



І.О. Шаповалова

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вплив метаболітного препарату на показники аденілової системи у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, на тлі ожиріння

Ключові слова

Хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, «Гепадиф», лікування.

Нині дедалі більшого поширення набувають поєднані хронічні патологічні стани, зокрема при захворюваннях гастроентерологічного профілю [9, 24]. Клінічний досвід свідчить, що за наявності хронічної патології печінки внаслідок тісних морфологічних та функціональних взаємозв'язків цього органа з жовчовивідними шляхами зазвичай виникає хронічний запальний процес у жовчному міхурі у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [4, 16]. При хронічних запальних процесах у гепатобілярній системі (ГБС) часто виявляють патологію, пов'язану з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, насамперед ожиріння [14, 23]. Ожиріння нині вважають поширеною і часто прогресуючою хворобою, яка негативно впливає на перебіг інших захворювань унаслідок суттєвих метаболічних порушень, особливо через розвиток у хворих інсулінорезистентності [19, 25].

В умовах екологічно несприятливих регіонів України з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками у значної частини населення суттєво страждає функція печінкової паренхіми внаслідок негативного впливу токсичних сполук, що зумовлює підвищений рівень захворюваності на хронічні токсичні гепатити (ХТГ) [1,

13]. У патогенезі ХТГ також значну роль відіграють тривалий прийом медикаментозних препаратів, засоби побутової хімії, консерванти та барвники, які входять до складу їжі, а у частини пацієнтів — також зловживання алкогольними напоями [6]. Виходячи з цього, актуальним є поглиблене вивчення патогенезу коморбідної патології у вигляді ХТГ, поєданого з ХНХ, на тлі ожиріння та розроблення раціональних підходів до її лікування. Раніше нами детально вивчені деякі метаболічні порушення за цієї поєданої патології, зокрема дисбаланс у співвідношенні прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові [20].

При пошуку шляхів оптимізації лікування хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ, на тлі ожиріння нашу увагу привернув новий гепатозахисний метаболічно активний препарат «Гепадиф» [2, 3]. Виявлено ефективність «Гепадифу» як гепатопротектора при хронічних дифузних захворюваннях печінки [15], у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі абдомінального ішемічного синдрому [3], а також метаболічного синдрому у дітей [8]. У наших попередніх роботах встановлено позитивний вплив «Гепадифу» на показники ендогенної «метаболічної» інтоксикації, зниження інтенсивності процесів ліпо-

пероксидації та посилення активності факторів антиоксидантного захисту при ХТГ, поєднаному з ХНХ, на тлі ожиріння [21, 22]. Тому можна вважати перспективним подальше вивчення особливостей фармакологічної дії «Гепадифу» за цієї коморбідної патології. Зокрема, ми вважали за доцільне проаналізувати вплив «Гепадифу» на показники аденілової системи (АС).

Відомо, що АС відіграє важливу роль у підтримці енергетичного гомеостазу і тісно пов'язана з процесами збереження життєдіяльності організму, при виражених змінах концентрації аденінових нуклеотидів (АН) виникають процеси некробіозу та апоптозу клітинних елементів [11, 12]. АС складається з пулу макроергічних речовин (АТФ, АДФ та АМФ), з яких АТФ є найважливішою універсальною сполукою, частка якої становить близько 75 % від усіх АН [5, 12]. При багатьох патологічних станах спостерігають зниження концентрації АТФ у крові та енергетичного заряду клітини, що свідчить про розвиток синдрому гіпоенергетизму [5].

Мета роботи — вивчення впливу метаболічно активного препарату «Гепадиф» на показники АС у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ, на тлі ожиріння.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували дві групи хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, по 32 особи у кожній, які були порівнянними за віком, співвідношенням статей і тяжкістю перебігу ХТГ. Вік хворих становив від 28 до 52 років, чоловіків було 39 (60,9 %), жінок — 25 (39,1 %). Усі хворі постійно мешкали у великому промисловому Донецькому регіоні з високим рівнем забруднення довкілля екологічно шкідливими речовинами, що негативно вплинуло на стан їхнього здоров'я [13]. Діагноз хронічної поєданої патології ГБС у вигляді ХТГ та ХНХ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р.) на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [17]. Ступінь ожиріння визначали за величиною індексу маси тіла (ІМТ), розрахованою за формулою Кетле [19], та оцінкою середньої шкірно-жирової складки. При значеннях ІМТ 30,0–34,9 кг/м² діагностували ожиріння I ступеня, при 5,0–39,0 кг/м² — II ступеня, при ІМТ понад 40,0 кг/м² — III ступеня [23]. Серед обстежених пацієнтів було 38 (59,4 %)

осіб з ожирінням II ступеня та 26 (40,6 %) — III ступеня.

Для виключення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування проведено дворазове дослідження сироватки крові на наявність маркерів вірусних гепатитів (ВГ) (В, С та D) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). У разі позитивних результатів ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворих виключали з дослідження. До дослідження не залучали осіб, які мали досвід використання наркотичних речовин.

Хворі на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, обох груп отримували загальноприйнятту терапію, що включала раціональну дієту згідно з рекомендаціями [17], дезінтоксикаційну терапію, есенціальні фосфоліпіди (переважно «Ессенціале Н»), спазмолітики, антиоксиданти (вітаміни С та Е) [4]. Хворі основної групи додатково як гепатопротектор отримували «Гепадиф» по 1 флакону у 5 % розчині 400,0 мл глюкози внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 10 діб, далі по 2 капсули тричі на добу протягом 30–40 діб поспіль.

«Гепадиф» затверджений наказом МОЗ України № 726 від 03.11.2006 р. як лікарський препарат, зареєстрований в Україні і дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5324/01/01) [2]. До складу «Гепадифу» входять: карнітину оротат, DL-карнітину гідрохлорид, антиоксидантна фракція екстракту печінки, аденозин, ціанокобаламін, піридоксин [15]. Встановлено, що «Гепадиф» стимулює жировий метаболізм, має виражений гепатозахисний ефект та завдяки включенню до його складу вітамінів групи В (ціанокобаламін, піридоксин) регулює окисно-відновні процеси та поліпшує обмін амінокислот [8]. Показано, що «Гепадиф» поліпшує процеси травлення, зокрема жовчовиділення, а також стимулює глікогенофіксуючу, білковосинтетичну та антиоксидантну функції печінки [15].

При проведенні дослідження визначали біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки (рівень загального білірубіну та його фракцій (вільної та зв'язаної), активність сироваткових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), екскреторних ферментів (лужна фосфатаза (ЛФ) та гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП)), показник тимолової проби, рівень холестерину та β-ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій), уніфікованими методами [18]. Показники АС у крові визначали методом тонкошарової хроматографії із застосуванням стандартних пластин Silufol [7].

Статистичну обробку отриманого матеріалу здійснювали одно- та багатофакторним диспер-

сійним аналізом (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5). При цьому дотримувалися основних принципів використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [10].

Результати та обговорення

До початку лікування в усіх обстежених хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, була типова клінічна картина. Вони скаржилися на загальну слабкість, відсутність апетиту, нестійкість настрою, підвищену втомлюваність, емоційну лабільність, безсоння, підвищену дратівливість, головний біль, підвищення температури тіла, нудоту, гіркоту у роті, відчуття тяжкості або біль у правому підбер'ї, нерідко — на свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні виявлено помірну іктеричність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалію, чутливість краю печінки при пальпації. В обстежених хворих відмічено помірне підвищення вмісту загального білірубину у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину, активності АЛТ і АСТ, показника тимолової проби, у частини хворих — також активності ЛФ та ГТП, рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові. Індивідуальний аналіз дав змогу встановити, що саме у хворих з клініко-біохімічними ознаками загострення водночас ХТГ та ХНХ відмічається найбільш виражена клінічна симптоматика та зміна біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінкової паренхіми. При вивченні показників АС констатовано наявність чітко вираженого дисбалансу, а саме наявність змін як концентрації окремих АН у крові, так і співвідношення між ними (табл. 1). У пацієнтів із загостренням хронічної патології ГБС на тлі ожиріння до початку лікування мали місце суттєві порушення з боку

АС, які характеризувалися зниженням концентрації найважливішої макроергічної сполуки — АТФ у гомогенаті еритроцитів при помірному збільшенні вмісту АДФ та значному підвищенні концентрації АМФ; при цьому енергетичний заряд еритрону (ЕЗЕ) був зменшеним, а величина коефіцієнтів АТФ/АДФ та АТФ/АМФ — суттєво зниженою. В цілому отримані дані свідчать про зниження енергетичного потенціалу організму.

Повторне обстеження після завершення курсу лікування засвідчило, що в основній групі хворих (яка отримувала «Гепадиф») у 28 (87,5 %) хворих досягнуто стійкої клінічної ремісії захворювання, а у 4 (12,5 %) — значне поліпшення стану здоров'я, однак зберігався помірно виражений астенічний синдром. У хворих цієї групи відмічено також позитивний вплив досліджуваного препарату на біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки. У групі порівняння тенденція до нормалізації функціональних проб печінки була менше вираженою. У хворих цієї групи зберігалася вірогідне підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубину (в 2,5 разу щодо норми та відповідного показника основної групи; $p < 0,05$), активність АЛТ та АСТ була відповідно в 2,0 рази ($p < 0,01$) і в 1,7 разу ($p < 0,05$) нижчою порівняно з відповідними показниками в основній групі.

Проведення біохімічного дослідження після завершення курсу лікування дало змогу встановити, що досліджувані показники АС у всіх пацієнтів основної групи, які отримували «Гепадиф», нормалізувалися, тоді як у групі порівняння, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вміст основних макроергічних сполук відрізнявся від норми (табл. 2). Так, рівень АТФ залишався вірогідно зниженим на момент завершення лікування. Відзначено тенденцію до зниження концентрації АДФ у крові, вміст АМФ в 1,3 разу перевищував норму ($p < 0,05$). Показник ЕЗЕ був в 1,29 разу меншим за норму ($p < 0,05$). Коефіцієнти

Таблиця 1. Показники АС в обстежених хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ, на тлі ожиріння до початку лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 32)	p
АТФ, мкмоль/л	688,0 $\pm$ 6,7	537,0 $\pm$ 6,8***	543,0 $\pm$ 6,3***	> 0,1
АДФ, мкмоль/л	230,0 $\pm$ 5,2	268,0 $\pm$ 4,2*	262,0 $\pm$ 3,9*	> 0,1
АМФ, мкмоль/л	53,0 $\pm$ 2,3	71,2 $\pm$ 3,1**	68,4 $\pm$ 3,1**	> 0,1
ЕЗЕ	2,43 $\pm$ 0,06	1,68 $\pm$ 0,05*	1,74 $\pm$ 0,04*	> 0,1
АТФ/АДФ	2,99 $\pm$ 0,05	2,0 $\pm$ 0,04***	2,07 $\pm$ 0,03***	> 0,1
АТФ/АМФ	13,0 $\pm$ 0,25	7,5 $\pm$ 0,18***	7,9 $\pm$ 0,2***	> 0,05

Примітка. Вірогідність різниці відносно норми: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Стовпчик p — вірогідність різниці між відповідними показниками в основній групі та групі порівняння.

Таблиця 2. Показники АС в обстежених хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ, на тлі ожиріння після завершення лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 32)	p
АТФ, мкмоль/л	688,0 $\pm$ 6,7	679,0 $\pm$ 6,5	602,2 $\pm$ 5,9*	< 0,05
АДФ, мкмоль/л	230,0 $\pm$ 5,2	236 $\pm$ 3,2	249 $\pm$ 3,3*	0,05
АМФ, мкмоль/л	53,0 $\pm$ 2,3	56,1 $\pm$ 2,8	69,6 $\pm$ 2,5*	< 0,05
ЕЗЕ	2,43 $\pm$ 0,06	2,32 $\pm$ 0,06	1,89 $\pm$ 0,05*	< 0,05
АТФ/АДФ	2,99 $\pm$ 0,05	2,88 $\pm$ 0,05	2,42 $\pm$ 0,03*	< 0,05
АТФ/АМФ	13,0 $\pm$ 0,25	12,1 $\pm$ 0,25	8,65 $\pm$ 0,22*	< 0,05

Примітка. Вірогідність різниці відносно норми: * p < 0,05.

Стовпчик p — вірогідність різниці між відповідними показниками в основній групі та групі порівняння.

АТФ/АДФ та АТФ/АМФ мали тенденцію до збільшення порівняно з вихідним рівнем.

Отримані результати свідчать, що при застосуванні метаболічно активного препарату «Гепадиф» у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, спостерігають відновлення енергозабезпеченості організму, що виявляється ліквідацією симптоматики загострення хронічної патології ГБС та нормалізацією біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки після завершення курсу лікування. Можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно ефективним використання «Гепадифу» при лікуванні хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням.

Висновки

У клінічній картині хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, у період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС спостерігають поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астеноневротичного або астенодепресивного симптомокомплексів.

Для пацієнтів з ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, характерна наявність помірно виражених порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубину за рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз (АЛТ та АСТ), показника тимолової проби, помірно вираженого підвищення актив-

ності в сироватці крові екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП), а також збільшення вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів.

В обстежених хворих з хронічною патологією ГБС на тлі ожиріння виявлено суттєві порушення показників АС, а саме зниження концентрації провідної макроергічної сполуки — АТФ у гомогенаті еритроцитів периферійної крові хворих на тлі компенсаторного підвищення вмісту АДФ та особливо АМФ, що можна пояснити підвищеним розпадом АТФ у організмі хворих у зв'язку зі збільшенням потреби в енергії. Величина інтегрального коефіцієнта ЕЗЕ була зниженою, а коефіцієнтів АТФ/АДФ та АТФ/АМФ — суттєво зниженою.

Включення сучасного гепатозахисного препарату «Гепадиф» у комплекс лікування хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, сприяє поліпшенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки, а також нормалізації показників АС. Це свідчить про поліпшення енергозабезпеченості організму пацієнтів з ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, а в цілому — про відновлення метаболічного гомеостазу в обстежених хворих.

На підставі отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно ефективним застосування сучасного метаболічно активного препарату «Гепадиф» у лікуванні хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ, на тлі ожиріння.

Список літератури

- Архій Е.Й., Паш О.М. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum // Біол. терапія.— 2006.— № 2.— С. 11—16.
- «Гепадиф»: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 03.11.2006 р. наказом МОЗ України № 726.
- Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Эффективность «Гепадифа» в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома // Клініч. та експеримент. патологія.— 2008.— Т. 7, № 3.— С. 142—146.
- Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 96 с.
- Иванов Н.Р., Рубин В.И. Обмен веществ и способы его биохимической оценки.— 2-е изд.— Саратов: Изд-во СГУ, 1992.— 286 с.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— Т. 17, № 1.— С. 4—8.
- Захарова Н.Б., Рубин В.И. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол // Лаб. дело.— 1980.— № 12.— С. 735—738.
- Зелінська Н.Б., Бегутова Т.М. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату «Гепадиф» // Клініч. ендокринолог. та ендокринна хірургія.— 2008.— № 1.— С. 71—77.
- Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клініч. Мед.— 2000.— № 1.— С. 56—58.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
- Майданюк А.В. Аденилові нуклеотиди та біохімічні процеси апоптозу // Інтегративна медицина. Актуальні питання профілактики, реабілітації і лікування немедикаментозними методами.— К., 2007.— С. 35—36.
- Мушкваров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ: В 3 т. Т.2. Обмен углеводов и энергетический метаболизм.— М.: Химия, 1998.— С. 345—652.
- Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могилюк // Довкілля та здоров'я.— 1997.— № 3.— С. 33—35.
- Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М., Пасієшвілі Т.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 6 (44).— С. 6—9.
- Передерий В.Г., Чернявский В.В., Шипулин В.П. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 3.— С. 81—83.
- Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика.— СПб: Крылов, 2008.— 192 с.
- Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод рекомендацій / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк та ін.— К., 2005.— 56 с.
- Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громышевской.— К.: МЗ Украины, 1990.— 64 с.
- Харченко Н.В., Анохіна Г.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // Сучасна гастроентерологія.— 2002.— № 4.— С. 4—12.
- Шаповалова І.О. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Укр. мед. альманах.— 2009.— Т. 12, № 3.— С. 59—61.
- Шаповалова І.О. Вплив «Гепадифу» на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. пр.— 2009.— Вип. 18.— 257—267.
- Шаповалова І.О. Вплив «Гепадифу» на клініко-біохімічні показники та стан ліпопероксидації у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Укр. мед. альманах.— 2010.— Т. 13, № 1.— С. 67—72.
- Bouchard C., Bray G.A. The handbook of obesity: etiology and pathophysiology.— New York: Marcel Dekker Inc., 2009.— 1072 p.
- Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice // Acta Medica.— 2006.— N 5.— P. 70—73.
- Ogden C., Yanovski S., Carroll M. The epidemiology of obesity // Gastroenterol.— 2007.— Vol. 132.— P. 2087—2102.

И.А. Шаповалова

Влияние метаболитного препарата на показатели адениловой системы у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом, на фоне ожирения

Изучено влияние метаболитически активного препарата «Гепадиф» на показатели адениловой системы (АС) крови у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ), сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ), на фоне ожирения. До начала лечения у больных с данной коморбидной патологией выявлены существенные нарушения показателей АС, а именно: снижение концентрации АТФ в крови на фоне компенсаторного повышения уровня АДФ и АМФ, величина интегрального коэффициента ЭЗЭ была снижена, а индексов АТФ/АДФ и АТФ/АМФ — существенно снижена. Применение «Гепадифа» в лечении больных ХТГ, сочетанным с ХНХ, на фоне ожирения, способствует улучшению клинической (субъективной и объективной) симптоматики и лабораторных (биохимических) показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени, а также нормализации показателей АС.

I.O. Shapovalova

The effects of metabolites medication on the adenylic system indexes in patients with chronic toxic hepatitis combined with chronic non-calculous cholecystitis against the background of obesity

The study has been held to investigate the effects of metabolically active preparation Hepadif on the adenylic system (AS) indexes in patients with chronic toxic hepatitis (CTH), combined with a chronic non-calculous cholecystitis (CNC) against the background of obesity (Ob). At baseline the following considerable violations of the AS indexes were revealed in patients with this comorbide pathology: decline of blood ATP levels against the background the compensatory increase of the ADP and AMP; the ECE integral coefficient was decreased, and indexes of ATP/ADP and ATP/AMP – substantially diminished. The use of Hepadif in the treatment of patients of CTH combined with CNC against the background of Ob promoted to the improvement of clinical (subjective and objective) symptoms and laboratory (biochemical) indexes, characterizing functional liver condition, and also provided normalization of AC indexes.

Контактна інформація

Шаповалова Ірина Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри
91015, м. Луганськ, вул. Дем'яніна, 27, кв. 19

Стаття надійшла до редакції 22 квітня 2011 р.