

Г. Я. СтупницькаБуковинська державна медична академія,
м. Чернівці

ІНТЕНСИВНІСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ У ХВОРІХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ІЗ СУПУТНЬОЮ СИСТЕМНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: бронхіт, обструкція, ліпопероксидаций, антиоксидантний захист, артеріальна гіпертензія.

Резюме. У 52 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) і у 47 – з супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) у період загострення ХОБ у конденсаті видихуваного повітря (КВП) встановлено підсилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) з одночасним послабленням антиоксидантного захисту. У пацієнтів із ХОБ та супутньою АГ інтенсивність ПОЛ і пригнічення антиоксидантної системи у КВП мала більш виражений характер. Застосування в комплексному лікуванні хворих на ХОБ з нормальним рівнем системного АТ та із супутньою АГ інгаляції ліпіну з інтратропіумом бромідом і фенотеролом призвело до пригнічення процесів ПОЛ при суттєвому покращенні антиоксидантної захисності.

Вступ

Процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) є універсальним механізмом ушкодження клітин [1]. При різних захворюваннях проблема визначення інтенсивності внутрішньотканинної клітинної деструкції полягає в необхідності дослідження локальних змін інтенсивності ліпопероксидациї [10]. Відомо, що запалення супроводжується акумуляцією фагоцитуючих клітин і активацією їх кисневого метаболізму *in loco morbi* [8]. Останнє призводить до збільшення продукції активних форм кисню, місцевого підсилення процесів ПОЛ з виснаженням резервів біоантиоксидантів [8,11].

Однією з причин недостатньої ефективності лікування хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) є наявність супутніх захворювань, в тому числі системної артеріальної гіпертензії (АГ), особливо це стосується пацієнтів старіших вікових груп. Поєднання ХОБ і АГ характеризується формуванням у хворих синдрому взаємного обтяження перебігу недуг, що викликає проблеми у підборі адекватної терапії. Останнє спонукає науковців вести популізацію патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів, які б комплексно впливали на різні ланки патогенезу ХОБ та супутнє ураження серцево-судинної системи. Однак такі дослідження є малочисельними [8,10].

© Г. Я. Ступницька, 2004

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити вплив комплексного лікування з використанням ультразвукових інгаляцій ліпіну, інтратропіуму броміду і фенотеролу на вміст у конденсаті видихуваного повітря (КВП) у хворих на ХОБ із супутньою системною АГ основних маркерів ліпопероксидациї і чинників антиоксидантного захисту.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 52 хворих на ХОБ (I група) з нормальним рівнем системного артеріального тиску (АТ) і 47 пацієнтів (II група) – з I-II стадією АГ [(25 хворих із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) і 22 пацієнтів – симптоматичною гіпертензією (СГ)]. Вік хворих становив від 19 до 63 років, тривалість ХОБ – $8,56 \pm 0,46$ років. Верифікація діагнозів, а також ступінь і стадія захворювання встановлювалися згідно опублікованих критеріїв (Наказ МОЗ України №247 та №499). Ступінь тяжкості відповідав другій стадії ХОБ з другим ступенем легеневої недостатності. У всіх випадках пацієнти знаходилися в клініці з приводу загострення ХОБ. У хворих на ХОБ із супутньою АГ турбували скарги на головний біль, головокружіння, емоційну лабільність, поганий сон, що суттєво погіршувало якість життя пацієнтів. Рівень системолічного і діастолічного АТ в II групі хворих становив, відповідно,

$162,5 \pm 5,4$ і $96,4 \pm 1,6$ мм.рт.ст. Усі пацієнти отримували комплексне лікування, яке включало: бронхолітики та мукорегуляторні препарати, за показами – антибіотики, фізіотерапевтичні процедури. У хворих II групи проводилося лікувально-профілактичні заходи, які були направлені на відновлення нормальних показників АТ. За отриманим лікуванням хворі були поділені на репрезентативні за віком і статтю контрольну і основну групи. Пацієнтам основної групи, окрім зазначененої терапії, призначали суміші 1 мл (20 крапель) комбінованого бронхолітичного препарату (261 мкг іпратропіума броміду, 500 мкг фенотерола гідроброміду) та 500 мг ліпіну у 10,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (одна інгаляція один раз на день впродовж семи-десяти діб). Групу контролю склали 25 практично здорових осіб.

Збір конденсату видихованого повітря (КВП) проводили на апараті власної конструкції, яка дозволяє проводити стерилізацію робочих частин приладу.

Активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1.) визначали за методом С.Чеварі та співавт., рівень малонового альдегіду (МДА) – за методикою І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі, активність каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) – за методом М.А.Королюка та співавт. [4,5]. Кількісне визначення вмісту SH-груп у крові і КВП — за методикою І.Ф.Мещищена, Н.П.Григор'євої [6], вміст відновленого глутатіону (ВГ) – за титраційним методом О.В. Травіної в модифікації І.Ф. Мещищена, І.В. Петрової [2]. Вміст білка в КВП визначали за методом Лоурі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою “БіоСтат” [6] на РС IBM 586.

Обговорення результатів дослідження

У хворих на ХОБ (основної і контрольної груп) з нормальним рівнем системного АТ до початку лікування спостерігалось значне підвищення процесів ПОЛ, що проявлялось збільшенням вмісту в КВП МДА у 2,2 раза. Кількість вільних SH-груп підвищувалась у 2,7 і 2,4 раза відносно показників у здорових осіб (табл.). Водночас спостерігалося вірогідне послаблення антиоксидантного захисту на рівні бронхальвеоллярного апарату: рівень ВГ відносно контролю зменшувався на 51,6 і 50,0% при зниженні активності каталази (-64,9 і 59,8%) і СОД (-44,9 і 48,9%), відповідно. У хворих на ХОБ із супутньою АГ виявлена більш виражена інтенсифікація ліпопероксидациї і пригнічення антиоксидантного захисту: рівень МДА у КВП був

вищим, ніж у пацієнтів із ХОБ та нормальним АТ на 17,9 і 23,9%, відповідно. Активність каталази і СОД у КВП були вірогідно нижчими відносно такої у хворих з нормальним АТ на 38,7, 38,0, 28,8 і 30,0%, відповідно. Рівень ВГ і кількість SH-груп у пацієнтів на ХОБ з нормальним АТ і з супутньою артеріальною гіпертензією вірогідних змін не зазнавали.

При дослідженні впливу стандартної терапії (табл.) у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ на показники ПОЛ та антиоксидантної системи в КВП встановлено, що кількість SH-груп знижувалася від вихідного рівня на 17,2%, однак залишалась вищою за контроль у два рази. Рівень МДА у КВП після лікування зменшувався на 29,1% і перевищував контрольні значення на 58,3%. Активність каталази і СОД зростали відносно вихідного рівня на 31,9 і 38,9%, однак залишалися меншими за контроль на 47,0 і 29,1%, відповідно. Рівень ВГ у КВП в динаміці лікування вірогідних змін не зазнавав. У хворих на ХОБ із супутньою АГ використання стандартної терапевтичної програми призводило до подібних змін.

При визначенні локальних змін інтенсивності ліпопероксидациї та антиоксидантного потенціалу у хворих на ХОБ з нормальним АТ, встановлено (див. табл.), що вміст МДА у КВП після лікування з використанням інгаляцій суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом зменшувався на 47,0% і, хоча і залишався більшим за контроль лише на 16,7%, був на 26,3% нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували стандартний комплекс лікувальних засобів. Активність каталази у хворих першої основної групи після лікування вірогідно зростала на 86,5% і становила на 34,5% вищою від такої у практично здорових осіб. Кількість SH-груп у КВП після лікування з використанням інгаляцій суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом знижувалася на 57,6% і хоча була нижчою за таку у практично здорових осіб на 16,7%, проте на 41,7% – меншою ніж у пацієнтів контрольної групи. Вміст ВГ у КВП хворих першої основної групи зростав від вихідного рівня на 66,7%, перевищуючи такий у пацієнтів контрольної групи на 56,3%. Активність СОД наприкінці комплексного лікування з використанням суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом зростала на 56,0% і була вірогідно вищою ніж у хворих контрольної групи на 21,3%.

При вивченні динаміки змін інтенсивності ліпопероксидациї і антиоксидантної активності на рівні бронхіального дерева у хворих на ХОБ із супутньою АГ (табл.), у лікувальному комплексі яких використовували ультразвукові інгаляції су-

Таблиця

Вплив комплексного лікування з використанням інгаляцій з ліпіном, іпратропіумом бромідом і фенотеролом на інтенсивність ліпопероксидациї і антиоксидантної активності конденсату видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт з нормальним рівнем артеріального тиску та із супутньою системною артеріальною гіпертензією ($x \pm Sx$)

| Показники, що вивчалися | Контроль (практично здорові люди) n=25 | Нормальний рівень артеріального тиску (I група) n=53 | | Артеріальна гіпертензія (II група) n=47 | | | |
|---|--|---|---|---|---|--|---|
| | | Контрольна група хворих на ХОБ n=30 | Основна група хворих на ХОБ n=22 | Контрольна група хворих на ХОБ з ГХ n=15 | Основна група хворих на ХОБ з ГХ n=10 | Контрольна група хворих на ХОБ з СГ n=10 | Основна група хворих на ХОБ з СГ n=12 |
| | | | | | | | |
| Малоновий діальдегід, нмоль/ 1 мг білка | 0,60±0,03 | 1,34±0,04 ¹ р<0,001 0,95±0,03 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 1,32±0,04 ¹ р<0,001 0,70±0,04 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 1,58±0,08 ¹ р<0,001 0,91±0,05 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 1,45±0,09 ¹ р<0,001 1,16±0,05 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 1,66±0,07 ¹ р<0,001 1,20±0,06 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 1,72±0,09 ¹ р<0,001 0,95±0,07 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 |
| Кatalаза, мкмоль H ₂ O ₂ /хв. на 1 мг білка | 9,51±0,94 | 3,82±0,31 ¹ р<0,001 5,04±0,40 ² р ₁ <0,05 | 3,34±0,33 ¹ р<0,001 6,23±0,51 ² р ₁ <0,001 р ₃ >0,05 | 2,34±0,20 ¹ р<0,001 6,23±0,51 ² р ₁ <0,001 р ₃ >0,05 | 2,92±0,45 ¹ р<0,001 3,87±0,58 ² р ₂ <0,05 р ₁ >0,05 р ₃ >0,05 | 2,37±0,31 ¹ р<0,001 2,59±0,47 ² р ₁ =0,001 р ₃ <0,05 | 2,31±0,32 ¹ р<0,001 4,24±0,41 ² р ₁ =0,001 р ₃ <0,05 |
| SH-групи, мкмоль/ 1 мл | 0,12±0,01 | 0,29±0,01 ¹ р<0,001 0,24±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 0,33±0,01 ¹ р<0,001 0,14±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 0,32±0,01 ¹ р<0,001 0,25±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 0,34±0,01 ¹ р<0,001 0,21±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 0,30±0,01 ¹ р<0,001 0,24±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 0,33±0,01 ¹ р<0,001 0,21±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ =0,05 |
| Відновлений глутатіон, | 0,62±0,04 | 0,31±0,01 ¹ р<0,001 0,32±0,01 ² р ₁ >0,05 | 0,30±0,01 ¹ р<0,001 0,50±0,02 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 0,30±0,01 ¹ р<0,001 0,42±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 0,33±0,02 ¹ р<0,001 0,42±0,01 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 | 0,30±0,02 ¹ р<0,001 0,29±0,01 ² р ₁ >0,05 р ₃ <0,001 | 0,29±0,02 ¹ р<0,001 0,40±0,02 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,001 |
| Супероксиддисмутаза, од./1 мг білка за 1 хв | 16,61±0,44 | 8,48±0,59 ¹ р<0,001 11,78±0,52 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 9,16±0,39 ¹ р<0,001 14,29±0,53 ² р ₁ <0,001 р ₃ <0,05 | 6,04±0,60 ¹ р<0,001 8,47±0,54 ² р ₁ <0,05 р ₃ <0,05 | 6,52±0,41 ¹ р<0,001 9,47±0,76 ² р ₂ <0,05 р ₁ <0,05 р ₃ >0,05 | 5,94±0,81 ¹ р<0,001 8,68±0,71 ² р ₁ <0,05 р ₃ <0,05 | 6,74±0,60 ¹ р<0,001 8,51±0,48 ² р ₁ <0,05 р ₃ >0,05 |

Примітка. р – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; р₁ – ступінь вірогідності різниць показників до та після лікування всередині кожної групи; р₂ – ступінь вірогідності різниць показників в I і II групах до початку лікування; р₃ – ступінь вірогідності різниць показників в контрольній і основній групах після лікування; n – число спостережень; 1- при поступленні в стаціонар, 2-при виписці зі стаціонару.

міші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом, встановлено, що вміст МДА у КВП знижувався однотипно порівняно з вихідними рівнями на 37,2 (ХОБ і ГХ) і 44,% (ХОБ і СГ), відповідно, однак був нижчим на 21,6 і 20,8% за такий у пацієнтів контрольної групи. Активність каталази у хворих на ХОБ із супутньою ГХ вірогідних змін не зазнавала, однак у пацієнтів із ХОБ та супутньою СГ зростала на 83,5% і вірогідно була вищою (+63,7%), ніж у хворих контрольної групи. Каталазна активність у КВП у пацієнтів із ХОБ та супутньою ГХ після ліку-

вання не змінювалася, проте у хворих на ХОБ із супутньою СГ вона зростала на 83,5% і була вищою, ніж у пацієнтів контрольної групи на 63,7%. Активність СОД у хворих на ХОБ із супутньою АГ при використанні ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом зростала на 45,2 і 26,3% відносно вихідного рівня. Рівень ВГ у КВП збільшувався після лікування на 27,3 і 37,9%, відповідно. При цьому його значення перевищувало аналогічні параметри при використанні стандартної терапії на 44,8 і 31,4%, відповідно. Кількість SH-груп у

хворих на ХОБ із супутньою СГ і ГХ знижувалася після лікування на 36,4 і 38,2 %, відповідно. У хворих останньої групи кількість SH-груп вірогідно була нижчою (-16,0%) порівняно з використанням стандартної терапії. Зазначені вище зміни поєднувалися з прискорення регресу клінічних проявів загострення захворювання: зменшення виділення харкотиння, більш легке його відходження із зменшенням домішок гною, зниження інтенсивності кашлю і задишки при фізичному навантаженні, зменшення явищ інтоксикаційного синдрому, покращання аускультивної картини в легенях. Пацієнти також відмічали суб'єктивне покращання якісних показників життя: поліпшився сон та емоційний статус, підвищилася толерантність до фізичних навантажень. У хворих на ХОБ із супутньою АГ було відмічено помірне зниження показників систолічного і діастолічного АТ (на 10-15 мм. рт. ст.) та зменшенням скарг на головний біль, головокружіння, шум у вухах.

Отже, використання ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом суттєво знижує інтенсивність процесів ліппероксидациї та значно покращує антиоксидантний статус на рівні бронхоальвеолярного апарату як у хворих на ХОБ з нормальним АТ, так і з супутньою АГ.

Отримані результати відповідають даним літератури про активацію процесів ПОЛ і пригнічення антиоксидантної системи у хворих на ХОБ [8,9] і водночас є свідченням, що інтенсифікація ліппероксидациї та пригнічення антиоксидантного захисту мають локально-регіонарний характер. Пригнічення антиоксидантної активності на рівні бронхіального дерева, що характеризувалося зниженням активності каталази і СОД та кількості ВГ, на нашу думку, має ішемічний генез внаслідок бронхобструкції і гіпоксії легеневої тканини. Як вказує Б.І. Гельцер і П.А. Мотавкін [7], будь-які форми вентиляційних розладів призводять до зниження кількості ВГ. Високий рівень SH-груп в КПВ у хворих на ХОБ може бути наслідком впливу активних форм кисню і ліппероксидів на білкові молекули, оскільки пероксидно модифіковані білки легко зазнають протеолітичного руйнування [6]. Варто зазначити, що більші зміни в дисбалансі ПОЛ та антиоксидантної забезпеченості відмічалися в осіб з супутньою АГ. Суттєве зниження інтенсивності процесів ліппероксидациї та значне покращання антиоксидантного статусу на рівні бронхоальвеолярного апарату при використанні в комп-

лексній терапії ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом пояснюється потенціюванням дії бронхолітичного препаратору і ліпосомного та антиоксидантного засобу – ліпіну. Останній, відновлюючи втрачений за рахунок модифікації фосфоліпідного складу мембрани під дією активних форм кисню фосфотидилхолін [9], підвищує чутливість β -адренорецепторів до агоністів.

Висновки

1. Для хворих на ХОБ з нормальним рівнем системного АТ в період загострення характерно різке підсилення процесів ПОЛ з одноважним послабленням антиоксидантного захисту на рівні бронхоальвеолярного апарату. У пацієнтів із ХОБ та супутньою АГ спостерігається більш виражена інтенсифікація ліппероксидациї і пригнічення антиоксидантної системи у КПВ.

2. Застосування в комплексному лікуванні хворих на ХОБ з нормальним рівнем системного АТ та з супутньою АГ інгаляцій ліпіну з іпратропіумом бромідом і фенотеролом призводить до пригнічення процесів ліппероксидациї при покращанні антиоксидантної забезпеченості та прискоренню регресу клінічних проявів загострення, зниженню артеріального тиску.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективою у подальших дослідженнях можна вважати вивчення ефективності використання препаратів, які володіють багатофункціональними, полісистемними ефектами, що дасть змогу підвищити ефективність та зменшити побічний вплив засобів основної терапії.

Література. 1. Архіпенко Ю.А. Редокс-сигналізація як основа підвищення резистентності клітин при адаптації до дії факторів зовнішнього середовища // Фізіол. ж.– 2000.– Т.46, №2.– С.110. 2. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатіонової системи крові хворих в різний періоди мозкового інсульту // Бук. мед.вісник.– 1998.– Т. 2, №2.– С.80–84. 3. Гланц С. Медико – біологическая статистика.– М.: Практика, 1999.– 459 с. 4. Дубинина Е.Е. Характеристика внелегочной супероксидділімутази // Вопросы медицинской химии.– 1995.– Т. 41, №6.– С.8–12. 5. Королюк М.А., Іванов Л.І., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело.– 1988.– №1.– С.16–19. 6. Мещищен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Бук. мед. вісник.– 2002.– Т.6, №2.– С.190–192. 7. Мотавкін П.А., Гельцер Б.І. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких.– М.: Наука, 1998.– 366 с. 8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких.– М.: БІНОМ, 1999.– 512 с. 9. Юхимець В. О. Перспективи засосування препаратору ліпіну в пульмонології // Ліки – 1995.– №4.– С.19–28. 10. Behr J. Oxidanzien-Antioxidanzien-Balance bei interstitiellen Lungenerkrankungen // Atemwegs und Lungenkrankh.– 1999.– Vol.25, №1.– S. 37–49. 11. Repine J.E. Oxidative stress in chronic obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Resp. Crit. Care Med.– 1997.– Vol.156.– P. 341–357.

**ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ
КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
БРОНХИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СИСТЕМНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

A. Я. Ступницкая

Резюме. У 52 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) с нормальным уровнем артериального давления (АД) и у 47 – с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) в период обострения ХОБ в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) установлено резкое усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременным ослаблением антиоксидантной защиты. У пациентов с ХОБ и сопутствующей АГ интенсивность ПОЛ и угнетение антиоксидантной системы в КВВ имело более выраженный характер. Использование в комплексном лечении больных ХОБ с нормальным уровнем АД и с сопутствующей АГ ингаляций липина с ипратропиумом бромидом и фенотеролом приводило к улучшению процессов ПОЛ при существенном улучшении антиоксидантной обеспеченности.

Ключевые слова: бронхит, обструкция, липопероксидація, антиоксидантная защита, артериальная гипертензия

**INTENSITY OF LIPOPEROXIDATION AND
ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXPIRED AIR
CONDENSATE IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE BRONCHITIS WITH CONCOMITANT
SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION**

H. Ya. Stupnytska

Abstract. A sharp enhancement of lipid peroxidation processes (LP) with a simultaneous decrease of the antioxidant protection have been established in 52 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) with a normal level of arterial pressure (AP) and 47 subjects – with concomitant arterial hypertension (AH) during an exacerbation of COB in a condensate of expired air (CEA). In COB patients with concomitant AH the intensity of LP and a suppression of the antioxidant system in CEA had a more marked character. The use in multimodality treatment of COB patients with a normal level of AP and concomitant AH of lipin inhalation with ipratropium bromide and fenoterol resulted in an inhibition of the LP processes in the presence of improved antioxidant provision.

Key words: bronchitis, obstruction, lipoperoxidation, antioxidant protection, arterial hypertension.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. 2004. Vol.3, №1. - P.76-80.

Падійшила до редакції 02.01.2004