

УДК 619.895-002:616.345.52.16:612.254
 © Радіонова С.І., Рачкаускас Г.С., 2011

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ФЕБРИЛЬНУ ШИЗОФРЕНІЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РЕАМБЕРИНУ

Радіонова С.І., Рачкаускас Г.С.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»; Лаганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Вступ. В даний час від 1 до 3 % дорослого населення країн Європи та США страждають маніфестними формами шизофренії (Шз) і потребують допомоги психіатра [19,22]. Фебрильна шизофренія (ФШ) – особлива форма Шз, що важко перебігає і незрідка веде до несприятливого результату, при якому разом з вираженими психічними розладами має місце значна соматична симптоматика у вигляді гострого гарячкового стану, часто з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, що виявляється геморагіями на шкірі і виникненням інфекційно-токсичного шоку [21,24]. Перебіг ФШ завжди важкий, а прогноз захворювання сумнівний або несприятливий. Основною проблемою в даний час є лікування нападів ФШ [25]. Проте, патогенез нападів фебрильної кататонії ще недостатньо вивчений. До теперішнього часу практично немає робіт, присвячених вивченню особливостей біохімічного статусу при даному захворюванні. Основним завданням на сьогоднішній день є не тільки відтворення порушених психічних функцій, а й відновлення біохімічного та імунологічного гомеостазу, порушеного під час гострого нападу фебрильної кататонії [12]. Раніше нами вже вивчалися деякі імунологічні та біохімічні аспекти розвитку ФШ [6,7,13-17]. В теперішній час суттєва значущість в регуляції метаболізму та імунного гомеостазу організму надається вивченню метаболізму оксиду азоту (NO), який вважається універсальним внутрішньоклітинним месенджером біохімічних реакцій [2,20]. Тому можна вважати перспективним вивчення обміну NO та впливу на нього сучасних лікарських препаратів, зокрема засобу з детоксуючою та антиоксидантною активністю реамберину [1], який раніше вже використовувався нами для корекції показників енергетичного метаболізму у хворих на ФШ [10].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота здійснювалася відповідно до сумісного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і представляє собою фрагмент теми НДР: «Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації хворих з даною патологією» (№ держреєстрації 0106U003363).

Метою роботи було вивчення впливу сучасного метаболічно активного препарату реамберину на динаміку показників метаболізму оксиду азоту у хворих на ФШ.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 65 пацієнтів з діагнозом ФШ, нападу фебрильної кататонії (F20.11 згідно МКХ-10) [11]. Серед обстежених хворих на ФШ було 39 чоловіків та 25 жінок, вік цих пацієнтів складав від 18 до 50 років. Усі хворі були розділені на дві групи – основну (33 пацієнти) і групу зіставлення (32 хворих), рандомізовані за статтю, віком і важкістю перебігу захворювання.

Усі обстежені з діагнозом ФШ знаходилися на стаціонарному лікуванні в спеціалізованій психоневрологічній лікарні і отримували адекватне лікування із застосуванням детоксуючих препаратів інфузійним методом, вазо- та кардіотоніків, антиоксидантів, при необхідності – антибактеріальних засобів [5]. Пацієнти основної групи додатково отримували реамберин внутрішньовенно краплинно, при важкому перебігу по 400 мл 2 рази в добу з інтервалом 10-12 годин між інфузіями 2-3 дні поспіль, та в подальшому по 400 мл 1 раз на добу 4-6 діб поспіль в залежності від досягнутого ефекту. При середньоважкому перебігу ФШ реамберин вводили по 400 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу 4-6 днів поспіль [10].

Реамберин – інфузійний препарат з детоксуючою, антигіпоксичною антиоксидантною, гепато-, нефро- і кардіопротекторною дією [1]. Головний фармакологічний ефект реамберину обумовлений наявністю в його складі 1,5% солі бурштинової кислоти – сукцинату натрію, який здатний посилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, активувати метаболічні процеси в циклі Кребса і внаслідок чого, збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних з'єднань – АТФ і креатинфосфату [3,4]. Реамберин здатний активувати антиоксидантну систему ферментів і гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів, проявляти мембраностабілізуючу дію [1]. Реамберин зареєстрований в Україні як лікарський препарат (реєстраційне посвідчення № UA/0530/01/01) і дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р. [18].

Окрім загальноприйнятого в психіатричній клініці загальноклінічного і психопатологічного обстеження, усім хворим, що знаходилися під нашим спостереженням, вивчали показники метаболізму азоту. Для аналізу стану обміну NO вивчали вміст у крові обстежених хворих нітратів/нітритів (Н/Н) як кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту за допомогою реактиву Грісу відповідно до методу [2]. Дослідження вмісту Н/Н у крові хворих здійснювали у динаміці до початку проведення лікування та після завершення місячного курсу лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core i5 2,66 GHz за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT - Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [8]. При цьому обов'язково враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних випробуваннях лікарських засобів [9].

Отримані результати та їх обговорення. У клінічному плані найважливішим симптомом для ранньої діагностики ФШ був синдром гіпертермії [23], який серед обстежених хворих спочатку в більшості випадків носив субфебрильний характер,

а потім доходив до фебрильних (38,0 - 39,0 °C), а у ряді випадків, при тяжкому перебігу захворювання, гіперперетичних значень. Температурна крива у хворих на ФШ частіше за все носила неправильний характер, при цьому, на тлі субфебрилітету були характерні високі фебрильні зубці («підскоки», «температурні свічки»), які, як правило, з'являлися в різний час доби, без чітко вираженої закономірності. Міра прояву психічних розладів у обстежених хворих ФШ залежала від тяжкості перебігу захворювання. При тяжкому перебігу ФШ, яку було відмічено нами у 6 пацієнтів, шизофренічний процес виникав несподівано, надзвичайно гостро; захворювання при цьому із самого початку мало бурхливу течію з глибоким затьмаренням свідомості і швидко наростаючими кататонічними розладами, що поєднуються з вираженими соматичними і вегетативними порушеннями. Показово, що у усіх хворих з важкою течією ФШ відзначалося переходження онейроїдного затьмарення свідомості в аментивне. У цей період захворювання пацієнти з тяжким перебігом ФШ постійно знаходилися в ембріональній позі.

У випадках середньотяжкого перебігу фебрильного нападу, початок шизофренічного процесу носив нерідко підгострий характер. Температура тіла у таких хворих починала підвищуватися з 2-3-го, рідше – 4-6-го дня хвороби і частіше носила субфебрильний характер; потім вже, у розпалі хвороби, у обстежених пацієнтів виникали температурні «підскоки» з інтервалами в 2-3 дні. З пер-

ших же днів нападу закономірно виникали соматичні і вегетативні розлади, вираженість яких підвищувалася до 6-7-го дня хвороби. Психічні розлади при середньотяжкому перебігу ФШ характеризувалися розвитком онейроїдно-кататонічного статусу, який, як правило, виникав на 3-5 день від початку фебрильного нападу. Стан онейроїдного затьмарення свідомості супроводжувався частковою або повною відчуженістю хворого від навколишньої дійсності, розладами свідомості, нерідко депресивними або маніакальними афектами, ознаками кататонії і при цьому, часто із збереженням у свідомості хворого змісту його переживань при одночасній повній амнезії на події, які в цей же відрізок часу відбувалися навколо хворого в реальному оточуючому його житті. Провідним клінічним психопатологічним синдромом при ФШ було порушення свідомості за типом онейроїду, яке проявлялося, передусім, відчуженістю хворих від навколишнього світу, наявністю яскравих фантастичних переживань, що відповідає також даним, що приводяться в спеціальній літературі [7,23].

При проведенні біохімічних досліджень було встановлено, що в цілому вміст Н/Н у сироватці крові до початку лікування в обох групах хворих (основної та зіставлення) був істотно нижче показників норми (табл. 1).

Для більш детальної характеристики динаміки вивченого показника показника під впливом проведеного комплексного лікування було вивчено вміст Н/Н у крові за методом градації (табл. 2).

Таблиця 1. Вміст Н/Н у крові хворих на ФШ до лікування (M±m)

Період проведення обстеження	Групи хворих на ФШ		P ₂
	Основна (n=33)	Зіставлення (n=32)	
Н/Н, мкмоль/л	5,45±0,09 P ₁ <0,01	5,51±0,11 P ₁ <0,01	>0,05
Норма Н/Н, мкмоль/л	8,4±0,08		

Примітка: P₁ відзеркалює вірогідність різниці між показниками у хворих та нормою для вмісту Н/Н у крові; P₂ – вірогідність різниці між рівнем Н/Н у крові хворих основної групи та групи зіставлення.

Таблиця 2. Градації вмісту нітратів/нітритів у крові хворих на ФШ до початку лікування (абс. та %))

Градації рівня НН у крові (мкмоль/л)	Групи хворих на ФШ	
	Основна (n=33)	Зіставлення (n=32)
5,3-5,6	14/42,4	13/39,4
5,61-5,9	19/57,6	18/54,6
5,91-6,2	0	4/11,8
6,21-6,5	0	0
6,51-7,8	0	0
7,81-8,1	0	0
8,11-8,4	0	0
8,41-8,6	0	0
Межі норми	(8,11-8,6) мкмоль/л	

Примітка: в чисельнику – абсолютна кількість хворих за показником, що відповідає датою градації; в знаменнику – відсоток хворих від загальної кількості пацієнтів в даній групі .

З цієї таблиці видно, що усі значення показників концентрації Н/Н у крові хворих на ФШ до початку лікування знаходяться в основній групі в межах 5,3-5,9 мкмоль/л та в групі зіставлення – 5,3-6,2 мкмоль/л. Виходячи з цих даних, можна вважати, що концентрація Н/Н в крові пацієнтів обох груп була в цей період обстеження достовірно нижче норми, що свідчить про зменшення продукції NO в організмі хворих на ФШ.

Після проведеного лікування у хворих наголошувалася значна позитивна динаміка. Прояви галюцинаторної симптоматики значно зменшилися, маячні ідеї займали менш значне місце у

мисленні хворих. Поведінка переставала визначатися змістом психопатологічної симптоматики. Дефіцитарна симптоматика, яка мала місце у пацієнтів, переходила на менш виражений рівень. Пацієнти почали більш охотно ставитися до близьких, спілкувалися із оточуючими, інтересувалися своєю долею та курсом лікування.

Біохімічне обстеження після проведеного лікування вказувало на підвищення вмісту Н/Н у крові хворих основної групи в 1,52 рази відносно вихідного показника. Слід відмітити те, що в цілому концентрація Н/Н досягала нижньої межі норми (P>0,05) (табл. 3).

Таблиця 3. Вміст Н/Н у крові хворих на ФШ після завершення лікування ($M \pm m$)

Період проведення обстеження	Групи хворих на ФШ		P ₂
	Основна (n=33)	Зіставлення (n=32)	
Н/Н, мкмоль/л	8,27±0,11 P ₁ >0,05	6,3±0,12 P ₁ <0,01	<0,01
Норма Н/Н, мкмоль/л	8,4±0,08		

Примітка: P₁ відзеркалює вірогідність різниці між показниками у хворих та нормою для вмісту Н/Н у крові; P₂ – вірогідність різниці між рівнем Н/Н у крові хворих основної групи та групи зіставлення.

У хворих на ФШ групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, вміст Н/Н у крові збільшувався лише на 8,13%, що статистично недостоєрно (P>0,05) (рис. 1).

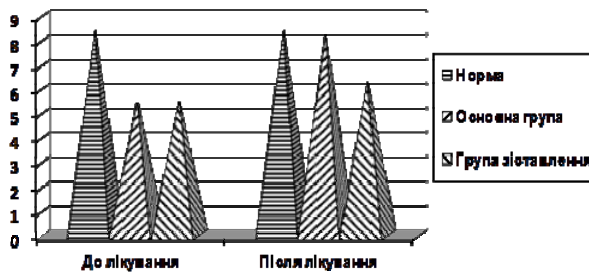


Рисунок 1. Вміст Н/Н у крові хворих на ФШ до і після проведеного лікування.

Таким чином, загальноприйняте лікування хворих на ФШ не забезпечує чітко вираженої позитивної динаміки метаболічних показників, зокрема концентрації кінцевих продуктів обміну оксиду азоту у крові хворих на ФШ.

При вивченні даного показника за методом градацій видно, що після завершення лікування у пацієнтів основної групи вміст Н/Н у крові знаходився вже в межах від 7,81 до 8,6 мкмоль/л, тобто був суттєво вище за вихідний рівень (табл. 4).

Таблиця 4. Градації вмісту нітратів/нітритів у крові хворих на ФШ до початку лікування (абс. та %)

Градації рівня НН у крові (мкмоль/л)	Групи хворих на ФШ	
	основна (n=33)	зіставлення (n=32)
5,3-5,6	0	0
5,61-5,9	0	3/9,4
5,91-6,2	0	12/37,5
6,21-6,5	0	17/53,1
6,51-7,8	0	0
7,81-8,1	5/15,2	0
8,11-8,4	24/72,7	0
8,41-8,6	4/12,1	0
Межі норми	8,11-8,6 мкмоль/л	

Примітка: в чисельнику – абсолютна кількість хворих за показником, що відповідає датою градації; в знаменнику – відсоток хворих від загальної кількості пацієнтів в даній групі.

У групі зіставлення концентрація Н/Н у крові після завершення лікування складала градації від 5,61 до 6,5 мкмоль/л, тобто, помірно зростала, але недостоєрно, і суттєво не відрізнялася від вихідних даних для цієї групи. Показово, що в групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, підвищення вмісту Н/Н у крові було у біль-

шості обстежених незначним, і в цілому в цій групі хворих зберігалася зниження концентрації даних сполук, що свідчить про збереження порушень обміну оксиду азоту в організмі. Показово також, що до початку лікування хворих на ФШ більшість значень концентрації Н/Н у крові хворих основної групи та групи зіставлення знаходяться в межах однакових градацій (1-3), тоді як після завершення лікування протягом 1 місяця мають місце суттєві розбіжності щодо вмісту Н/Н у крові хворих на ФШ (градації 5-8 для хворих основної групи, які отримували реамберин та градації 2-5 для пацієнтів групи зіставлення, які лікувалися лише загальноприйнятими препаратами). Отже, отримані дані свідчать, що застосування метаболічно активного препарату реамберину в комплексі лікування хворих на ФШ забезпечує покращення обміну NO, про що свідчить чітко виражена тенденція до нормалізації вмісту Н/Н у крові пацієнтів.

Висновки:

1. Фебрильна (гіпертоксична) шизофренія (ФШ) починається гостро або підгостро, з розвитку онейроїдної кататонії, з розвитком разом з кататонічним збудженням і затьмаренням свідомості за онейроїдним типом також важкого ендогенного («метаболічного») токсикозу, гарячкового стану, зневоднення організму зі зниженням маси тіла і сомато-вегетативних порушень. Характерною є поява на тлі блідої або ціанотичної шкіри множинних дрібних геморагій (петехій і екхімозів), що місцями зливаються в великі геморагічні елементи.
2. При ФШ разом з гострим гарячковим станом характерні зміни з боку картини крові, що свідчать про наявність запального процесу в організмі у вигляді нейтрофільного лейкоцитозу зі зрушенням вліво, підвищення ШОЕ, наявності токсичної зернистості нейтрофілів.
3. При біохімічному обстеженні було виявлено, що у більшості хворих на ФШ відмічається суттєве зниження концентрації в крові кінцевих метаболітів NO - нітратів/нітритів, що свідчить про порушення метаболізму оксиду азоту.
4. При загальноприйнятому лікуванні хворих на ФШ не відмічено чітко вираженої тенденції до нормалізації вмісту метаболітів NO – нітратів/нітритів у крові. Це дає підставу вважати, що лікування лише загальноприйнятими препаратами не забезпечує відновлення метаболічного гомеостазу у хворих на ФШ.
5. Включення сучасного метаболічно активного препарату, який володіє антиоксидантними та детоксикуючими властивостями, реамберину до комплексу лікування хворих на ФШ обумовлює позитивну динаміку, яка характеризувалася нормалізацією рівня Н/Н у крові пацієнтів.
6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання реамберину в комплексному лікуванні хворих на ФШ.
7. Перспективою подальших досліджень можна вважати подальше вивчення інших механізмів фармакологічної дії реамберину у хворих на ФШ, зокрема його вплив на синтез прозапальних цитокінів в тестах in vitro.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей / В.В. Афанасьев. – СПб [Б.и.], 2005. – 44 с.
 2. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В.В. Братусь // Укр. ревматологічний журнал. – 2003. – № 4 (14). – С. 3-10.

3. **Гарник Т.П.** Биологическая роль янтарной кислоты в организме и ее содержание в различных видах растительного лекарственного сырья / **Т.П. Гарник, В.А. Петричева, А.П. Мощич** // Современные проблемы медицины и фармации: матер. конф. – Симферополь, 1996. – С. 28-34.
4. **Головко А.И.** Янтарная кислота как средство метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма / **А.И. Головко, Ю.Ю. Иванникий, Г.А. Софронов** // Современные средства метаболической коррекции в медицине и ветеринарии: мат. конф. – М., 1998. – С. 32-36.
5. **Кутько И.И.** Современные подходы к лечению шизофрении / **И.И. Кутько, Б.В. Михайлов, С.И. Табачников.** – Харьков: Око, 2002. – 138 с.
6. **Кутько И.И.** Оценка эффективности нового препарата реамберина в коррекции метаболических расстройств при лечении больных параноидной шизофренией / **И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас** // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2005. – № 2 (8). – С. 59-64.
7. **Кутько И.И.** Новые возможности в коррекции метаболических нарушений у больных шизофренией / **И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас** // Новости медицины и фармакологии. – 2005. – № 19 (179). – С. 19-20.
8. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.** – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
9. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.** – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
10. Патент України №33196 МПК(2006) А61К36/06 Спосіб корекції енергетичного метаболізму у хворих на фебрильну шизофренію / **С.І. Радіонова, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов.** – Заявка u200802103 від 19.02.2008. Опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11.
11. **Питер Б. Джонс** Шизофрения / **Питер Б. Джонс, Питер Ф. Багли.** – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 192 с.
12. **Полищук И.А.** Биохимические синдромы в психиатрии / **И.А. Полищук.** – Киев: Здоров'я, 1967. – 136 с.
13. **Радионова С.И.** Современные подходы к лечению тяжелых форм шизофрении / **С.И. Радионова, Г.С. Рачкаускас** // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 3. – С.116-122.
14. **Радионова С.И.** Состояние энергетического метаболизма у больных фебрильной шизофренией / **С.И. Радионова, Г.С. Рачкаускас** // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 4. – С.140-147.
15. **Радионова С.И.** Клиническое течение и лечение больных с тяжелыми формами шизофрении в Луганской области / **С.И. Радионова, Г.С. Рачкаускас** // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 6. – С.141-145.
16. **Рачкаускас Г.С.** Иммуные и метаболические нарушения у больных шизофренией / **Г.С. Рачкаускас** // Таврический журнал психиатрии. – 1999. – Т. 3, № 1. – С.77-79.
17. **Рачкаускас Г.С.** Вплив реамберину на стан клітинного імунітету у хворих в періоді реабілітації після перенесеного нападу фебрильної кататонії / **Г.С. Рачкаускас, С.І. Радіонова** // Проблеми праці та соціальних технологій у промисловому регіоні: теорія та практика: матер. Міжнародної науково-практ. конф. (Луганськ, 5-6 грудня 2008 р.). – Луганськ, 2008. – С. 379-383.
18. **Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.**
19. **Снежневский А.В.** Шизофрения. Цикл лекций / **А.В. Снежневский.** – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.
20. **Соловйов А.І.** Терапевтичні донори оксиду азота: клітинні механізми дії та перспективи клінічного застосування / **А.І. Соловйов, М.М. Стефанов** // Ліки. – 1996. – № 5-6. – С. 50-53.
21. **Тиганов А.С.** Фебрильная шизофрения / **А.С. Тиганов.** – М.: Медицина, 1982. – 228 с.
22. **Тиганов А.С.** Руководство по психиатрии / **А.С.Тиганов.** – М.: Медицина, 1999. – 717 с.
23. **Фебрильная шизофрения /** в кн.: Руководство по психиатрии / Под ред. **Г.В. Морозова.** – [в 2-х т.] – М.: Медицина, 1988. – Т. 1. – С. 443-444.
24. **Addington J.** Neurocognitive and social functioning in schizophrenia / **J. Addington, D. Addington** // Schizophr. Bull. – 1999. – V. 25. – № 1. – P. 173-182.
25. **Henderson J.F.** Regulation of energy metabolism / **J.F. Henderson.** – Washington: Am. Chem. Soc. (Monog.), 2003. – 234 p.

Радионова С.И., Рачкаускас Г.С. Динаміка показників оксиду азоту у хворих на фебрильну шизофренію при застосуванні реамберину // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 147-150.

У хворих на фебрильну шизофренію (ФС) виявлені суттєві зсуви з боку метаболізму оксиду азоту, які проявляються зниженням концентрації нітратів/нітритів у крові пацієнтів. Застосування сучасного метаболічно активного препарату реамберину в комплексі лікування хворих на ФС забезпечує нормалізацію цього біохімічного показника. Це є підставою для включення реамберину до комплексу лікування хворих на ФС.

Ключові слова: фебрильна шизофренія, оксид азоту, метаболізм, реамберин, лікування.

Радионова С.И., Рачкаускас Г.С. Динамика показателей оксида азота у больных фебрильной шизофренией при применении реамберина // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 147-150.

У больных фебрильной шизофренией (ФС) выявлены существенные сдвиги со стороны метаболизма оксида азота, которые проявляются снижением концентрации нитратов/нитритов в крови пациентов. Применение современного метаболически активного препарата реамберина в комплексе лечения больных ФС обеспечивает нормализацию этого биохимического показателя. Это является основанием для включения реамберина в комплекс лечения больных ФС.

Ключевые слова: фебрильная шизофрения, оксид азота, метаболизм, реамберин, лечение.

Radionova S.I., Rachkauskas G.S. Dynamics indexes of oxide nitrogen at patients with febrile schizophrenia at application of reamberin // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 147-150.

At patients with febrile schizophrenia (FS) essential shifts from a metabolism oxide nitrogen which are shown by depression of nitrite/nitrate concentration in blood of patients. Application of a modern preparation with metabolic activity reamberin in a complex of patients with FS provides fullboth this biochemical index. It is foundation for plugging reamberin in the complex of treatment patients with FS.

Key words: febrile schizophrenia, oxide nitrogen, a metabolism, reamberin, treatment.

Надійшла 02.06.2011 р.
Рецензент: проф. С.Є.Казакова