



О.В. Бут

**ДИНАМИКА УРОВНЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ
В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**
Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: ішемічний інсульт, фактор некрозу пухлини, бінарна логістична регресія.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фактор некроза опухоли, бинарная логистическая регрессия.

Key words: ischemic stroke, tumor necrosis factor, binary logistic regression.

У статті щодано дані про зміни деяких імунологічних показників при ішемічному ураженні головного мозку. При аналізі динаміки виявлено достовірне підвищення рівня концентрації фактора некрозу пухлини (ФНП- α) в сироватці крові вже на 1-у добу гострої церебральної ішемії, відзначено тенденцію, як до підвищення, так і до зниження концентрації ФНП- α , залежно від тяжкості стану і перебігу ішемічного інсульту (ІІ). При цьому ступінь важкості ІІ перебував у прямо пропорційній залежності від рівня досліджуваного фактора: чим вищий рівень концентрації в сироватці крові, тим вираженіший неврологічний дефіцит. Прогноз перебування хвороби корелював з динамікою всіх показників у найгострішому періоді ІІ. Розглянуто патогенетичні аспекти застосування препарату імунофан, а також результати його клінічного застосування при мозковому ішемічному інсульті.

В данной статье представлены данные об изменениях некоторых иммунологических показателей при ишемическом поражении головного мозга. При анализе динамики выявлено достоверное повышение уровня концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- α) в сыворотке крови уже в 1-е сутки острой церебральной ишемии, отмечена тенденция, как к повышению, так и к понижению концентрации ФНО- α , в зависимости от тяжести состояния и течения ишемического инсульта (ИИ). При этом степень тяжести ИИ находилась в прямо пропорциональной зависимости от уровня исследуемого фактора: чем выше уровень концентрации в сыворотке крови, тем выраженнее неврологический дефицит. Прогноз течения ассоциировался с динамикой всех показателей в острейшем периоде ИИ. Рассмотрены патогенетические аспекты клинической эффективности препарата иммунофан, а также результаты его применения при ишемическом инсульте.

The article presents the results of some immunological parameters in ischemic stroke caused by atherosclerosis, hypertension and their combination. During analysis of the dynamics the authentic increase of the level concentration tumor necrosis factor (TNF) in blood already in 1 days of acute cerebral ischemia is revealed, the tendency, both to increase, and to fall of concentration TNF, depends on the severity of the condition and a stroke current is noted. The degree of severity was directly proportional to the level of the studied factors: the higher level of concentration in the blood serum, the expression of neurological defect. Prognosis correlated with the dynamics of all indicators in the acutest period. Pathogenetic aspects of application immunofan treatment, and also results of its clinical application are considered.

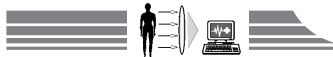
Проблема ишемического инсульта (ИИ), оставаясь одной из актуальнейших в современной мировой медицине, имеет неуклонный рост показателей заболеваемости и смертности. В 2005 г. ИИ был причиной 5,7 млн фатальных исходов, прогнозируется рост смертности от инсультов до 6,7 млн в 2015 г. и до 7,7 млн в 2030 г., если не будут предприняты активные глобальные меры по борьбе с этой эпидемией [10]. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в Украине в 2007 г. достигла 220,6 случая на 100 тыс. населения [3]. Важной вехой в развитии ангионеврологии явилось изучение иммунологических нарушений при ИИ [1,2,5,6]. Доказано, что отсроченная гибель нервной ткани мозга обусловлена огромным количеством регуляторных пептидов, к которым относят медиаторы воспаления, цитокины, нейротрофические факторы [5,7]. Использование отдельных биохимических маркеров с прогностической целью при острой патологии сердечно-сосудистой системы – достаточно распространенный прием [8,11,13,15]. Однако, несмотря на стратегическую важность использования нейробиохимических маркеров для мониторинга клинического течения и прогноза, работы, ведущиеся в этом направлении, часто фрагментарны, отличаются, а иногда и диаметрально противоположны [4,5].

В литературе имеются данные, что важное место в патогенезе ИИ принадлежит активированной ишемии микроглии и астроцитам, продуцирующих нейротоксические медиаторы, провоспалительные цитокины, в том числе и фактор некроза опухолей, или туморнекротический фактор

– альфа (ФНО- α) [4,5]. Это способствует экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, селектины) на эндотелиоцитах, лейкоцитах и тромбоцитах. Релизинг провоспалительных медиаторов продолжает деструктивное влияние на ткань мозга за счет увеличения синтеза астроцитами острофазных белков (С-реактивный белок, факторы комплемента, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин и др.). Существенно повышается продукция многочисленных цитотоксических соединений, включая метаболиты арахидоновой кислоты и вазоконстрикторы). Это дополнительно усугубляет микроциркуляторные и реологические нарушения, увеличивается проницаемость гемато-энцефалического барьера. Это сопровождается выбросом в интерстициальное пространство внутриклеточных ферментов и повреждению васкулярного эндотелия, усугубляя внутрисосудистый тромбоз [12].

Интенсивное изучение цитокиновых механизмов локального воспаления в случае ишемического поражения мозга, а также экспериментально успешное применение антагонистов молекул клеточной адгезии, антагонистов и блокаторов рецепторов к цитокинам, которые проявились в ограничении очага фокальной ишемии, создали предпосылки к формированию нового перспективного направления в лечении ишемического инсульта, суть которого состоит в торможении и устранении постишемического локального воспаления [9, 14].

В ранее выполненных экспериментальных и клинических работах показано, что ФНО- α вырабатывается в ответ на ишемию головного мозга и стимулирует образование



C-реактивного белка и других белков острой фазы. Он вносит существенный вклад в процессы некроза и апоптоза нейронов, а его провоспалительная активность приводит к расширению зоны инфаркта мозга и способствует клиническому ухудшению [9, 16].

В литературе также встречаются сообщения о защитном действии циркулирующих антител к ФНО- α от реперфузионного повреждения ткани мозга. Предварительное внутривенное введение анти-ФНО- α антител уменьшало повреждение ткани мозга, усиливало церебральный кровоток и улучшало неврологический исход [12].

Однако, несмотря на стратегическую важность, работы, ведущиеся в этом направлении, часто фрагментарны, полученные результаты достаточно противоречивы, а иногда и диаметрально противоположны.

В связи с вышеизложенным, **ЦЕЛЬЮ** настоящего **ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение иммунного и неврологического статуса больных ИИ, определение прогностической ценности провоспалительного цитокина ФНО- α , а также возможности коррекции иммунологических в острой стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находился 51 пациент с нарушением мозгового кровообращения (26 мужчин и 25 женщин) со средним возрастом – $60,08 \pm 1,21$ лет. Из них, в группе сравнения – больные дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 12 человек со средним возрастом $59,58 \pm 1,71$ лет и 39 больных – в группе с ишемическим инсультом со средним возрастом $60,53 \pm 1,42$ лет. Таким образом, больные были сопоставимы по возрасту. По локализации патологического очага больные делились на две группы: ИИ в бассейне внутренней сонной артерии диагностирован у 89,7% больных, в вертебрально-базиллярном бассейне у 10,3%. Больным проводилось тщательное неврологическое обследование, дополнительные инструментальные и лабораторные исследования, компьютерная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга.

Для объективизации тяжести состояния и оценки выраженности неврологического дефицита у больных ИИ использовали комплексный количественный анализ по шкалам NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (пределы колебаний от 0 до 34 баллов) и MRS (Modified Rankin Scale) – (пределы колебаний от 0 до 5 баллов). Состояние сознания оценивали по общепринятой шкале Глазго, которая позволяет определить уровень его расстройства (пределы колебаний от 3 до 15 баллов). Критериями включения явились: возраст не более 75 лет, наличие стойкого очагового неврологического дефицита более 24 часов от его начала и обязательным условием было отсутствие у пациентов в прошлом мозгового инсульта, а также сопутствующих заболеваний и клинических состояний, сопровождающихся повышением уровня ФНО- α или способных повлиять на его уровень.

С целью изучения роли некоторых нейроспецифических белков в формировании нарушений мозгового кровообраще-

ния мозгового ишемического инсульта нами исследовались уровень концентрации ФНО- α в сыворотке крови больных в динамике: на 1 и 7–10-е сутки острого периода. Содержание ФНО- α определяли иммуноферментным методом с использованием набора «альфа – ФНО- – ИФА – БЕСТ» производства фирмы «ВЕКТОР – БЕСТ».

Исследуемые величины представлены в виде: выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка выборочного среднего значения (при уровне значимости 0,05).

В представленном исследовании строили логистические регрессионные модели по алгоритму Вальда с пошаговым включением или исключением предикторов. Качество получаемых моделей оценивали по доли правильно распознанных случаев в таблицах классификации, коэффициентов детерминации модели, а также рассчитывали уровень значимости отдельно взятых коэффициентов. Выбирали наиболее содержательные с клинической точки зрения модели. Все статистические процедуры проводили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № лицензии AXXR712D833214FAN5) «Microsoft Excel 2003», «SPSS 15».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для понимания механизмов развития аутоиммунных реакций при ИИ представляется важным изучение особенностей поступления ФНО- α в циркуляцию крови при этих состояниях. Нами сравнивались две группы больных с нарушениями мозгового кровообращения, первая с острой патологией – ишемическим инсультом, вторая с хронической – дисциркуляторной энцефалопатией 1-2 стадия.

Уровень концентрации ФНО- α в крови у больных мозговым ишемическим инсультом по сравнению с ДЭ был на 323,86% выше (соответственно, $15,81 \pm 0,46$ и $3,73 \pm 0,46$ пг/мл ($p < 0,001$)). Достоверных различий в значении данных показателей у мужчин и женщин в этой группе не выявлено ($p > 0,05$).

В зависимости от степени тяжести состояния выявлены две группы пациентов с ИИ. В 1-ю группу вошли 20 больных с ИИ легкой степени тяжести, при которой инсульт изначально отмечался с небольшим неврологическим дефицитом и соответствовал показателю по шкале NIHSS меньше или равно 7 (средний возраст $59,2 \pm 2,37$, суммарный клинический балл по шкале NIHSS $5,7 \pm 0,36$). У них преобладали очаговые неврологические симптомы, не сопровождавшиеся общемозговой симптоматикой. Вторую группу составили 19 больных с более тяжелым ИИ при котором нарушения соответствовали показателю по шкале NIHSS больше 7 (средний возраст $61,32 \pm 1,8$ лет, суммарный клинический балл по шкале NIHSS $12,05 \pm 0,91$). Состояние больных характеризовалось выраженными очаговыми, а иногда и общемозговыми симптомами различной степени выраженности, в большинстве своем имевшим различные интрацеребральные осложнения.

Динамика уровня концентрации ФНО- α в крови у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести представлена в нижеследующей *таблице*.



Таблица 1

Уровень концентрации ФНО- α в крови у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести по шкале NIHSS

	n	ФНО- α , пг/мл	
		1-е сутки	7-10-е сутки
по шкале NIHSS < или = 7	19	21,54 \pm 2,71**	11,18 \pm 1,08*
по шкале NIHSS > 7	20	10,07 \pm 0,91	8,16 \pm 0,51

Примечание: n-количество обследованных;

* - изменение показателя статистически значимо ($p < 0,05$) при сравнении с подгруппой пациентов с NIHSS > 7. ** - изменение показателя статистически значимо ($p < 0,001$) при сравнении с подгруппой пациентов с NIHSS > 7.

Очевидно, что имеет место патогенетическая взаимосвязь между выраженностью субъективной симптоматики по NIHSS у больных ИИ и степенью активности одного из ключевых цитокинов ФНО- α . Имея данные о наличии или отсутствии ухудшения клинического состояния после ИИ при оценке суммарного балльного показателя по шкале NIHSS на выходе, с помощью метода бинарной регрессии для построения прогноза адекватной эффективности терапии (конечная точка – значение NIHSS более 1 балла), мы исследовали зависимость дихотомической переменной (балл по шкале NIHSS на выходе – либо «0», либо «>0») от независимой, в качестве которой рассматривали, исходя из описанных выше данных, уровень цитокина ФНО- α . Полученные данные оценки универсальных критериев коэффициентов модели ($\chi^2 = 52,82$, при уровне значимости $p < 0,001$) свидетельствуют об адекватности построенной модели бинарной логистической регрессии (табл. 2).

Таблица 2

Объединенные тесты для коэффициентов модели

		Хи-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости
Шаг 1	Шаг	52,82	1	<0,001
	Блок	52,82	1	<0,001
	Модель	52,82	1	<0,001

Переменные в уравнении

	В	Стд. ошибка	Вальд	Число степеней свободы	p	Exp(B)	95,0% Доверительный интервал для EXP(B)		
							Нижняя	Верхняя	
Шаг 1	ФНО- α	0,325843	0,05471	35,4721	1	<0,001	1,385198	1,244351	1,541988
	Константа	-3,81086	0,728474	27,3664	1	<0,001	0,022129		

Качество приближения регрессионной модели достаточно для достоверного прогноза, причем полученная модель описывает около 40% всей дисперсии показателя балла по шкале NIHSS на выходе. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сводная таблица модели

Шаг	-2 Log Правдоподобие	R квадрат Кокса и Снелла	R квадрат Нэйджелкерка
1	163,7136	0,269782	0,372408

Причем чувствительность предлагаемого метода составила около 81,5%, что является достаточно высоким показателем. Далее мы провели построение уравнения и рассмотрению коэффициентов регрессии (табл. 4).

Таким образом, вероятность недостаточного клинического эффекта при анализе балла по шкале NIHSS на выходе рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где}$$

$z = -3,81 + 0,326 \times C_{\text{ФНО-}\alpha}$ и $C_{\text{ФНО-}\alpha}$ – уровень ФНО- α крови, e – арифметическая константа (2,71828183).

Клиническое применение полученной математической модели построения качественного прогноза при ИИ: так, например, если у пациента уровень ФНО- α составляет исходно 5 пг/мл, вероятность осложнений или недостаточного/отсутствия клинического эффекта (значение NIHSS более 1 балла) составляет не более 10%, а при концентрационном показателе ФНО- α 18 пг/мл – в более, чем 88% случаев можно прогнозировать неэффективность традиционной базисной терапии, что указывает на необходимость проведения дополнительных назначений или коррекции доз. По литературным данным известно, что в результате высвобождения ФНО- α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз, что, вероятно, и обуславливает более тяжелое течение острого периода мозгового ИИ у пациентов с высокими значениями ФНО- α крови.

Иммунологические исследования показали, что в организме больных как ИИ с легким течением, так и ИИ с более тяжелым течением происходит усиление иммунопатологи-

Таблица 4

Динамика концентрации ФНО- α в крови у больных мозговым ишемическим инсультом в зависимости от проводимой терапии

Группа лечения	n	ФНО- α пг/мл 1-е сутки	n	ФНО- α пг/мл 7-10-е сутки
1 группа	22	14,4 \pm 2,48*	21	10,23 \pm 1,03*
2 группа (с дополнительным назначением имунофана)	17	17,29 \pm 2,08**	17	8,98 \pm 0,66**

Примечание: n-количество обследованных;

* - изменение показателя статистически значимо ($p < 0,05$) при сравнении с подгруппой пациентов до лечения. ** - изменение показателя статистически значимо ($p < 0,001$) при сравнении с подгруппой пациентов до лечения.

ческих процессов, которое постулирует возникновение у них состояния иммунной агрессии. Доказательством этому служит достоверное увеличение концентрации ФНО- α в крови (табл. 1). При этом интенсивность иммунопатологических процессов в первые сутки у больных ИИ с более тяжелым течением протекает намного активнее, нежели у больных ИИ с легким течением.

Учитывая тот факт, что по литературным данным, внутривенное введение анти-ФНО- α антител уменьшало повреждение ткани мозга, усиливало церебральный кровоток и улучшало неврологический исход [12], рассматривались вопросы использования некоторых медикаментов для подавления активности ФНО- α при мозговых катастрофах. Одним из препаратов, который на фоне индуцированной гиперпродукции фактора некроза опухоли, уменьшает его активность, является препарат имунофан (ИФ). Это олигопептидный иммуномодулятор, действие которого начинается уже через 2-3 часа, регулирует образование медиаторов иммунной системы в зависимости от уровня их продукции. Данный препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении патологии множества воспалительных, аутоиммунных и обменно-дегенеративных заболеваний [12, 16]. Однако, применение его при сосудистых поражениях нервной системы на сегодняшнем этапе имеет ограниченное распространение и недостаточно изучено.

В связи с вышеизложенным, в зависимости от применяемой терапии все больные были рандомизированы на 2 группы. В I группу вошли 22 пациента (средний возраст – 61,36 \pm 1,02 года, 7 – женщин и 15 мужчин, суммарный клинический балл по шкале NIHSS 8,36 \pm 0,97), которым применялась традиционная терапия. Во II группу вошли 17 пациентов (средний возраст – 58,76 \pm 2,21 года, 10 – женщин и 7 мужчин, суммарный клинический балл по шкале NIHSS 9,35 \pm 1,01) которым, помимо традиционной фоновой терапии, с первых суток заболевания назначался препарат имунофан в дозе 1 мл внутримышечно через день № 5. В группе сравнения больных иммуномодулирующие препараты не применялись на протяжении всего острого периода инсульта, что позволило оценить динамику клинко-иммунобиохимических параметров, закономер-

ности функциональной перестройки взаимоотношений нервной и иммунной систем - на фоне традиционной, общепринятой и широко используемой в различных неврологических стационарах, терапии заболевания.

Эффективность применения ИФ у больных мозговым ИИ достаточно наглядно отражена в нижеследующей таблице 5.

Как видно, из вышеприведенной таблице динамика снижения ФНО- α отмечалась в обеих группах, однако, степень снижения была явно выраженная у группы больных у которых применялся ИФ: на 28,95% у больных без ИФ, и почти вдвое (на 48,06%) у больных с его применением. Один пациент первой подгруппы не регулярно принимал назначенную терапию, и его данные не были учтены при последующей статистической обработке результатов на фоне лечения.

Снижение уровня ФНО- α в динамике острейшего периода достоверно ассоциировалось с более выраженным регрессом неврологической симптоматики (по острого периода во второй группе по сравнению с первой (соответственно, с 9,35 \pm 1,01 до 4,41 \pm 0,77 во 2-й и с 8,36 \pm 0,97 до 5,27 \pm 1,05 в 1-й подгруппах), что составило более положительную динамику процесса на 17-21-е сутки при применении ИФ ($p < 0,05$). При этом, качество жизни, оцениваемое по шкале Рэнкина, было также лучше у больных, в комплекс лечения которых использовался ИФ.

Таким образом, можно резюмировать, что применение имунофана в терапевтический комплекс для больных ИИ сопровождается положительной динамикой, что проявляется снижением первоначально повышенных уровней ФНО- α и способствует ускорению восстановления неврологического дефицита.

ВЫВОДЫ

1. Выявленное при нашем исследовании повышение циркулирующего уровня провоспалительного цитокина ФНО- α свидетельствует о повышении иммуновоспалительной активности у пациентов с ишемическим инсультом.

2. Степень иммунологических нарушений при ИИ коррелирует с тяжестью течения инсульта и прогнозом заболевания. ФНО- α является эффективным маркером степени повреждения нервной ткани при ишемическом



инсульте - чем выше уровень, тем тяжелее проявления инсульта. Для тяжёлого течения заболевания и неблагоприятного исхода инсульта цитокиновый статус больных ИИ характеризуется выраженным повышением уровня ФНО- α в сыворотке крови.

3. Построено уравнение логистической регрессии, позволяющее, по данным ФНО- α сыворотки, прогнозировать клинический эффект терапии.

3. Включение иммунофана в комплексную терапию больных церебральными ишемическими инсультами способствует ускорению восстановления неврологических функций и сопровождается положительной динамикой показателей некоторых звеньев цитокинового статуса, - снижением первоначально повышенных уровней ФНО- α .

Перспективностью дальнейшего изучения данной проблемы является рассмотрение вопроса иммунокорректирующей терапии в зависимости от тяжести процесса, наличия интрацеребральных осложнений и исходного уровня концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 328 с.
2. Зозуля Ю.П., Лисяний М.І. Нейрогенний імунодефіцит при вогнищевих ураженнях головного мозку та його клінічне значення // Журн. АМН України. – 1998 – Т. 4, №1. – С. 44–63.
3. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку. – 2008. – № 2. – С. 3-7
4. Рулева Н.Ю. Маркеры воспаления, аутоантитела к нейроспецифическим антигенам и характер исхода у больных с острым ишемическим инсультом. // Инсульт (Приложение к Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова). – 2004. - №12. – С. 60–65.
5. Скворцова В.И., Насонов Е.Л., Журавлева Е.Ю. и др. (1999) Клинико-иммунобиохимический мониторинг факторов локаль-

ного воспаления в остром периоде полушарного ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1999. - №5. – С. 27–31.

6. Скворцова В.И., Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестник РАМН. – 2003. - №11. – С. 74–80.

7. Цимбалюк В.И., Боровченко М.С. Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга // Український медичний часопис.- 2005. - № 4. – с. 25-28.

8. Boysen G., Christensen H. (2002) Early stroke: a dynamic process. Stroke, 32(10) : 2423–2425.

9. Castillo J., Rama R., Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke // Stroke. - 2000. - V. 31. - №4. - P. 852-857.

10. Culebras A. (2007) Stroke is preventable catastrophic disease. Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение к журналу «Инсульт») Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», с. 75-76.

11. Georgiadis D., Berger A., Kowatschev E. et al. (2000) Predictive of S-100 beta and neuron-specific enolase serserum for ad neuro outcome after cardiac surgery. J. Thorahorahora c. Cardio vas c. Surg.,rg., 119(1): 138–147.

12. Lavine S.D., Hofman F.M., Zlokovic B.V. Circulating antibody against tumor necrosis factor-alpha protects rat brain from reperfusion injury. // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 1998. - V. 18. - №1. - P. 52-58.

13. da Rocha A.B., Schneider R.F., de Freitas G.R. et al. (2006) Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury or multiple trauma in males. Clin. Chem. Lab. Med.,ed., 44(10) : 1234–1242.

14. Stanimirovic D., Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation //Brain Pathol. - 2000. - V. 10. - №1. - R 113-126.

15. Willcox B.J., Abbott R.D., Yano K. et al. (2004) C-reactive protein, cardiovascular disease and stroke: new roles for an old bio marker Expert Rev. Neurother, 4(3): 507–518.

16. Zaremba J. Contribution of tumor necrosis factor alpha to the pathogenesis of stroke // Folia. Morphol. (Warsz.) - 2000. - Vol. 59, №3. - P. 137-143.

Сведения об авторе:

Бут Ольга Валерьевна, заочный аспирант кафедры нервных болезней с курсом психиатрии, наркологии, медицинской психологии.

Адрес для переписки:

г. Запорожье. Ул. Сталеваров, 25-а, кв.4. Контактный телефон 2133157