

УДК 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

© Фролов В.М., Кузнєцова Л.В., Пересадин М.О., Пілецький А.М., 2010

ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Фролов В.М., Кузнєцова Л.В., Пересадин М.О., Пілецький А.М.

Національна медична академія післядипломної освіти (Київ); Луганський державний медичний університет; Луганський інститут праці та соціальних технологій

Фролов В.М., Кузнєцова Л.В., Пересадин М.О., Пілецький А.М. Вплив поліоксидонію на динаміку показників фагоцитарної активності моноцитів у хворих на синдром хронічної втоми поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 47-50.

У хворих із синдромом хронічної втоми (СХВ), поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ) визначалися істотні порушення з боку імунологічних показників, які характеризують стан макрофагальної фагоцитарної системи (МФС), а саме зниження показників фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ), що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу клітинами макрофагально/моноцитарної ланки. Застосування сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію поряд з покращенням клінічного стану хворих на СХВ, сполучений з ХБХ, сприяє нормалізації показників ФАМ, що свідчить про відновлення функціональних спроможностей МФС.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, хронічний безкам'яний холецистит, макрофагальна фагоцитарна система, поліоксидоній.

Фролов В.М., Кузнєцова Л.В., Пересадин Н.А., Пілецький А.М. Влияние полиоксидония на динамику показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных с синдромом хронической усталости в сочетании с хроническим бескаменным холециститом // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1 – С. 47-50.

У больных с синдромом хронической усталости (СХУ) в сочетании с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) определялись существенные нарушения со стороны иммунологических показателей, которые характеризуют состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), а именно снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ), которое свидетельствует о незавершенности процессов фагоцитоза клетками макрофагально/моноцитарного звена. Применение современного иммуноактивного препарата полиоксидония наряду с улучшением клинического состояния больных СХУ в сочетании с ХБХ, способствует нормализации показателей ФАМ, что свидетельствует о восстановлении функциональных возможностей МФС.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, хронический бескаменный холецистит, макрофагальная фагоцитирующая система, полиоксидоний.

Frolov V.M., Kuznetsova L.V., Peresadin N.A., Piletskii A.M. Influence of polyoxidonium on dynamic phagocytic activity of monocytes at the patients with a chronic fatigue syndrome combined with a chronic uncalculous cholecystitis // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1 – С. 47-50.

At the patients with a chronic fatigue syndrome (CFS) combined with a chronic uncalculous cholecystitis (CUC) was detected substantial violations which were determined of immunological indexes, what characterize condition of the macrophage phagocytic system (MPS) namely decline of phagocytic activity of monocytes (PAM) indexes which testifies to the incompleteness of processes of phagocytosis of macrophagal/monocytes link cells. Application of modern immunactive preparation polyoxidonium improvement the clinical condition at the patients of CFS with a CUC provide normalizations of PAM, that testifies to renewal of functional ability of MPS.

Key words: chronic fatigue syndrome, chronic uncalculous cholecystitis, macrophage phagocytic system, polyoxidonium.

Вступ. Синдром хронічної втоми (СХВ) є порівняно «новим» захворюванням. Статистика свідчить про велику поширеність СХВ в багатьох країнах світу. За даними різних авторів, частота СХВ може складати 10-37 випадків на 100 тисяч населення [1]. Основними симптомами СХВ є загальна хронічна втома з м'язовою слабкістю, м'язовими і суглобовими болями, головним болем, болем в хребті, розладами сну, явищами депресії, іноді спостерігається слабо виражений гарячковий стан, припухлість і хворобливість лімфатичних вузлів [9]. До захворювання схильні люди будь-якого віку, проте відмічено, що жінки у віці 25-49 років хворіють на СХВ частіше, ніж чоловіки [6,10]. Популярна теорія розвитку СХВ розглядає хворобу як багатопрічинний розлад нейроімунної взаємодії. Враховуючи останні дані зарубіжних медиків, можна зробити висновок про відсутність специфічного лікування. Розроблена певна тактика лікування, яка дозволяє продовжити термін ремісії захворювання і повернути пацієнтів до роботи. Використовується симптоматичне лікування, а так само вітамінотерапія і фізіотерапія. В кожному випадку рекомендується індивідуальний підхід [7]. Не дивлячись на інтенсивні дослідження, що проводяться

останніми роками, етіологія СХВ залишається малозрозумілою, і само існування цієї нозологічної форми є предметом активних дискусій. Вірогідні причини СХВ: специфічні вірусні інфекції, імунологічні розлади і чисто психологічні механізми [13]. Згідно із статистичними даними в сучасних умовах в Україні, як і в інших країнах США спостерігається неухильне зростання захворюваності на хронічну патологію гепатобілярної системи (ГБС), зокрема на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) [2]. ХБХ нерідко поєднується з синдромом хронічної втоми (СХВ), що негативно впливає на клінічний перебіг цих обох патологічних станів [12].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана у відповідності до основного плану НДР Національної медичної академії післядипломної освіти та Луганського державного медичного університету і є фрагментом НДР «Синдром хронічної втоми та підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, лікування і профілактика» (№ держреєстрації 0102U 003362).

Метою роботи було вивчення впливу імуно-

активного препарату поліоксидонію на динаміку показників фагоцитарної активності моноцитів при лікуванні хворих на СХВ, поєднаним з ХБХ.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 65 хворих (26 чоловіків та 39 жінки) віком від 20 до 59 років з наявністю СХВ, у яких за клініко-інструментальними даними встановлено діагноз ХБХ. Більшість обстежених протягом низки років знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога з приводу ХБХ з частими загостреннями. Отже, в клінічній картині хвороби переважувало помірне загострення ХБХ, або нестійка ремісія, що надавало можливість у більшості випадків проводити обстеження та лікування хворих в амбулаторних умовах.

Усі хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та частотою загострень ХБХ, з яких основна група включала 33 особи, а групи зіставлення становило 32 пацієнти. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, а пацієнти основної групи додатково – поліоксидоній (ПО), який вводили по 6 мг внутрішньом'язово 3-5 діб поспіль та в подальшому ще 5-7 ін'єкцій препарату через день в залежності від досягнутого ефекту [8].

ПО є полімерним фізіологічно активним з'єднанням, що володіє вираженою імунотропічністю. По хімічній структурі це сополімер N-окиси-1,4-етилентіперазина і (N-карбокситетил)-1,4-етилентіперазинія броміду з молекулярною масою 100 kD. У досліджах *in vitro* мішенями для ПО є клітини фагоцитарної системи: моноцити і нейтрофіли. При взаємодії ПО з нейтрофілами відбувається посилення їх здатності поглинати і вбивати *Staph. aureus*. Якщо за 60 хв. нейтрофіли нормальних донорів вбивають приблизно 25-30%, то у присутності ПО – 50-60% клітин стафілокока, причому цей ефект є дозозалежним [8]. Здатність ПО стимулювати бактерицидні властивості нейтрофілів, не пов'язані з активацією киснезалежних механізмів бактерицидності. При проведенні фагоцитарної реакції у присутності йодацетаміду, що пригнічує функціональну активність лізосомальних ферментів, встановлена здатність цього інгібітору частково відмінити посилення бактерицидності під впливом ПО. За активацію ПО киснезалежних механізмів бактерицидності говорять дані про посилення під його впливом здатності нейтрофілів хворих хронічною гранулематозною хворобою вбивати стафілокок. Як відомо, це захворювання характеризується генетичним дефектом за освітою активних форм кисню. При взаємодії з мононуклеарами периферичної крові здорових донорів ПО індукуює синтез моноцитами цитокінів. Важливо відзначити, що ПО індукуює продукцію прозапальних цитокінів тільки при їх початково низьких або середніх рівнях. При початково підвищених рівнях він не робить впливу на їх продукцію або навіть декілька знижує [3]. Іншою особливістю α -інтерферона дії ПО є посилення ним синтезу мононуклеарами периферичної крові донорів, індуковане вірусом хвороби Ньюкасла. Сам по собі здатністю індукувати синтез α -інтерферона ПО не володіє. При взаємодії з мононуклеарами периферичної крові людини ПО підвищує цитотоксичність НК-кліток, але тільки в тому, випадку, якщо ця цитотоксичність була початково знижена. На

нормальні або підвищені рівні цитотоксичності він не впливає. Важливо підкреслити, що ефект ПО на імунітет є імуномодуючим, тобто залежним від початкового стану функціональної активності чинників імунної системи. Так зокрема, при введенні ПО спільно з низькими дозами антигену відбувається посилення синтезу антитіл до цього антигену в 5-10 разів в порівнянні з контролем. Важливо відзначити, що таке посилення можна спостерігати у тварин з генетично детермінованою слабкою відповіддю на даний антиген. Таким чином, ПО володіє здатністю приводити в рух всі чинники захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи і цей рух розповсюджується природним чином так, як це відбувається при розвитку імунної відповіді в організмі. Окрім імуномодуючого, ПО володіє вираженим детоксикуючим, антиоксидантним і мембраностабілізуючим ефектом. Сукупність цих властивостей роблять ПО незамінним препаратом в комплексному лікуванні і профілактиці багатьох захворювань [8]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № P.12.01/04023).

Фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) досліджували чашечковим методом [11] з вивченням фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), індексу артакції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows^{sp} professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [4], враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [5].

Отримані результати та їхнє обговорення.

При проведенні вивчення ефективності ПО в обох групах обстежених до початку лікування була однотипова картина захворювання, яка характеризувалася поєднанням скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль у правому підребер'ї, поєднана з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. Нами також було відмічено у ряду хворих невелике збільшення печінки, яка виступала з-під реберного краю на 2-4 см, підвищення її щільності, чутливість печінкового краю при пальпації, слабо або помірно позитивні симптоми Ке-ра, Ортнера, Раухбе, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ. Для хворих, які спостерігалися, були типовими психоемоційні розлади, які характеризувалися симптоматикою астеничного або астено-невротичного, рідше астено-депресивного характеру. Тому серед суб'єктивних симптомів домінуючими були постійне відчуття втоми, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання відмічалось у переважної більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце пері-

одично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірній час, збільшення і чутливість або помірна болочистість задньошийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова).

При проведенні імунологічного обстеження

Таблиця 1. Стан ФАМ у хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ до початку лікування ($M \pm m$)

| Показники ФАМ | Норма | Групи хворих | | P |
|---------------|----------|----------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=33) | зіставлення (n=32) | |
| ФІ, % | 28,6±0,8 | 17,1±0,9*** | 18,4±0,6*** | >0,05 |
| ФЧ | 4,0±0,16 | 1,9±0,2*** | 2,3±0,13*** | >0,05 |
| ІА, % | 16,9±0,6 | 10,4±0,2** | 11,3±0,2** | >0,05 |
| ІІІ, % | 26,5±0,9 | 13,0±0,7*** | 13,3±0,1*** | >0,05 |

Примітка: у таблиця 1 та 2 Р відображає розбіжності між фагоцитарними показниками в хворих основної групи та групи зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

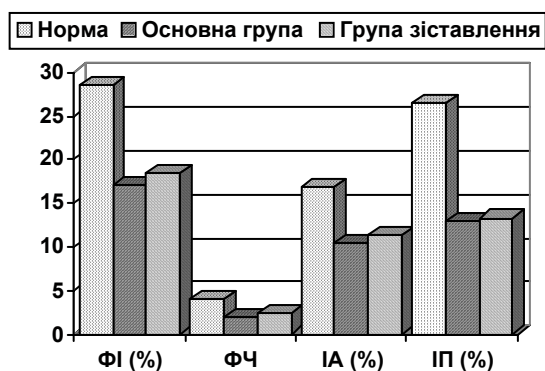


Рисунок 1. Показники ФАМ у хворих на СХВ, поєднаний з ХБХ до лікування.

У всіх обстежених нами пацієнтів мало місце зниження усіх чотирьох показників ФАМ. Так, ФІ в основній групі був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми ($P < 0,001$) та становив $17,1 \pm 0,9\%$, у групі зіставлення цей показник становив $18,4 \pm 0,6\%$, що теж було нижче норми в 1,6 рази ($P < 0,001$). ФЧ в основній групі хворих у цей період дослідження було знижено до $1,9 \pm 0,2$, а в групі зіставлення – до $2,3 \pm 0,13$, що в середньому було в 1,9 рази ($P < 0,001$) та в 1,8 рази ($P < 0,001$) нижче стосовно норми. Показники ІА в основній групі хворих на НАСГ на тлі ОП були в середньому в 1,6 рази нижче норми ($P < 0,01$), тобто понижувався до $10,4 \pm 0,2\%$, а у групі зіставлення становив $11,3 \pm 0,3\%$, що було в 1,5 рази нижче норми

Таблиця 2. Стан ФАМ у хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ після завершення лікування ($M \pm m$)

| Показники ФАМ | Норма | Групи хворих | | P |
|---------------|----------|----------------|--------------------|-------|
| | | основна (n=33) | зіставлення (n=32) | |
| ФІ, % | 28,6±0,8 | 28,2±0,6 | 22,9±0,8* | >0,05 |
| ФЧ | 4,0±0,16 | 3,7±0,3 | 3,2±0,2* | >0,05 |
| ІА, % | 16,9±0,6 | 16,7±0,2 | 13,4±0,2* | >0,05 |
| ІІІ, % | 26,5±0,9 | 26,1±0,23 | 22,8±0,3* | >0,05 |

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів із основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково манакс) відмічалася практично повна нормалізація показників, які характеризують стан МФС. Так, ФІ виріс до $28,2 \pm 0,6\%$, ФЧ становило $3,7 \pm 0,3$, що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІІІ, які на момент завершення лікування під впливом манаксу становили $16,7 \pm 0,2\%$ та $26,1 \pm 0,23\%$ відповідно.

Щодо пацієнтів групи зіставлення, які в комплексі лікування отримували лише загальноприйня-

було встановлено, що показники ФАМ до початку лікування як в основній групі хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ, так і в групі зіставлення мали суттєві розбіжності щодо норми (табл. 1).

($P < 0,01$). Показник ІІІ у пацієнтів основної групи знижувався до $13,0 \pm 0,27\%$, а у групі зіставлення – до $13,3 \pm 0,1\%$, що було нижче норми у середньому в 2,1 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,001$) (рис. 1).

Отже, у пацієнтів з СХВ, поєднаним з ХБХ обох груп мало місце суттєве пониження усіх фагоцитарних показників, особливо ІІІ. У цілому отримані дані дозволяють вважати, що порушення з боку МФС мають суттєве значення в патогенезі формування СХВ, поєднаного з ХБХ. Ці обставини повинні враховуватися при розробці патогенетично обґрунтованих методів лікування даної патології. Тому нашу увагу привернула можливість використання манаксу в комплексі лікування хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ.

Лікування за допомогою сучасного препарату поліоксидонію, який володіє антиоксида хворих на СХВ, сполучений з ХБХ, сприяло ліквідації патологічної симптоматики, та досягненню клінічної ремісії хвороби.

При аналізі динаміки показників ФАМ у пацієнтів основної групи (яка отримувала ПО) у порівнянні з хворими групи зіставлення (тільки загальноприйняте лікування) було встановлено, що в основній групі відмічалася більш виражена позитивна динаміка щодо підвищення показників МФС, чого не можна сказати про аналогічні показники у пацієнтів із групи зіставлення, де відмічалася лише незначна тенденція до їх нормалізації (табл. 2).

те лікування, ФІ підвищився до $22,9 \pm 0,8\%$, однак був нижче норми у середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$); ФЧ у цих хворих виросло відносно вихідного його значення в 1,4 рази і становило $3,2 \pm 0,2$, що однак було у середньому в 1,3 рази менше норми ($P < 0,05$). ІА у пацієнтів з СХВ, поєднаним з ХБХ, які не отримували манакс (група зіставлення), підвищився до $13,8 \pm 0,2\%$, що все ж таки було менше норми у середньому теж в 1,3 рази ($P < 0,05$). ІІІ на момент завершення загальноприйнятого лікування становив $22,8 \pm 0,3\%$, що було нижче норми в 1,2 рази ($P < 0,05$) (рис. 2).

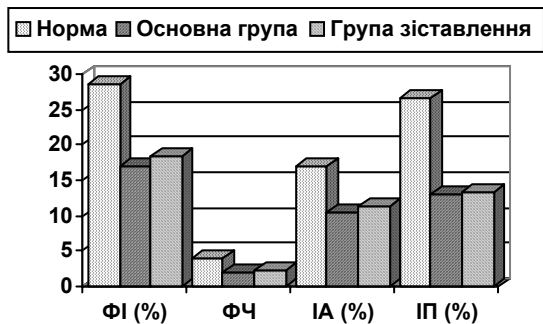


Рисунок 2. Показники ФАМ у хворих на СХВ, поєднаний з ХБХ після проведеного лікування.

Отримані результати дозволяють вважати, що включення манаксу до комплексу профілактичних заходів сприяє нормалізації показників ФАМ, що дозволяє вважати за доцільне застосування даного препарату в лікувальному комплексі хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ.

Висновки:

1. При проведенні вивчення ефективності ПО в обох групах обстежених до початку лікування була однотипова картина захворювання, яка характеризувалася поєднанням скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль у правому підребер'ї, поєднана з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. Намі також було відмічено у ряду хворих невелике збільшення печінки, яка виступала з-під реберного краю на 2-4 см, підвищення її щільності, чутливість печінкового краю при пальпації, слабо або помірно позитивні симптоми Кера, Ортнера, Раухбе, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХБХ. Для хворих, які спостерігалися, були типовими психоемоційні розлади, які характеризувалися симптоматикою астеничного або астено-невротичного, рідше астено-депресивного характеру. Тому серед суб'єктивних симптомів домінуючими були постійне відчуття втоми, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання відмічалось у переважної більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірній час, збільшення і чутливість або помірна болючість задньопищинних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова).

2. До початку проведення лікування у хворих з СХВ, поєднаним з ХБХ, відмічалися суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан МФС, а саме зниження ФІ, ФЧ, ІА та особливо ІП ФАМ, що свідчить про незалежність процесів фагоцитозу та пригнічення функціонального стану макрофагально/моноцитарної ланки імунітету. Так, ФІ був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми ($P < 0,001$). ФЧ в цей період дослідження було знижено в середньому в 1,85 рази ($P < 0,001$). Показник ІА були в середньому в 1,55 рази нижче норми ($P < 0,01$). Показник ІП знижувався у середньому в 2,1 рази відносно відповідного показника норми ($P < 0,001$).

3. Лікування за допомогою сучасного препарату поліоксидонію, який володіє антиоксидантними властивостями, сприяло ліквідації патологічної симптоматики, та досягненню клінічної ремісії хвороби.

4. Включення до комплексу лікування хворих з СХВ, поєднаного з ХБХ, імуноактивного препарату поліоксидонію поряд із ліквідацією патологічної симптоматики, та досягненням клінічної ремісії хвороби також сприяє нормалізації вивчених показників ФАМ, що свідчить про підвищення функціональної активності фагоцитуючих клітин, в тому числі збільшення функції перетравлення.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію в комплексі лікування осіб з СХВ, поєднаним з ХБХ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гецько Ю. Синдром хронической усталости / Ю. Гецько // Terra genealogica. – № 5. – 2005. – С. 20-45.
2. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №2. – С. 53-85.
3. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, №2. – С. 195-201.
4. 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.
5. 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.
6. Логановский К.Н. Синдром хронической усталости – болезнь тысячи наименований / К.Н. Логановский // Український медичний часопис. – 1998. – № 5 (7). – С. 6-16.
7. Подколзин А.А. Диагностика и лечение синдрома хронической усталости. Метод. указания / А.А. Подколзин, В.И. Донцов, И.Н. Мороз. – М., 1997. – 67 с.
8. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
9. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.А. Васюк, І.В. Окіпняк // Фітотерапія. – 2005. - №1. – С. 3-10.
10. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барилаяк // Архив психиатрии. - 1998. - № 1(16). - С. 46-62.
11. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадін, И.Я. Пшеничний // Лаборат. дело. – 1990. – № 9. – С. 27-29.
12. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / под ред. З.Г. Оприсиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 2002. — 864 с.
13. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study / С. Heim, D. Wagner, E. Maloney, D.A. Papnicolaou [et al.] // Arch. gen. psychiatry. – 2006. – V. 63. – № 11. – P. 1258-1266.

Надійшла 24.11.2009 р.

Рецензент: доц. В.М.Волошин