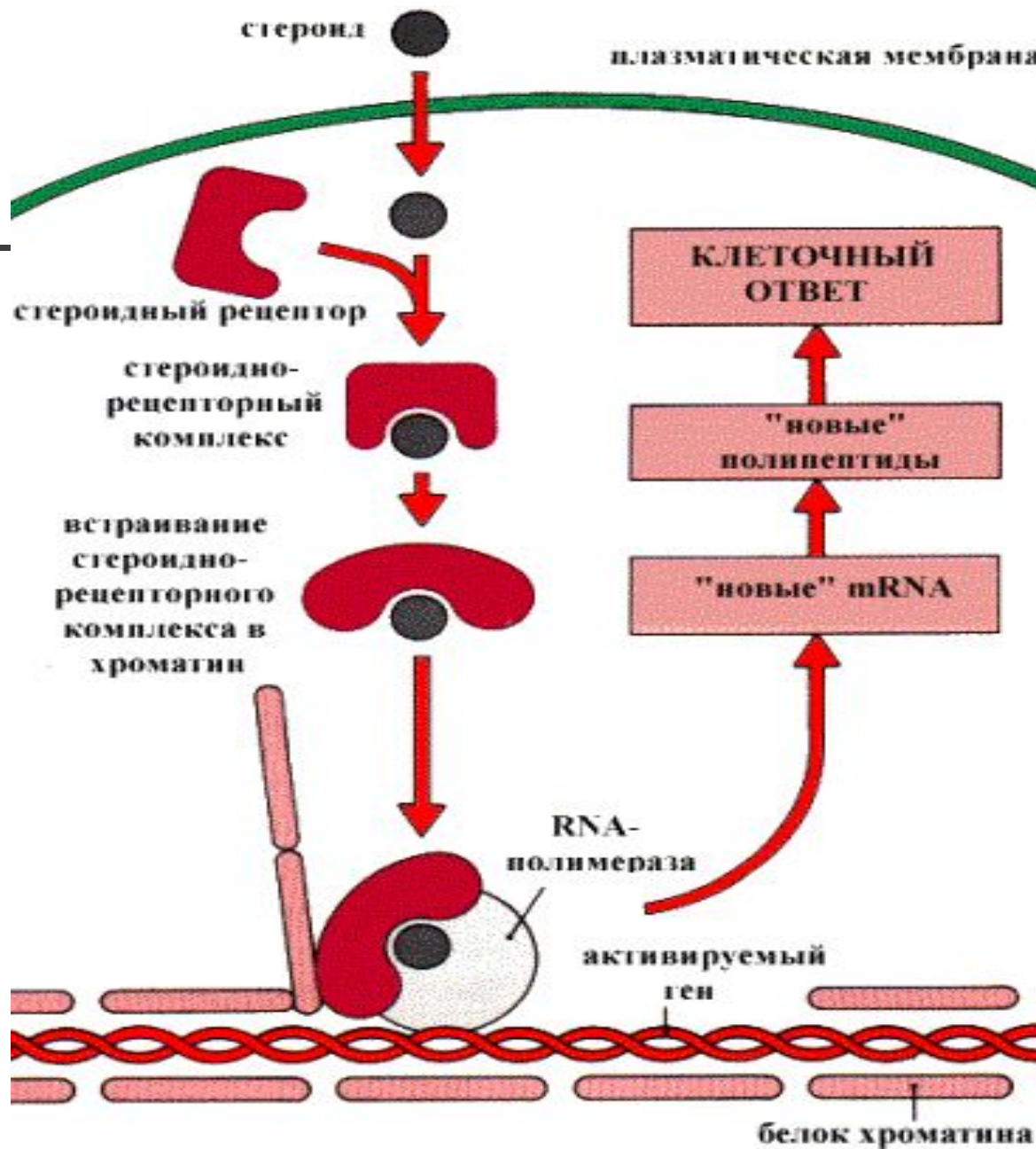
Гормон - это продукт жизнедеятельности клеток эндокринной железы, выделяемый в небольших количествах, но оказывающий сильное регулирующее действие на тот или иной орган.



# Механизм действия пептидных гормонов



# Механизм действия стероидных гормонов



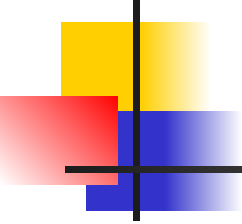


# Особенности действия гормонов

---

- **Дистантность** - *могут вырабатываться далеко от клеток-мишеней;*
- **Специфичность;**
- **Избирательность;**
- **Высокая активность в малых дозах.**





# Морфофункциональная классификация органов эндокринной системы

| Центральные органы               | Периферические органы                                      | Эндокринные части желез смешанной секреции                           | Одиночные нейроэндокринные клетки                                      |
|----------------------------------|--|--|--|
| Гипоталамус<br>Гипофиз<br>Эпифиз | Щитовидные железы<br>Паращитовидные железы<br>Надпочечники | Поджелудочная железа<br>Половые железы<br>Слюнные железы<br>Плацента | Клетки ЖКТ и трахеобронхиального дерева составляют <b>APUD</b> систему |



# Общие принципы строения эндокринных желез

---

- не имеют выводных протоков, выделяют гормоны в кровь;
- богатое кровоснабжение;  
(имеют капилляры фенестрированного или синусоидного типа)
- являются органами паренхиматозного типа, в большинстве своем образованы эпителиальной тканью, формирующей тяжи и фолликулы;
- в эндокринных органах преобладает паренхима, строма развита слабее,
- вырабатывают гормоны - биологически активные вещества, оказывающие выраженные эффекты в малых дозах.



# Источники развития эндокринных желез

---

- нейральный источник - (гипоталамус, эпифиз)
- эпителиальный источник (периферические железы)
- смешанное происхождение- (гипофиз, надпочечники)

# Гипоталамус

Передний  
гипоталамус

Супраоптические  
ядра

**антидиуретический гормон  
(вазопресин),**

Паравентрикулярные  
ядра

**ОКСИТОЦИН**



## Средний гипоаламус

---

1. **Либерины** - усиливающие секрецию гормонов аденогипофизом:  
гонадолиберин, кортиколиберин, соматолиберин  
соматостатин,
2. **Статины** - тормозящие секрецию гормонов аденогипофизом:  
пролактиностатин

## Задний гипоталамус

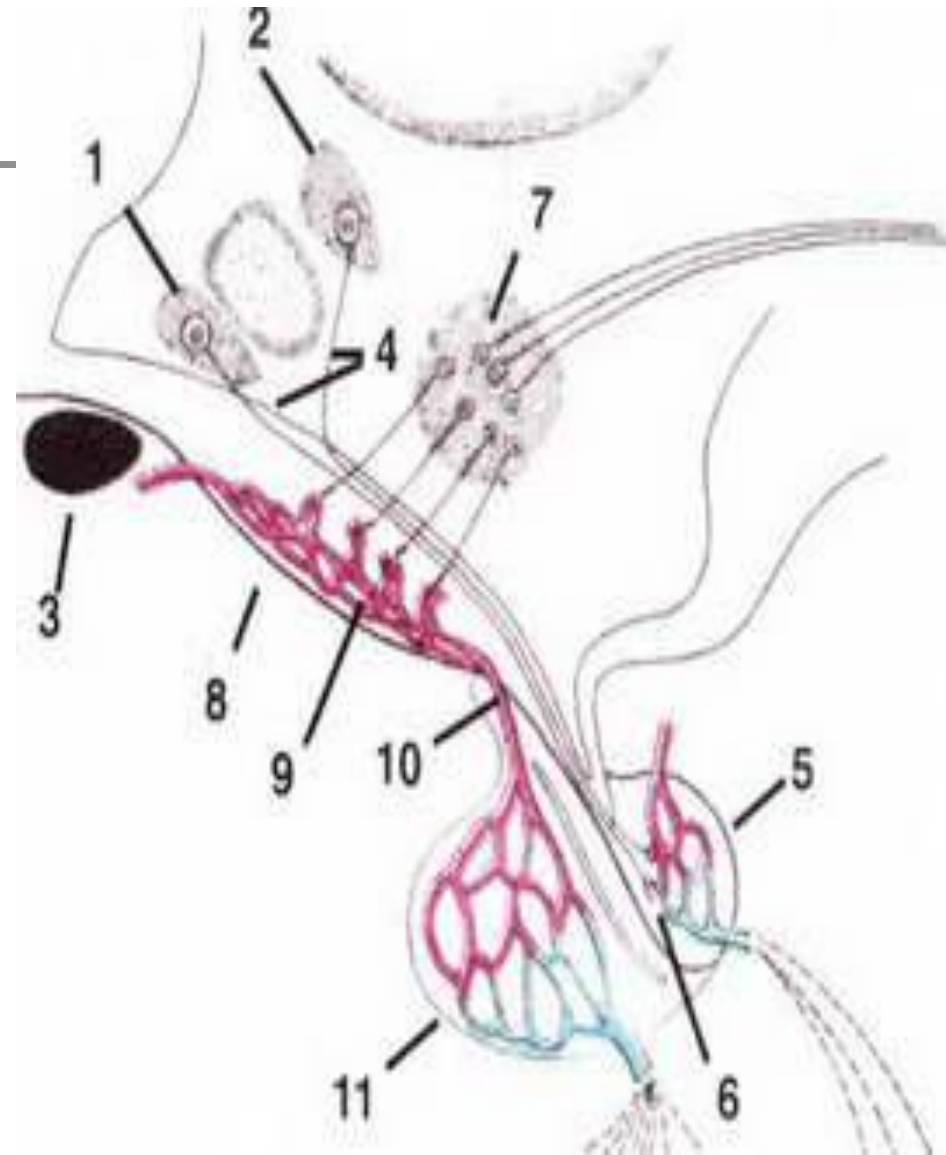
включает маммилярные тела и перифорникальное ядро. Этот отдел не относится к эндокринному, он регулирует содержание глюкозы и ряд поведенческих реакций. Накапливает гормоны гипоталамуса.

### ПЕРВАЯ ГРУППА ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА:

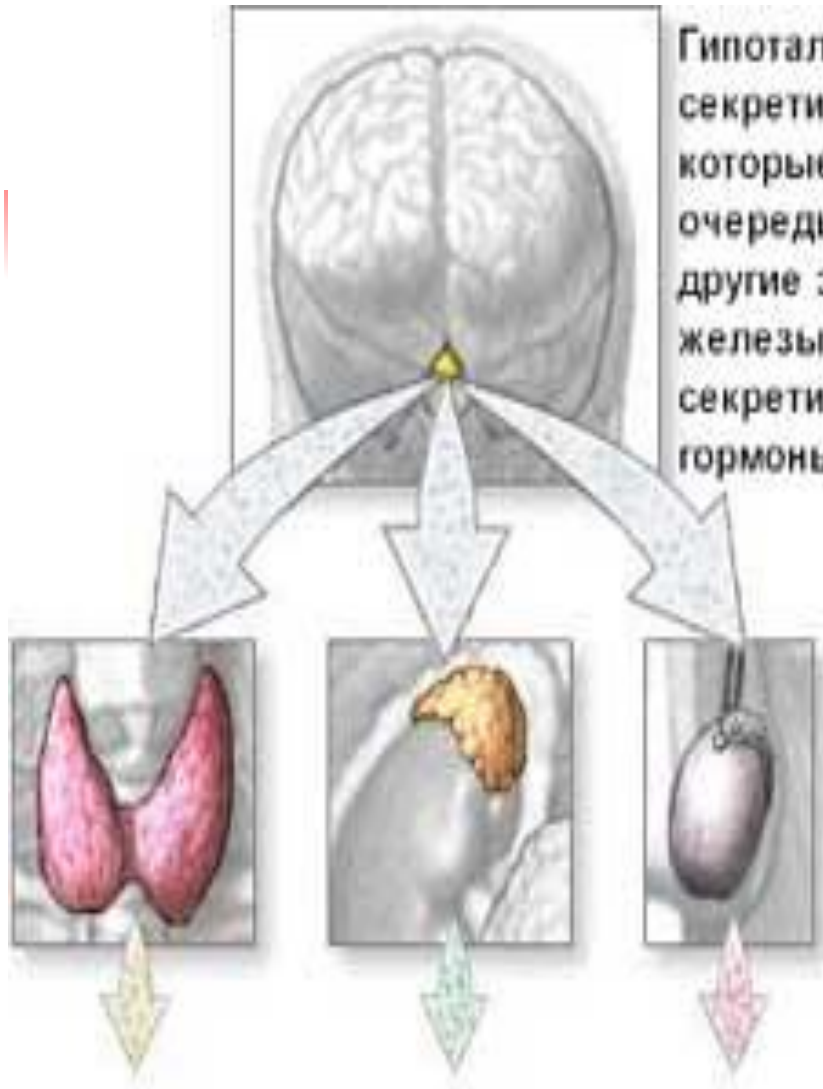
- 1 — супраоптические ядра; находятся над зрительным перекрестом (3);
- 2 — паравентрикулярные ядра; лежат в боковых стенках III желудочка мозга. Содержат крупные нейросекреторные клетки, синтезирующие АДГ (вазопрессин) и окситоцин.
- 4 — аксоны этих клеток: спускаются в заднюю долю (5) гипофиза и образуют здесь
- 6 — аксовазальные синапсы, через которые гормоны попадают в большой круг кровообращения.

### ВТОРАЯ ГРУППА ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА: формирует

- 7 — аркуатовентромедиальный комплекс. Нейросекреторные клетки — мелкие. Продуцируют гормоны, влияющие на гипофиз — либерины и статины.
- Аксоны клеток этих ядер идут в
- 8 — медиальное возвышение и образуют аксовазальные синапсы с
- 9 — первичными капиллярами гипофизарной портальной системы. Отсюда гормоны по портальным венам (10) гипофиза попадают в
- 11 — переднюю долю гипофиза.



# Гипоталамо-гипофизарная система



Гипоталамус секретирует гормоны, которые, в свою очередь, заставляют другие эндокринные железы также секретировать гормоны

Гипоталамус



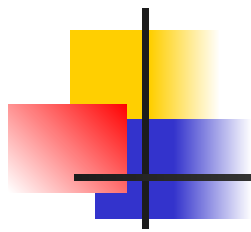
Гипофиз



Периферические железы

Клетки-мишени

- Работает с помощью
- механизмов прямой связи
  - механизмов обратной связи



**ГИПОФИЗ**

Передняя доля  
**(АДЕНОГИПОФИЗ)**

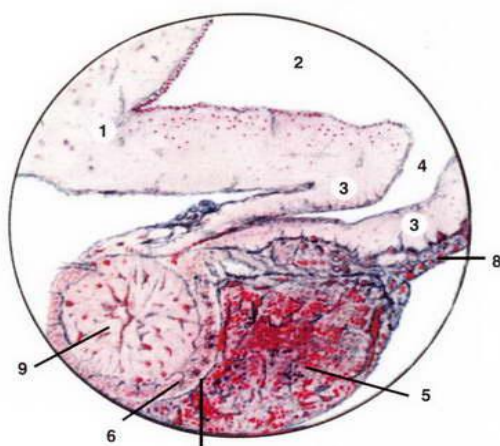
Промежуточная  
доля

Задняя доля  
**(НЕЙРОГИПОФИЗ)**



*Развитие.* Закладывается на 4-5 неделе эмбриогенеза, как результат взаимодействия 2х отдельных зачатков – нейрального и эпителиального.

Эпителиальный образуется из выпячивания эктодермы в области первичной ротовой ямки. Нейроглия дистального конца воронки третьего желудочка формирует нейрогипофиз.



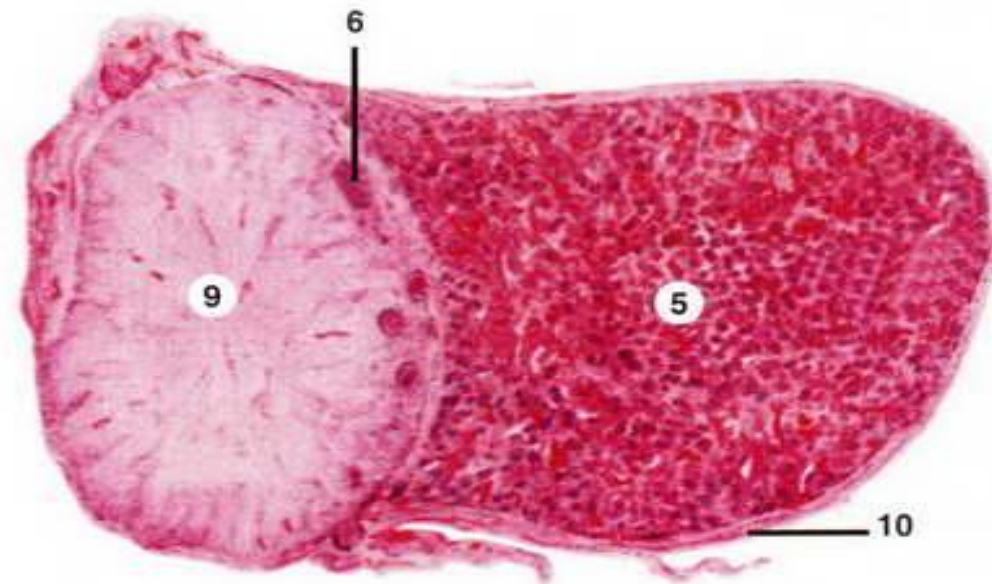
- 1—серый бугор: возвышение на нижней поверхности головного мозга; и в нем:
- 2— нижняя часть третьего желудочка мозга.
- 3 — гипофизарная ножка: связывает серый бугор с гипофизом; и в ней:
- 4 — воронка мозга (продолжение полости третьего желудочка).

● **АДЕНОГИПОФИЗ:**

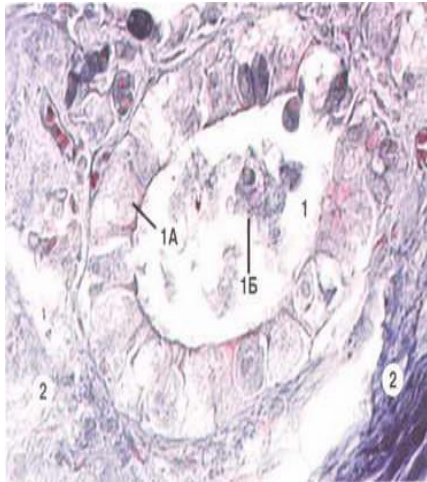
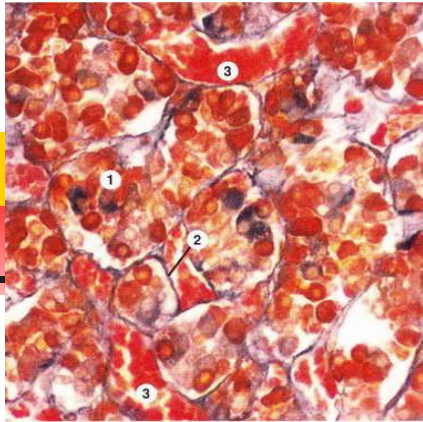
- 5 — передняя доля гипофиза;
- 6 — промежуточная доля; имеет вид узкой полоски с псевдофолликулами; отделена от передней доли
- 7 — гипофизарной щелью;
- 8 — туберальная часть гипофиза: верхний отдел, прилегающий к гипофизарной ножке.

● **НЕЙРОГИПОФИЗ:**

- 9 — задняя доля гипофиза.
- 10 — капсула (из плотной волокнистой соединительной ткани).



# Гипофиз



- 1 — псевдофолликулы
- 1A — слой секреторных клеток
- 1B — коллоидный секрет
- 2 — прослойки соединительной ткани
- 3 — кровеносные сосуды

**АДЕНОГИПОФИЗ** Паренхима состоит из эпителиальных клеток, которые делятся на 2 группы, в зависимости от окрашивания: хромофобные ( $\approx 60\%$ ), не окрашиваются; хромофильные ( $\approx 35-45\%$ ), хорошо развит синтетический аппарат, содержат гранулы в цитоплазме, среди них выделяют: а) ацидофильные ( $\approx 30\%$ ). Выделяют **лактотропный гормон, соматотропин, АКТГ**

б) базофильные ( $\approx 10\%$ ). Выделяют **ФСГ, ЛТГ, ТТГ.**

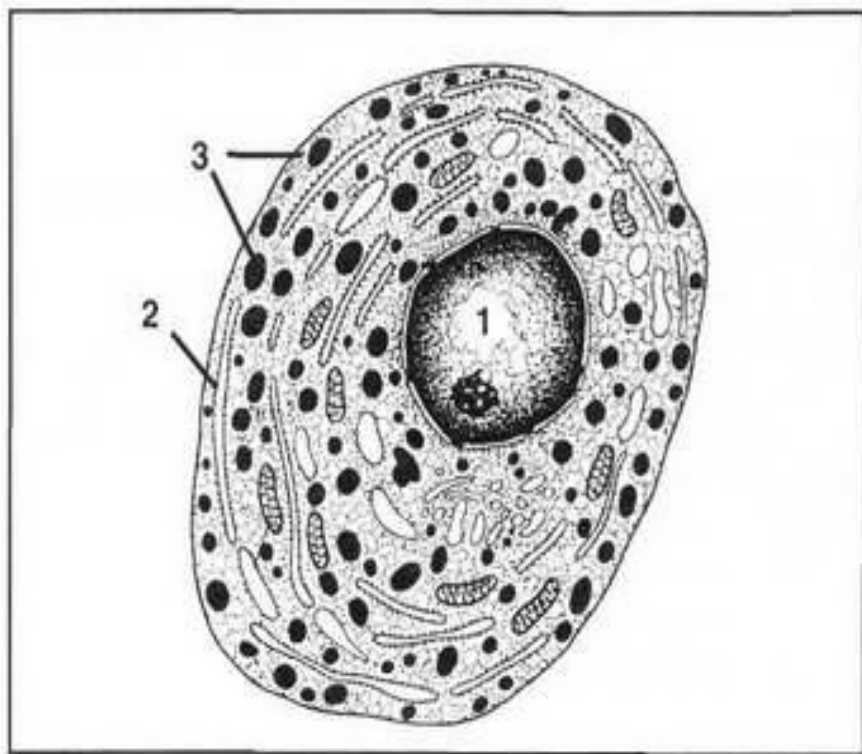
**ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ДОЛЯ** Представлена тонкой полоской эпителия. Аденоциты средней доли способны вырабатывать белковый или слизистый секрет, который, накапливаясь между соседними клетками, приводит к образованию фолликулоподобных кист. От задней доли эпителий средней доли отделяется тонкой прослойкой рыхлой соединительной ткани. Вырабатывает **меланоцитостимулирующий гормон и тиротропный гормон**

1) Ядро

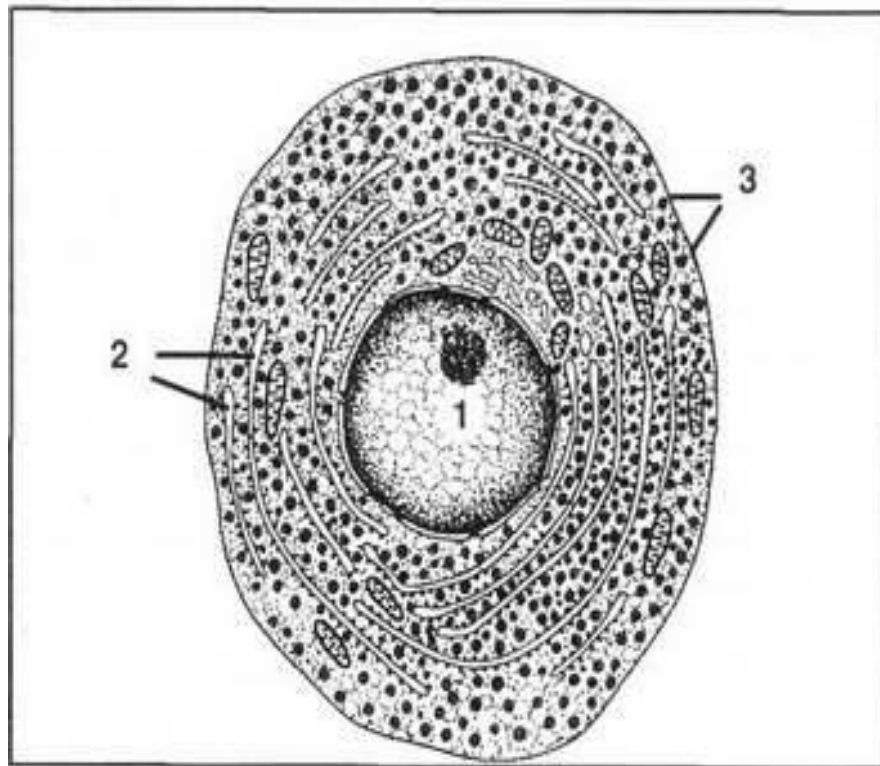
2) ЭПС

3) Секреторные гранулы

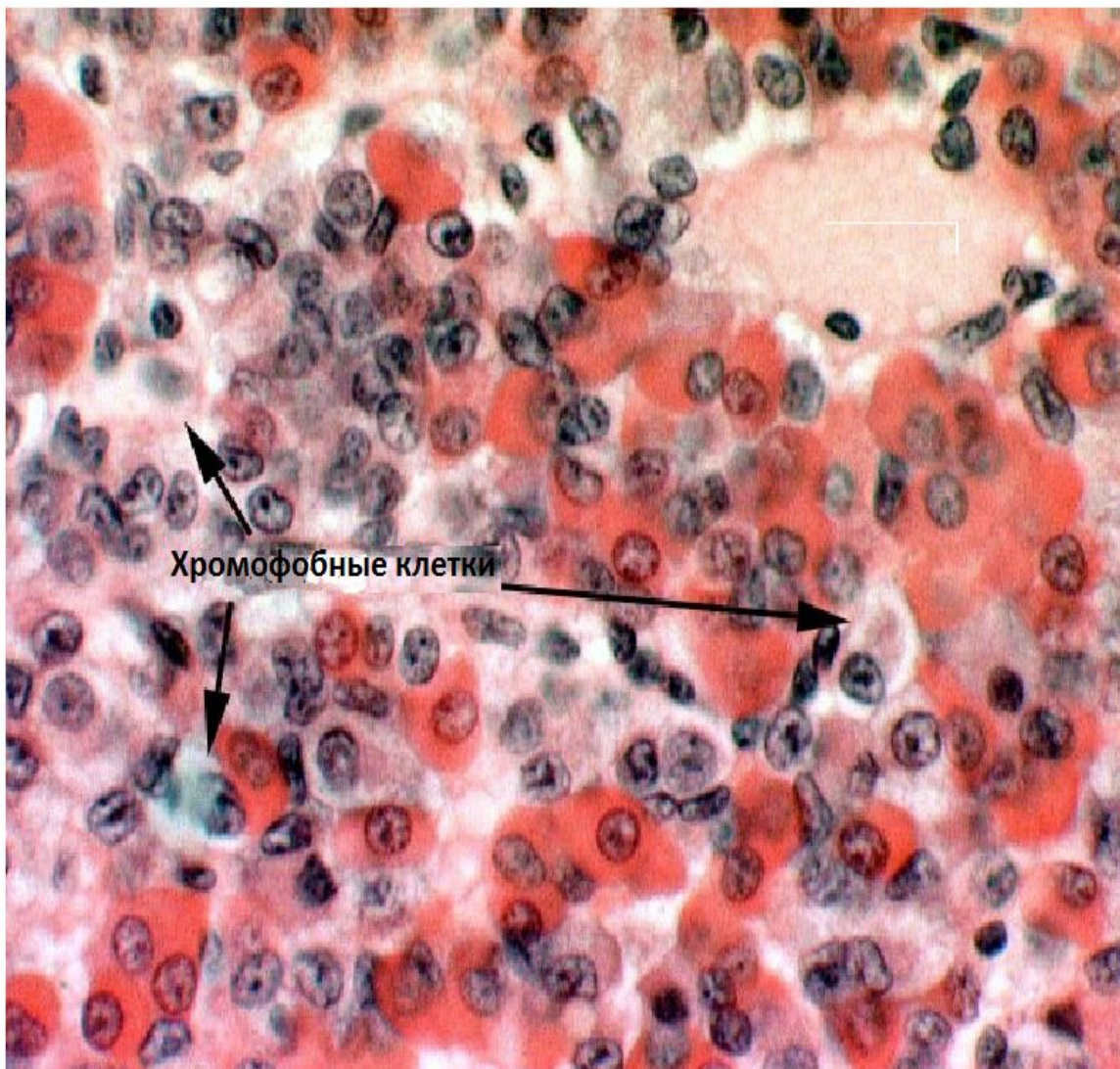
в) Ацидофильная  
лактотропная клетка



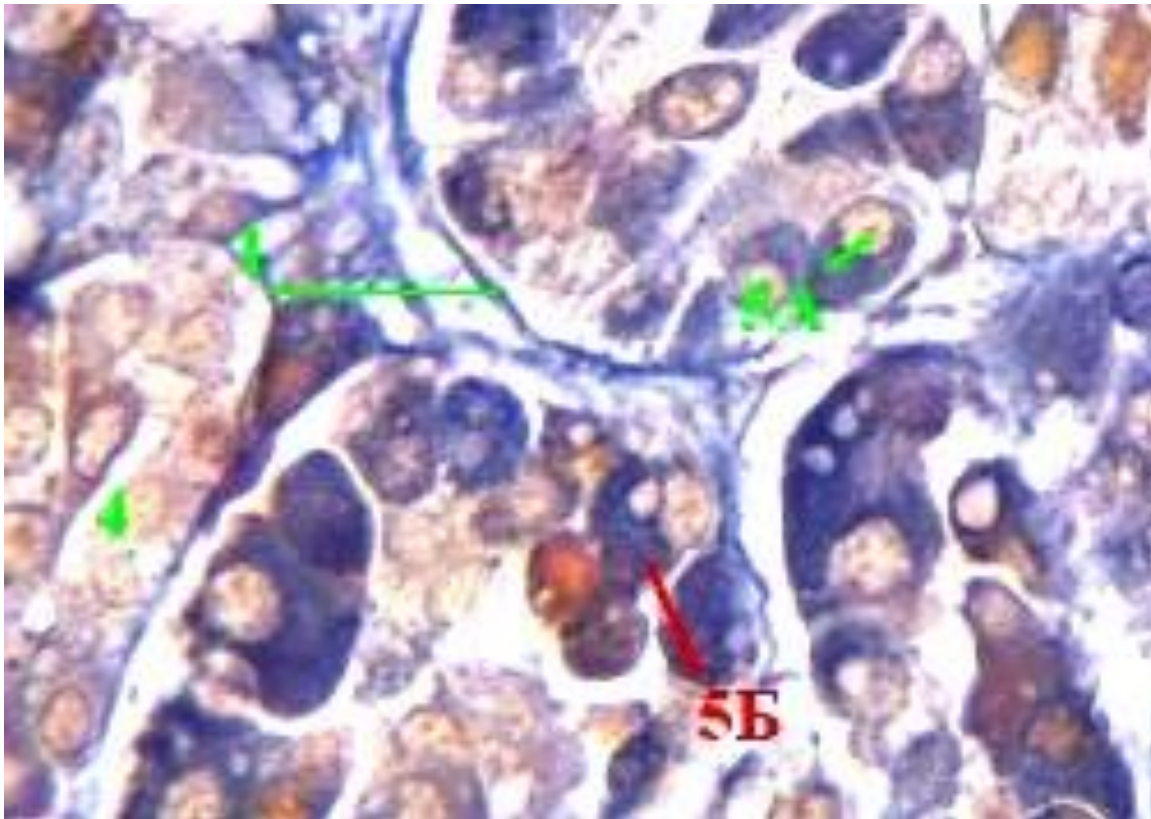
б) Ацидофильная  
соматотропная клетка



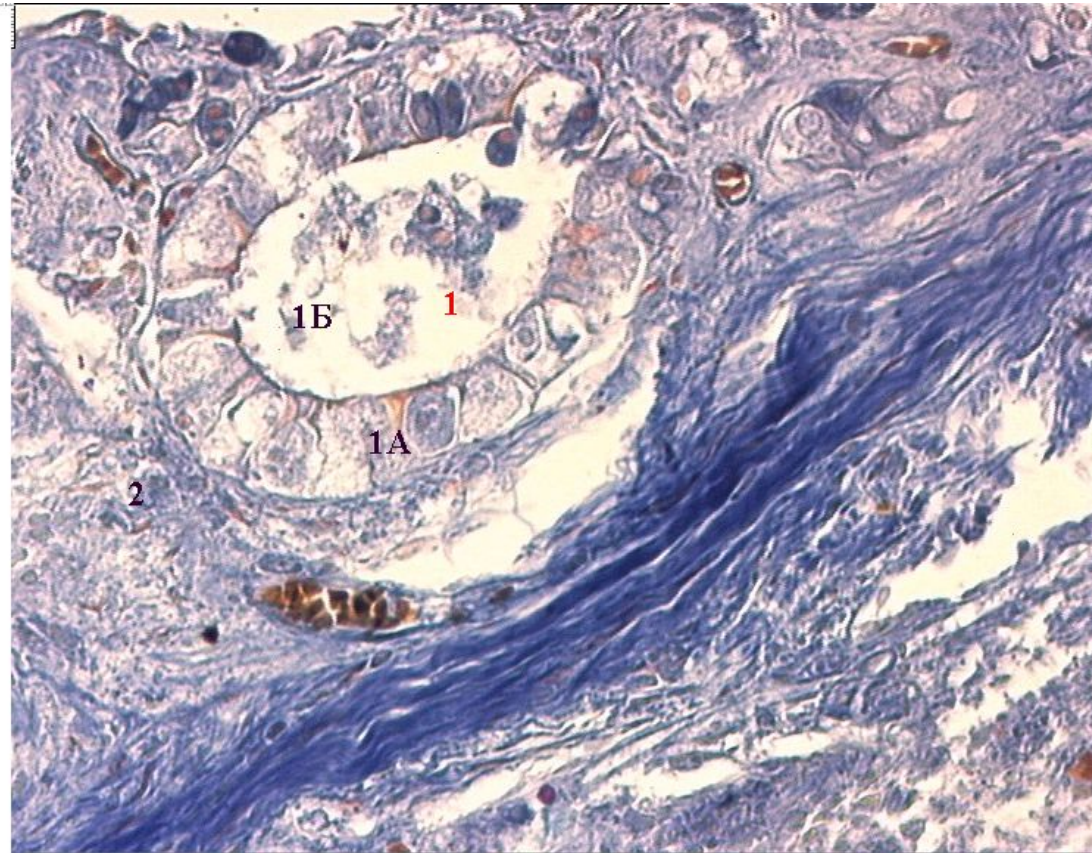
# Аденогипофиз



Участок аденогипофиза с  
преобладанием  
базофильных клеток.  
Окраска смесью Маллори  
по Генденгайну

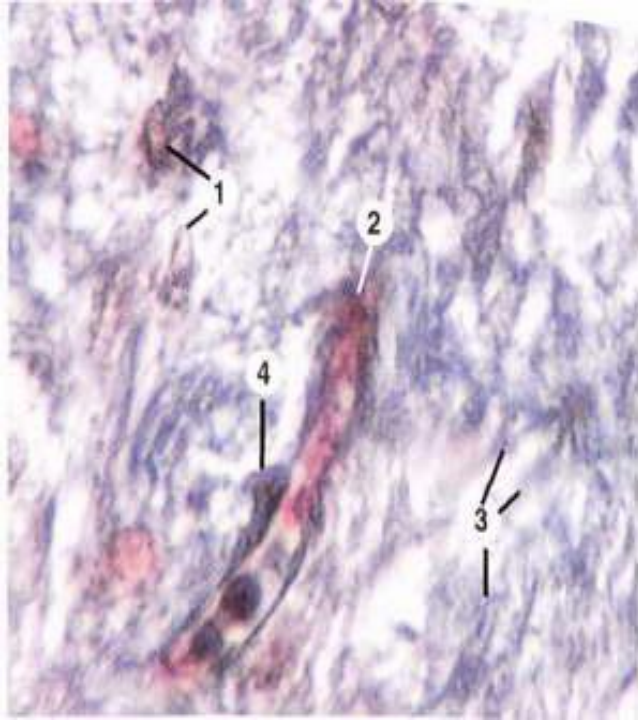


# Средняя доля гипофиза



Гипофиз человека. Окраска смесью Маллори по Генденгайну

# Нейрогипофиз

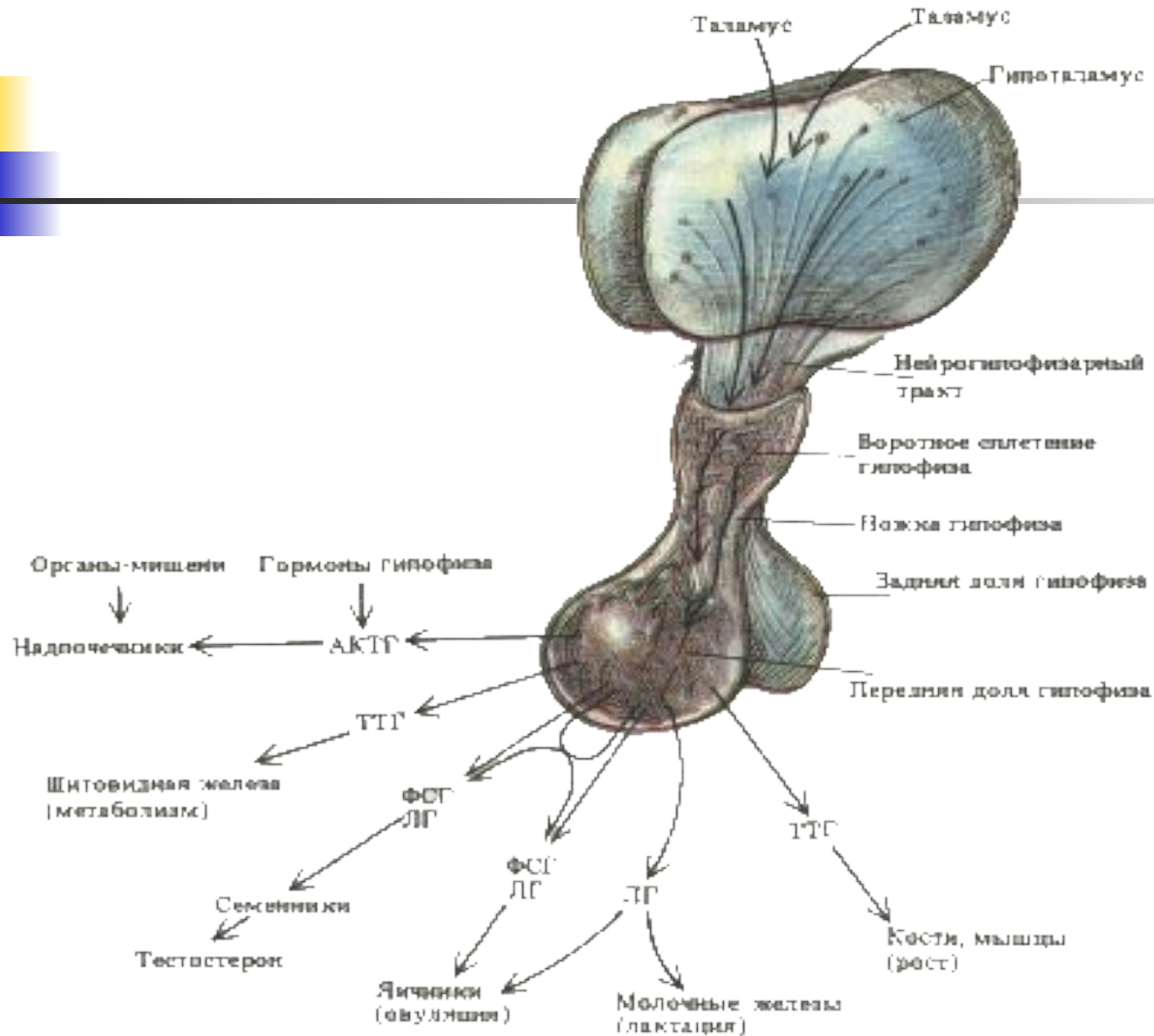


- 1 — питуициты
- 2 — кровеносные  
сосуды
- 3 — аксоны нервных  
клеток  
гипоталамуса
- 4 — накопительные  
тельца (тельца  
Херринга)

Образован в основном клетками эпендимы, имеющими веретеновидную форму и называются питуицитами. Их многочисленные отростки заканчиваются в адвентиции кровеносных сосудов или на базальной мембране капилляров.

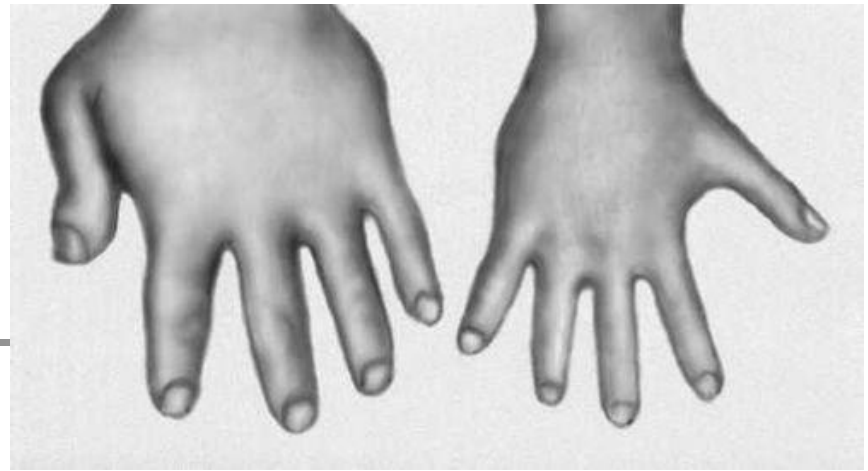
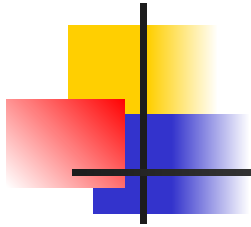
Аккумулируются вазопрессин и окситоцин, вырабатываемые нейросекреторными клетками переднего гипоталамуса. Аксоны этих клеток собираются в гипоталамо-нейрогипофизарные пучки, входят в заднюю долю гипофиза, где заканчиваются крупными терминалями – тельцами Херринга, контактирующими с капиллярами

# Гормоны гипофиза





# Акромегалия



Акромегалия (от греческих слов *acron* - конечность, *megalos* - большой) - заболевание, связанное с усиленной продукцией гормона роста (соматотропного гормона). Характеризуется диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов. Акромегалия встречается у лиц обоего пола, возникает обычно после завершения роста организма, т.е. преимущественно в возрасте 20-40 лет, развивается постепенно, длится много лет. Это заболевание известно ещё с древних времен. При акромегалии изменяется внешний вид, укрупняются черты лица, увеличивается размер стоп и кистей.

# Гигантизм

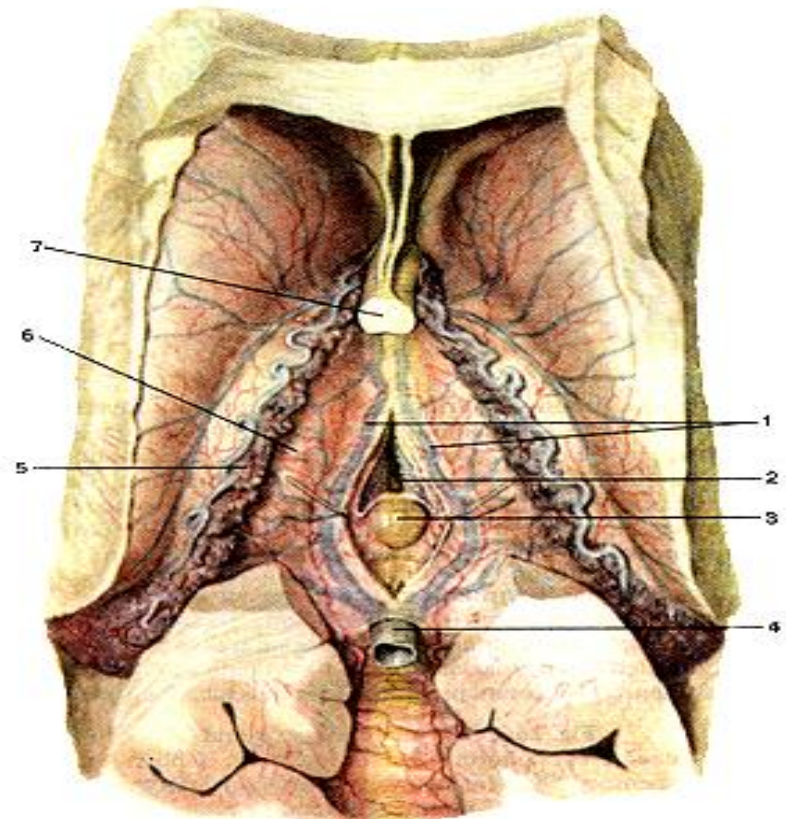


При избыточной выработке гормона роста

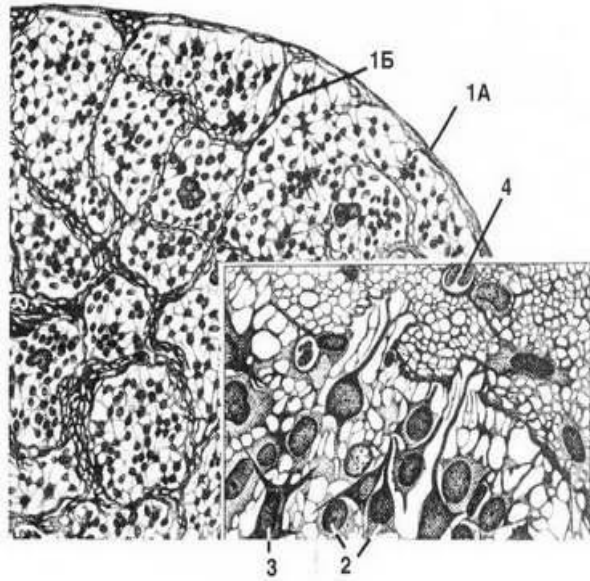
# Эпифиз (шишковидная железа)

Расположен между передними буграми четверохолмия.

Участвует в регуляции процессов, протекающих в организме ритмически или циклически, например, овариально-менструального цикла, связанных с уровнем освещенности. Эпифиз способен различать смену световых раздражений, получаемых организмом.

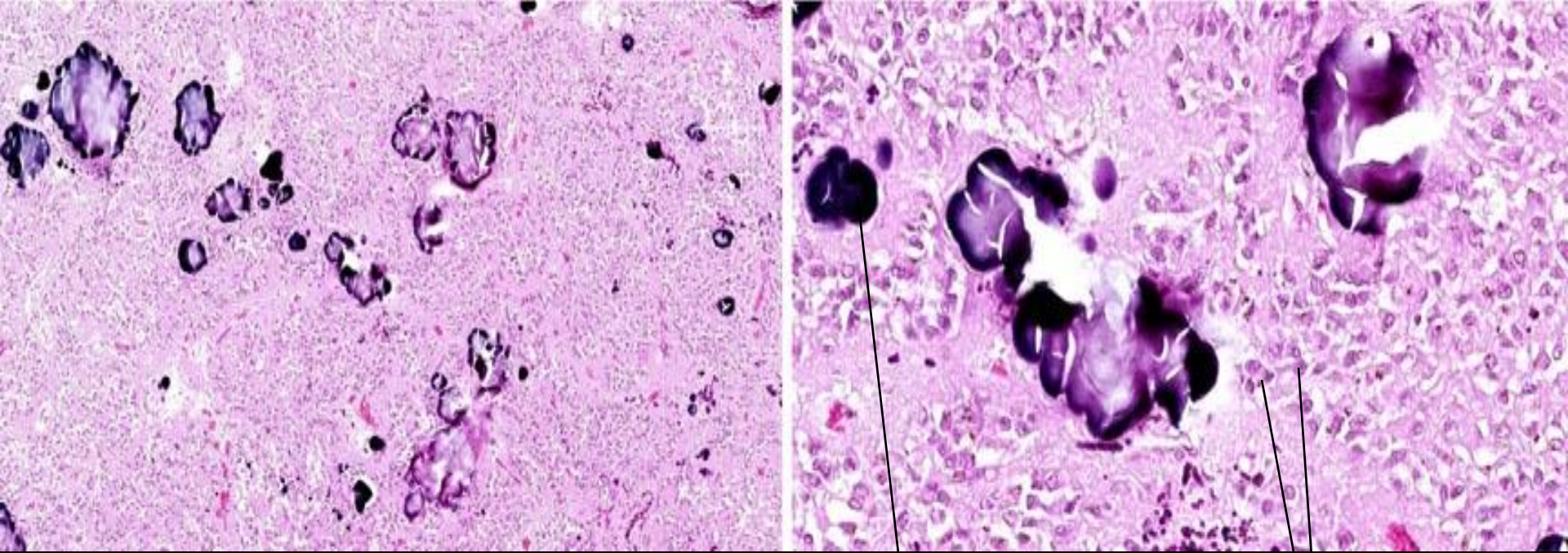


# Развитие



- 1А — капсула,
- 1Б — соединительноткан-  
ные перегородки
- 2 — пинеалоциты
- 3 — глиальные  
поддерживающие  
клетки
- 4- капилляры

Закладывается на 5-6-й неделе эмбриогенеза в виде выпячивания промежуточного мозга. Стенка эпифизарного дивертикула утолщается, а его просвет облитерируется. Из того же выпячивания возникает как утолщение эпендимы добавочный субкомиссуральный орган, в ходе дальнейшего развития включающийся в состав эпифиза.



Окраска гематоксилин-эозином

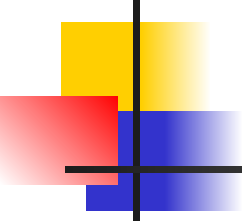
1 - пинеалоциты

2 - отложения солей кальция и соединений кремния (мозговой песок)

2

1

# Строение эпифиза

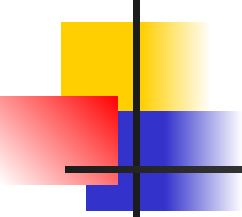
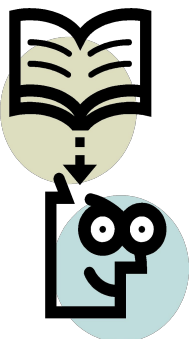


Снаружи эпифиз окружен тонкой соединительнотканной капсулой, от которой отходят разветвляющиеся перегородки внутри железы, образуя строму, и разделяя её на дольки.

Клетки 2-х типов: секретообразующие **пинеалоциты** и **поддерживающие** глиальные.

Пинеалоциты находятся в центральной части долек, имеют пузыревидные ядра с крупными ядрышками. Имеют длинные отростки. Среди пинеалоцитов различают светлые, со светлой гомогенной цитоплазмой, и темные, меньшего размера, с ацидофильными включениями в цитоплазме. В цитоплазме -многочисленные митохондрии, хорошо развитый комплекс Гольджи, лизосомы, пузырьки гладкой ЭПС. Глиальные клетки преобладают на периферии долек, их цитоплазма скудна, ядра уплотнены.

# Гормоны эпифиза

- 
- 
- **Серотонин и мелатонин** регулируют "биологические часы" организма. Гормоны являются производными аминокислоты триптофана. Мелатонин является антагонистом меланоцитостимулирующего гормона гипофиза, продуцируется в ночное время, тормозит секрецию гонадолиберина, тиреоидных гормонов, гормонов надпочечников, гормона роста, настраивает организм на отдых. Продукция серотонина существенно преобладает в дневное время. При этом солнечный свет переключает эпифиз с образования мелатонина на синтез серотонина, что ведет к пробуждению и бодрствованию организма (серотонин является активатором многих биологических процессов).

Около 40 гормонов пептидной природы, из которых наиболее изучены:

- гормон, регулирующий обмен кальция;
- гормон аргинин-вазотонин, регулирующий тонус артерий и угнетающий секрецию гипофизом фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона.

# Щитовидная железа



## Развитие.

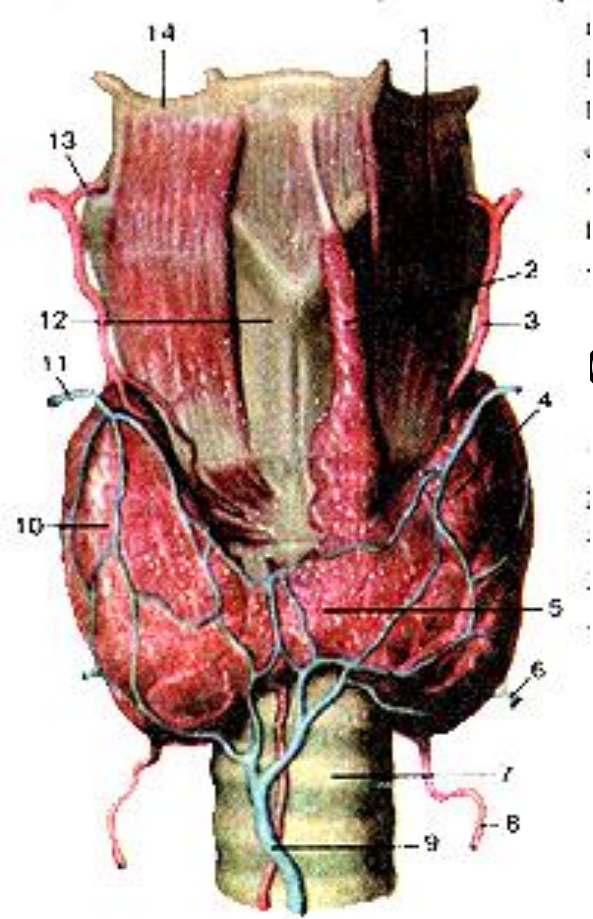
Зачаток возникает на 3-4-й неделе, как выпячивание стенки глотки, между первой и второй парами жаберных карманов. Это выпячивание растёт вдоль глоточной кишки в виде эпителиального тяжа, который раздваивается на уровне 3-4-й пар жаберных карманов, давая начало правой и левой долям щитовидной железы. Начальный эпителиальный тяж, соответствующий выводному протоку, атрофируются, и от него сохраняются только перешеек, связывающий обе доли железы, и проксимальная часть в виде ямки в корне языка.



# Щитовидная железа

Окружена соединительнотканной капсулой, прослойки которой направляются вглубь, разделяя её на дольки.

**Структурно-функциональная единица – фолликул** (замкнутые шаровидные пузырьвидные образования с полостью внутри, наполненной коллоидом – секреторным продуктом эпителиальных клеток; состоит в основном из тироглобулина). Фолликулы разделены прослойками рыхлой соединительной ткани, по которым проходят кровеносные сосуды и лимфокапилляры, лимфоциты, плазматические клетки и тканевые базофилы. Фолликулярные эндокриноциты, или **тироциты** – располагаются на базальной мембране в один слой.

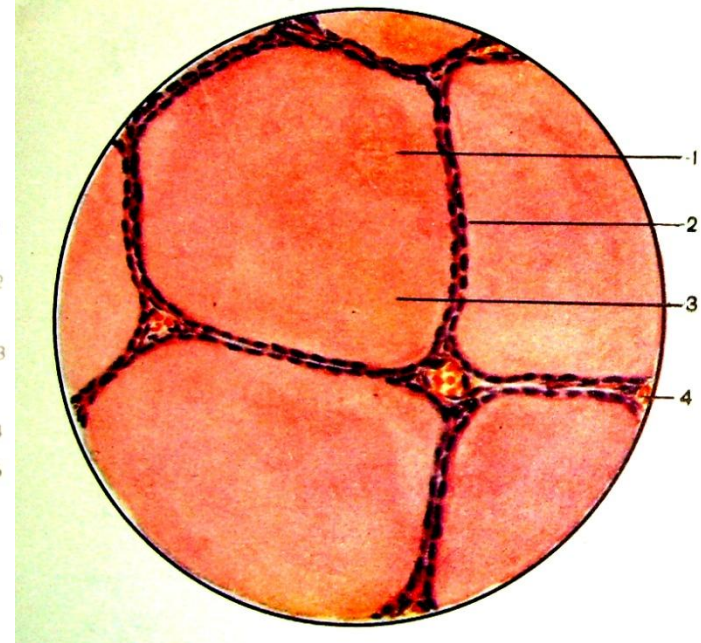
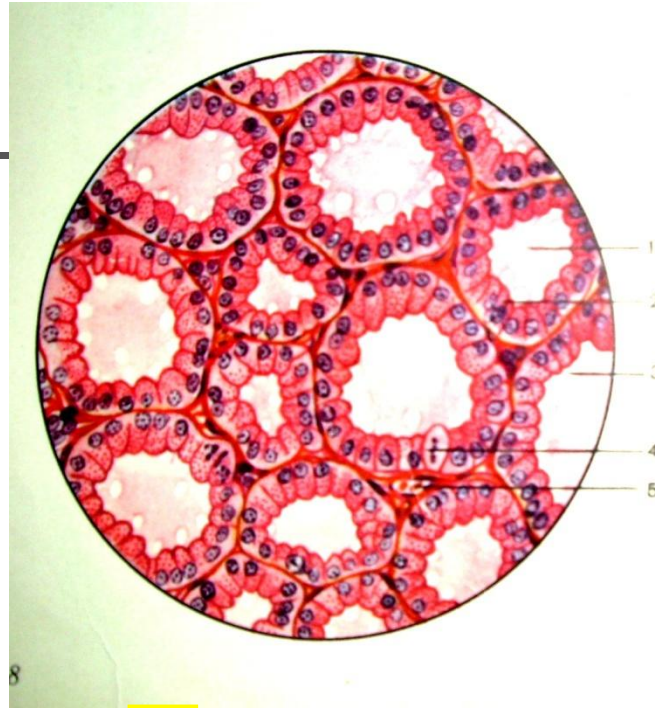




# Тироцит- основная клетка щитовидной железы

---

- функция: синтез и секреция йодсодержащих гормонов
- особенности строения: хорошо развит синтетический аппарат- гр. ЭПС, комплекс Гольджи, в цитоплазме- лизосомы, множество вакуолей
- имеют полярную дифференцировку: *базальная часть* (ядро + органоиды) + *апикальная часть* (гранулы секрета)
- имеют рецепторы к ТТГ, который оказывает стимулирующее действие => тироцит меняет размер в зависимости от функциональной активности. При нормальной функции (эутериоз) железы форма тироцитов кубическая, при гиперфункции (гипертиреоз) – цилиндрическая, а при гипофункции (гипотериоз) – плоская.



**Гипер**

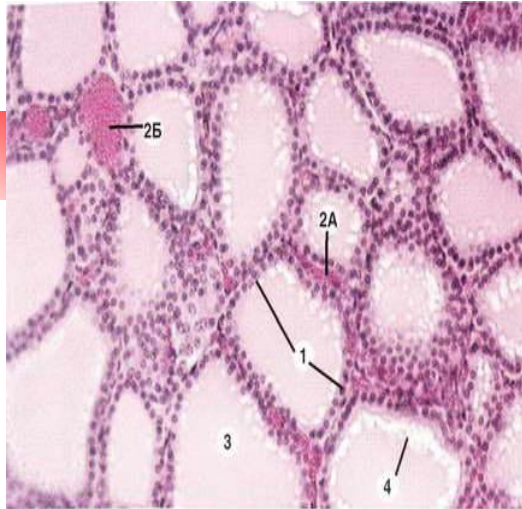
**Гипо**

**Норма функция функция**

# Синтез йодсодержащих гормонов

- 1) Захват из крови молекул йода и *тирозина*
- 2) Образование *тироглобулина*
- 3) Секреция тироглобулина в полость фолликула
- 4) Обратный транспорт тироглобулина к поверхности тироцитов и его йодирование
- 5) Секреция в кровь готовых гормонов:
  - монойодтирозин
  - дийодтирозин
  - трийодтиронин
  - тетраiodтиронин = *тироксин*

**Парафолликулярные эндокриноциты**, или кальцитониноциты, локализуются в стенке фолликулов, залегая между основаниями соседних тироцитов. Имеют округлую, иногда угловатую форму.



- 1 — фолликулярные клетки (тироциты)
- 2А — кровеносные капилляры, 2Б — более крупные сосуды
- 3 — коллоид в просвете фолликулов
- 4 — ресорбционные вакуоли у апикальной поверхности тироцитов

- Имеют нейральное происхождение
- не соприкасаются с коллоидом,
- не обладают способностью захватывать иод
- вырабатывают **кальцитонин и соматостатин**.

Щитовидная железа обильно снабжается кровью, интенсивность кровоснабжения увеличивается по мере усиления функциональной активности железы.

Паренхима щитовидной железы отличается повышенной способностью к пролиферации. Источником является эпителий фолликулов (интерфолликулярные островки).



- 1-фолликул  
2-коллоид  
3-парафолликулярные клетки

Щитовидная железа.  
Окраска гематоксилин-  
эозином.

# Гормоны щитовидной железы

Тетрайодтиронин и трийодтиронин. Они регулируют основной обмен, а также процессы развития, роста и дифференцировки тканей. Тиреоидные гормоны ускоряют катаболизм белков (с одновременной активацией из синтеза), жиров и углеводов, увеличивают потребление кислорода клетками. Мишенями тиреоидных гормонов являются практически все клетки организма; Эффекты йодсодержащих гормонов:

- усиление обмена веществ в организме
- ускорение катаболизма белков, жиров, углеводов
- увеличивает частоту сердечных сокращений
- увеличивает сердечный выброс
- увеличивает артериальное давление
- Тирокальцитонин является функциональным антагонистом гормона паращитовидных желез паратирина. Они понижают уровень кальция в крови в результате стимуляции клеток костной ткани (остеобластов). При этом кальций откладывается в костях, что приводит к их повышенной минерализации. Одновременно тирокальцитонин стимулирует экскрецию кальция почками;



# Тиреоидный статус

---

Состояние щитовидной железы определяется по тиреоидному статусу:

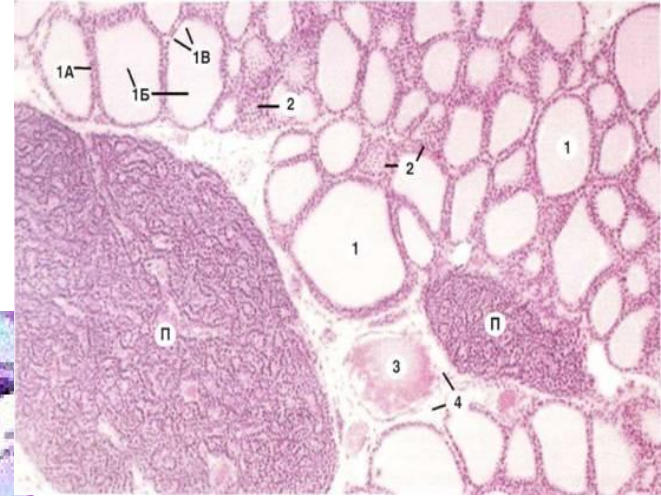
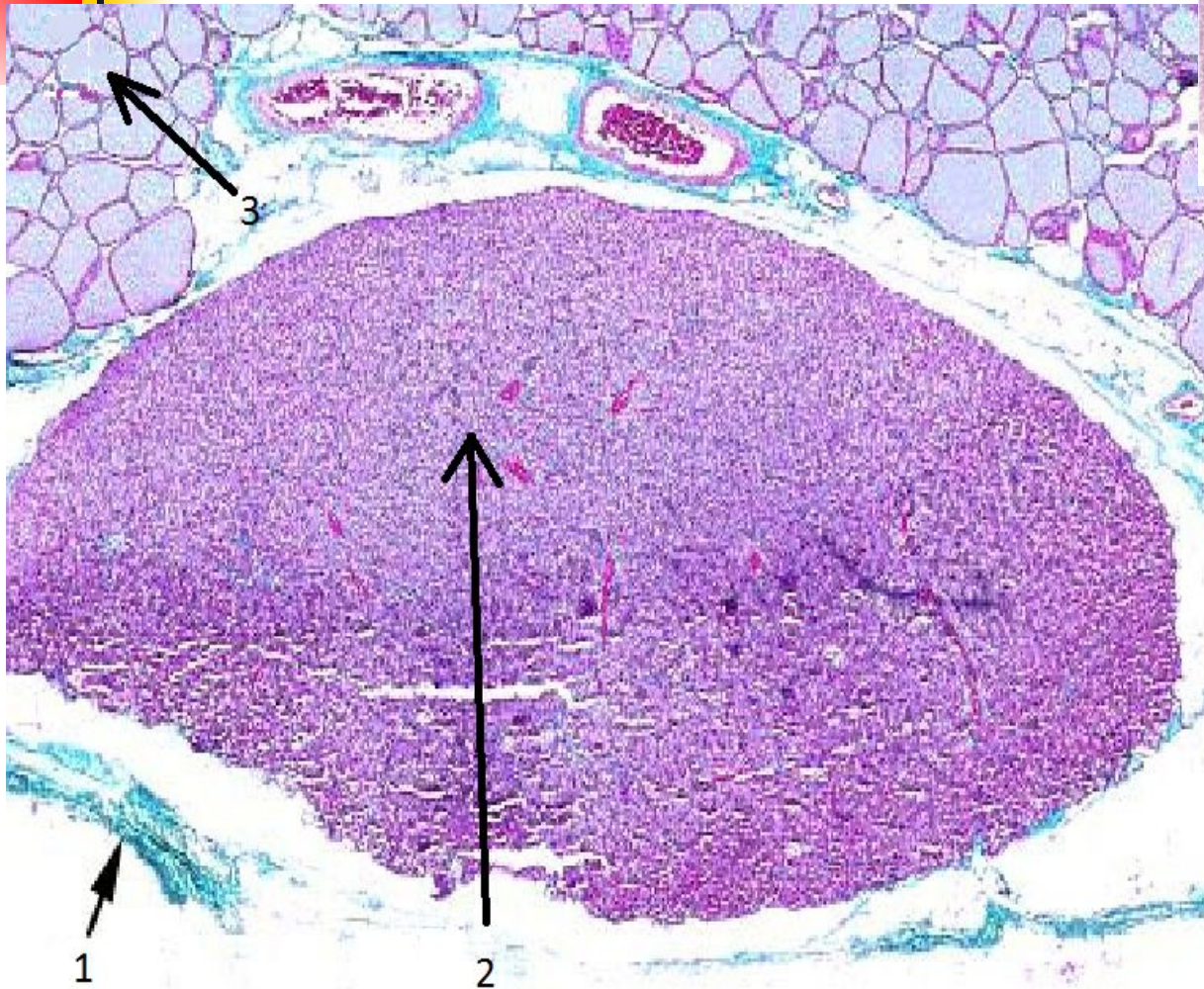
- 1) Нормальное функционирование-*эутиреоидное состояние*; гормон циркулирует в крови неделю
- 2) Пониженная функция- при *гипотиреозе*; гормон в крови около 10 дней
- 3) Повышенная функция-*гипертиреоз*; гормон в крови 3-4 дня

Очаговое увеличение щитовидной железы- *зоб*

Работа железы осуществляется по принципу обратной связи через гипоталамус и гипофиз.

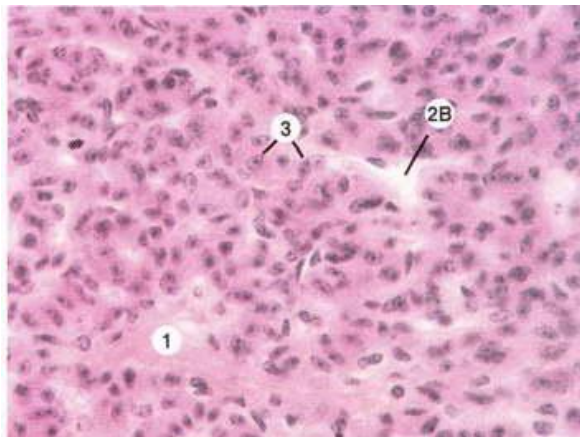
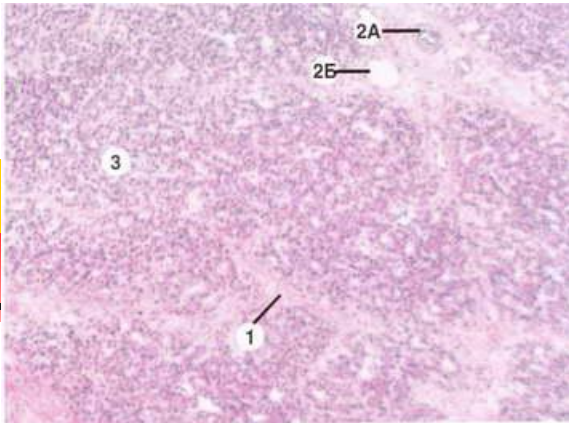


# Паращитовидная железа



- 1-капсула
- 2-паращитовидная железа
- 3-щитовидная железа

# Паращитовидные железы



- 1 — прослойки рыхлой соединительной ткани
- 2А — мелкая артерия
- 2Б — сопутствующая вена
- 2В — капилляр
- 3 — паратиروциты

Функциональное значение заключается в регуляции метаболизма Са. Они вырабатывают гормон паратирин, который, действуя на костную ткань, стимулирует высвобождение Са, а в костях наступает частичная деминерализация.

## *Развитие.*

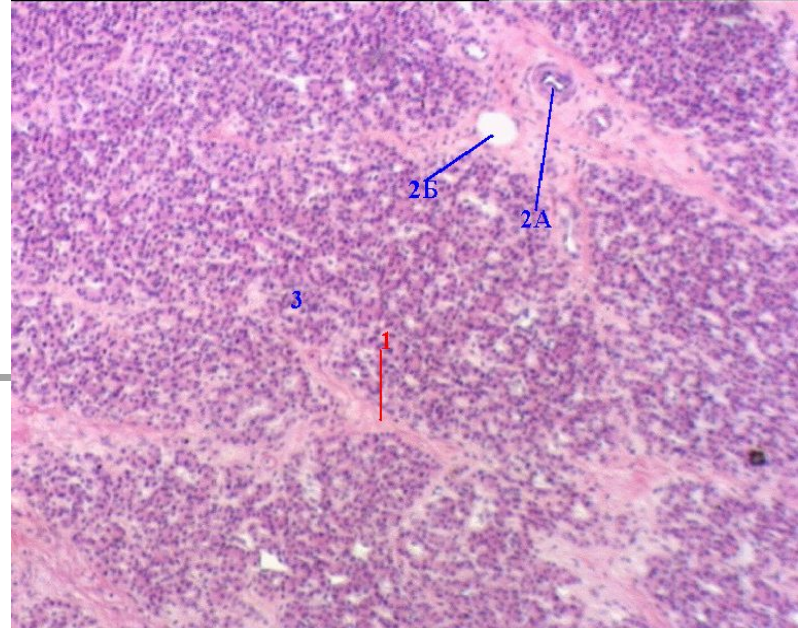
Закладываются у зародыша как выступы эпителия 3-й и 4-й пар жаберных карманов глоточной кишки. Эти выступы отшнуровываются и каждый из них развивается в отдельную железу, остающуюся самостоятельной даже, если некоторые из них в дальнейшем включаются в щитовидную железу.

Выделяют 2 типа  
секреторных клеток:

*главные паратироциты*  
(с базофильной цитоплазмой;  
много рибосом; развит  
комплекс Гольджи; много  
митохондрий)

*-оксифильные паратироциты*  
(умеренное количество

органонидов; с возрастом их количество  
возрастает; одно из функциональных состояний  
главных паратироцитов)



Паращитовидная железа.

Окраска гематоксилин-  
эозином. Большое  
увеличение.

1-прослойки рыхлой  
соединительной ткани

3-паратироциты

4-капилляры

*Главные паратиروциты секретируют паратгормон (паратирин). Регулирует содержание кальция и фосфатов в организме.*

---

3 пути повышения уровня кальция в кровеносном русле:

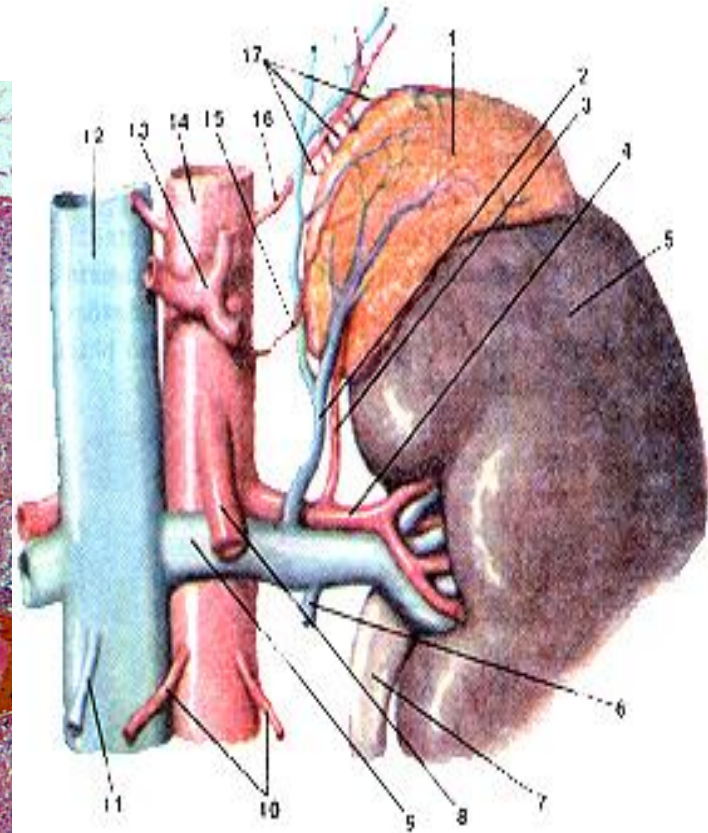
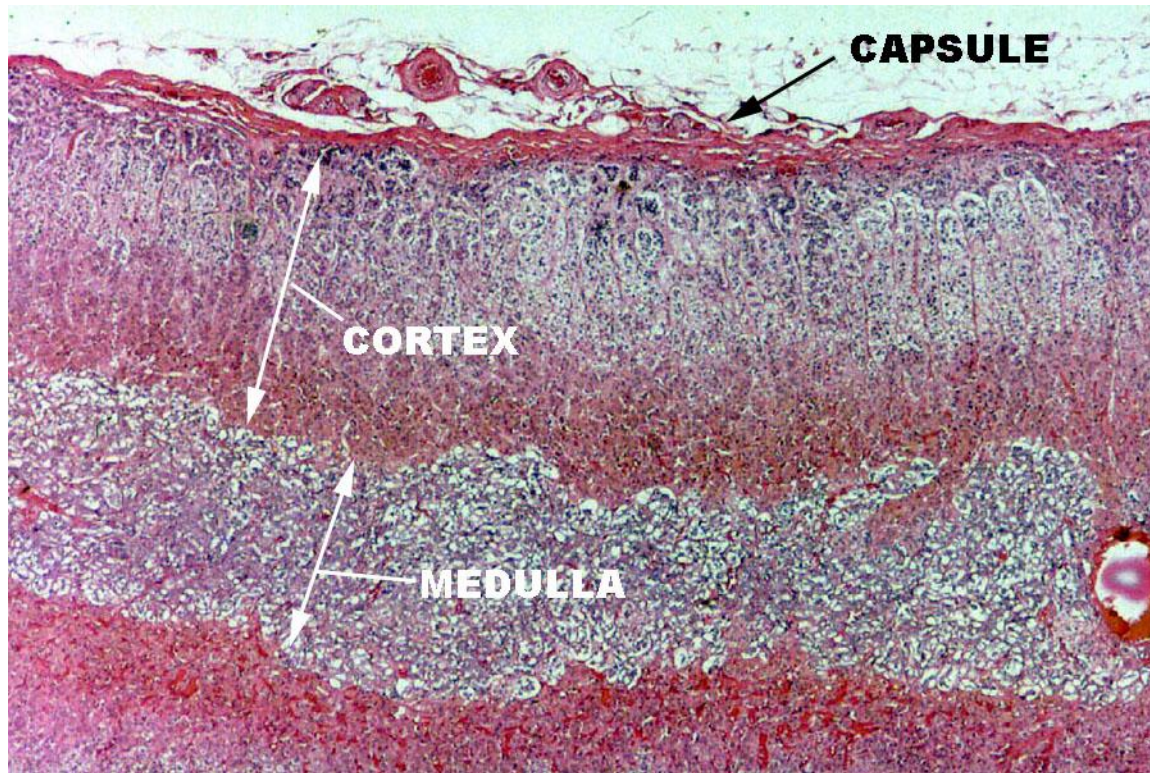
- влияет на канальцы почек, повышая *реабсорбцию* - обратное всасывание
- увеличивает всасывание кальция в кишечнике
- стимулирует деятельность остеокластов в костной ткани => кальций выходит из костной ткани в кровь

# Надпочечники

Парные органы, образованные соединением отдельных желез разного происхождения, составляющих корковое и мозговое вещество. Закладка происходит на 5 нед. эмбриогенеза, мозговое вещество на 6-7 нед.

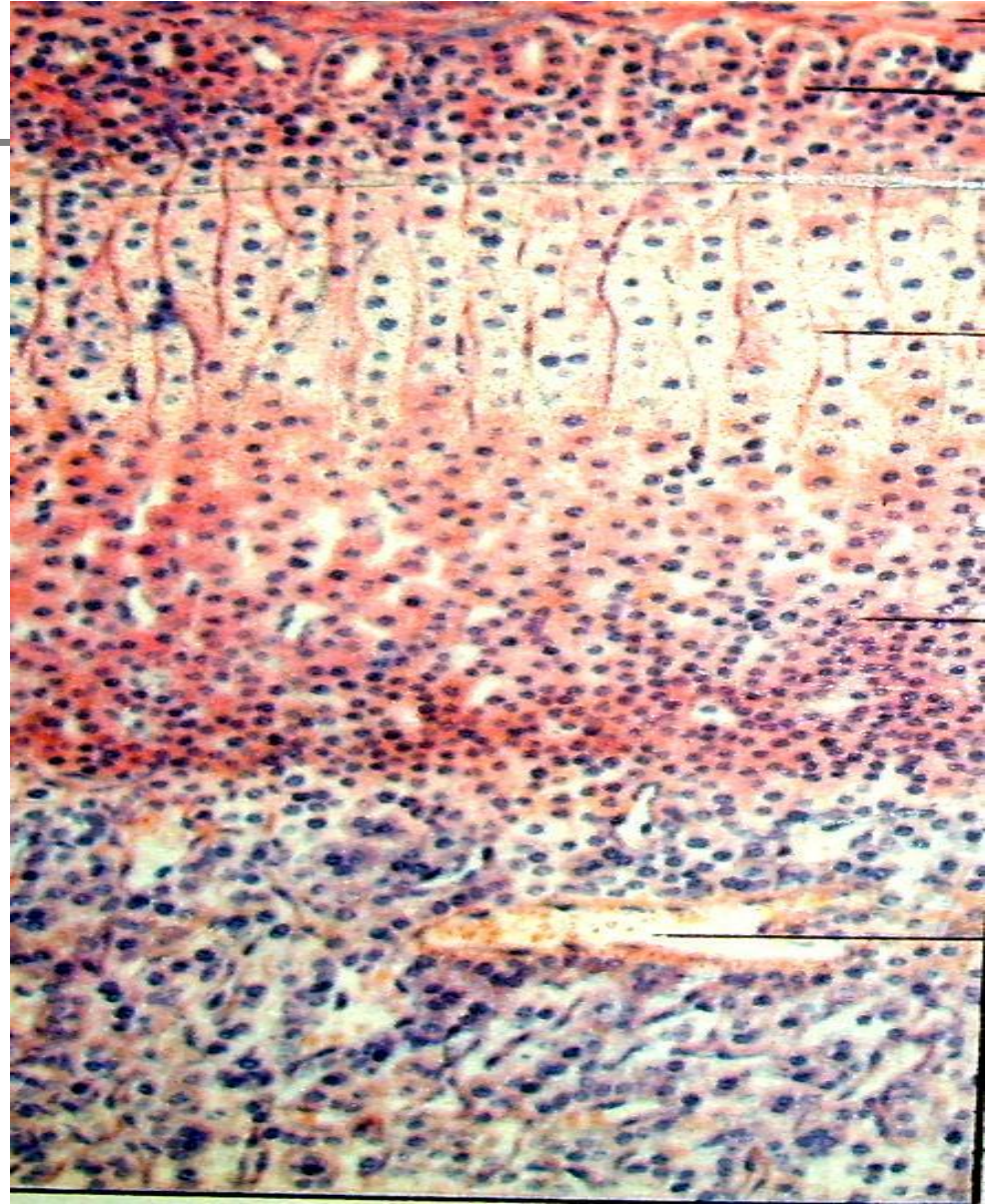


# Надпочечники

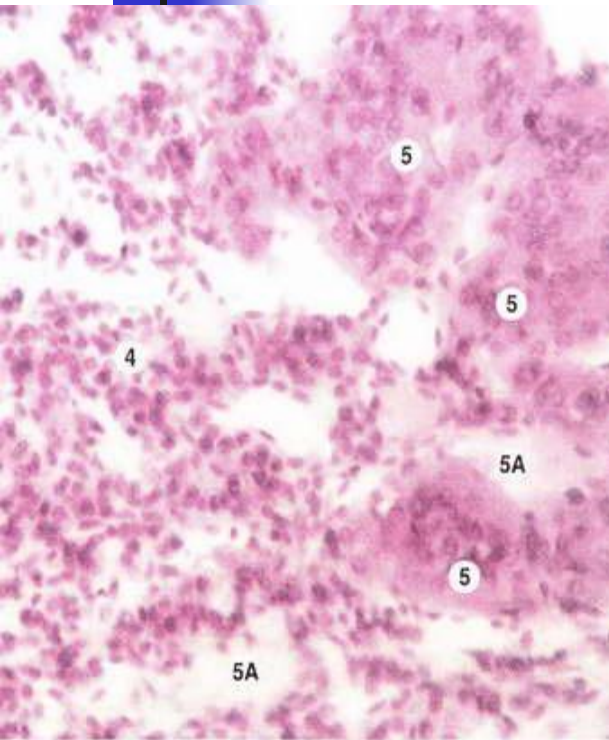


# Кора надпочечников

- Клубочковая зона (15% толщины коры) - минералокортикоиды)
- Суданофобный слой – камбиальный слой
- Пучковая (75%) – глюкокортикоиды). Клетки содержат жировые включения, митохондрии с «трубчатыми кристами»
- Сетчатая (10%) - андрогены



# Мозговое вещество



Отделено от коркового вещества тонкой прослойкой соединительной ткани. Образована скоплением крупных клеток – мозговых эндокриноцитов или хромаффиноцитов, между которыми находятся кровеносные сосуды. Выделяют **светлые** эндокриноциты, выделяющие **адреналин**, и **тёмные**, выделяющие **норадреналин**. Цитоплазма клеток густо заполнена секреторными гранулами диаметром 100-500 нм, окаймлёнными мембраной, середина гранулы заполнена белком. Находятся мультиполярные нейроны автономной нервной системы





# Механизмы действия гормонов

---

- минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерона ацетат и других), регулирующих водно-солевой обмен, а также активирующих воспалительные и иммунные реакции. Минералокортикоиды стимулируют реабсорбцию натрия почками, что ведет к задержке в организме воды и повышению артериального давления;
- глюкокортикоиды (кортизол, гидрокортизон и других). Повышают уровень глюкозы в крови за счет синтеза ее из продуктов распада жиров и белков. подавляют воспалительные и иммунные реакции, что используется в медицине для лечения аутоиммунных, аллергических реакций и так далее;
- половые гормоны, в основном андрогены (дегидроэпиандростерон и андростендион), которые имеют слабо выраженный андрогенный эффект, но выделяясь при стрессе, стимулируют рост мускулатуры. Выработку и секрецию андрогенов стимулирует адренокортикотропный гормон;
- катехоламины – адреналин, норадреналин, которые вырабатываются при стрессе. Широкий спектр действия (гликогенолиз, липолиз, глюконеогенез, ССС)

# Стероидогенез

- Образование стероидов- как в коре надпочечников, так и половых стероидов. Сложный процесс, по разному протекающий в разных зонах коры
- Синтезируются на базе холестерина, процесс обеспечивается ферментами, локализованных в митохондриях и гладкой ЭПС.

Нарушения синтеза стероидов

**Врожденная гиперплазия коры надпочечников** (недостаточность 21-гидроксилазы). Дефицит кортизола- повышение секреции АКТГ- гиперплазия коры и избыточная продукция андрогенов.

Клинически: вирилизация в пубертатный период у девочек, у мальчиков- преждевременное половое созревание. Сопровождается глубокими нарушениями минерального обмена (дефицит минералокортикоидов- гипонатриемия, гиперкалиемия, дегидратация, гипотензия)

**Гипокортицизм**- пониженная секреция адренокортикоидов, м.б. вызвана первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона)

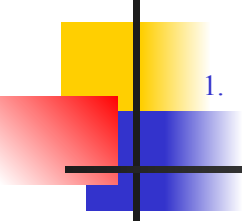
# Одиночные гормонпродуцирующие клетки

2 группы:

---

- 1) -клетки нервного происхождения- секреторные нейроны, образующиеся из нейробластов нервного гребешка, эти клетки объединяют в APUD-систему (поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов)
- 2) гормонпродуцирующие клетки, принадлежащие к другим тканям, они не могут декарбоксилировать аминокислоты и вырабатывать нейроамины (гланулоциты семенника, фолликулярный эпителий яичника)

# Литература:

- 
1. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник/ С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров.-М.:Медицинское информационное агенство,2007.
  2. Кузнецов С.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров, В.Л. Горячкина – М.: Медицинское информационное агентство, 2002
  3. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека). – СПб.: СОТИС, 2002
  4. Данилов Р.К. Гистология. Цитология. Эмбриология: Учебник для студентов мед. вузов/ Р.К. Данилов.-М.: Мед. информ. Агенство, 2006.-454 с.
  5. Руководство по гистологии. В 2т. – СПб.: СпецЛит, 2001
  6. Интернет : [www.medinfo.ru](http://www.medinfo.ru)