

11. Trautmann M. Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product / M. Trautmann, T. K. Held, M. Susa [e.a.] // Clin. Exp. Immunol. - 1998. - 111, №1. - P. 81-90.

Резюме

Копаченко А. И. Воздействие комплексного лечения с применением пробиотиков на состояние антиэндоксинного иммунитета у больных передними эндогенными увеитами.

Изучено влияние комплексного лечения передних эндогенных увеитов с использованием пробиотика биоспорин на показатели клеточного и гуморального антиэндоксинного иммунитета. Пациентам I группы, которую составили 18 человек, кроме традиционного лечения назначался внутрь биоспорин три раза в день в течении 10 дней. Больные II группы (10 человек) получали только базисную противовоспалительную терапию. Установлено, что применение пробиотика биоспорин приводит к улучшению иммунологических показателей у больных передними увеитами.

Ключевые слова: передние эндогенные увеиты, антиэндоксинный иммунитет, лечение, пробиотики.

Резюме

Копаченко Г. І. Вплив комплексного лікування із використанням пробіотиків на стан антиендоксинного імунітету у хворих на передні ендогенні увеїти.

Вивчено вплив комплексного лікування передніх ендогенних увеїтів з використанням пробіотика біоспорин на показники клітинного і гуморального антиендоксинного імунітету. Хворим I групи, що складала з 18 чоловік, крім традиційного лікування призначався всередину біоспорин три рази на добу на протязі 10 днів. Хворі II групи (10 чоловік) одержували тільки базисну протизапальну терапію. Встановлено, що використання пробіотика біоспорин приводить до поліпшення імунологічних показників у хворих на передні увеїти.

Ключові слова: передні увеїти, антиендоксинний імунітет, лікування, пробіотики.

Summary

Korachenko A. I. Influencing of treatment with probiotics on condition of antiendotoxin immunity in patients with anterior endogenous uveitis.

There were presented results of the observation and treatment of 28 patients with anterior uveitis. The I group consisted of 18 patients, besides traditional treatment received probiotic biosporin. At the same time patients of the II group (10 patients) received only basic anti-inflammatory therapy. The patients were investigated before treatment and at month after treatment. It was established that the application of probiotic biosporin improved immunological indexes in patient with anterior uveitis.

Key words: anterior uveitis, antiendotoxin immunity, treatment, probiotics.

Рецензент: д. мед. н., проф. А. М. Петруня
д. мед. н., проф. І. В. Лоскутова

УДК 615.835.3:017-002

СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Н. М. Копельян

Луганський державний медичний університет

Вступ

Серед актуальних проблем сучасної стоматології захворювання пародонта займають одне із провідних місць. Це обумовлено тим, що запальні захворювання пародонта ставляться до найпоширеніших і є головною причиною втрати зубів. По даним ВОЗ рівень захворюваності на генералізований пародонти (ГП) у населення різних країн у віці 35-44 років становить від 65 до 98% [1, 2]. На сьогоднішній день вважається, що ГП є поліетиологічним захворюванням з різними механізмами патогенезу. Визначено збільшення вмісту Т-лімфоцитів у периферичній крові [3, 6, 9], тоді як за результатами інших авторів [1, 5, 10] спостерігається зменшення кількості Т-клітин, переважно за рахунок цитотоксичних лімфоцитів на тлі помірного зростання вмісту CD8+ клітин. За даними Retit M. (2001) суттєвих змін кількості Т-лімфоцитів (CD3+ клітин), хелперних лімфоцитів (CD4+) та цитотоксичних (CD8+ клітин) при обстеженні пацієнтів із гострим та хронічним ГП не спостерігалось.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Луганського державного медичного університету "Розробка оптимальних методів імуноткорекції та імунореабілітації у хворих на генералізований пародонти" (№ держреєстрації 0110U005010).

Метою роботи було вивчення стану клітинної ланки системного імунітету у хворих на генералізований пародонти.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереження знаходилося 87 хворих на ГП віком від 20 до 59 років, з яких жінок було 48 (55,2%) осіб та 39 (44,8%) чоловіків. Діагноз захворювання пародонта вста-

новлювали на підставі клінічних і рентгенологічних показників. У всіх пацієнтів з анамнезу виявлено, що тривалість захворювання складала 1-10 років (середня тривалість $6,4 \pm 0,8$ років), а тяжкість хвороби оцінювалася як другого ступеня. Всі пацієнти були розподілені на три групи. До I-ї групи включено хворих із вперше виставленим діагнозом ГП (27 осіб); до II-ї групи увійшли хворі із загостреннями ГП не частіше 2-х разів на рік (рідкі загострення) - 26 осіб і III-ю групу склали пацієнти з загостреннями більш трьох разів на рік (часті загострення) - 34 осіб.

У 69 (79,3%) пацієнтів на ГП було виявлено супутні соматичні захворювання, в тому числі у 39 хворих - хронічний некалькульозний холецистит, у 18 хворих - хронічний гастродуоденіт, у 12 хворих - хронічний панкреатит, у 23 хворих - пептична виразка дванадцятипалої кишки, у 17 осіб - хронічний необструктивний бронхіт, у 28 хворих - хронічний тонзиліт в стадії клініко-лабораторної ремісії. У 37 (42,5%) хворих діагностовано наявність антитіл класу G до вірусу простого герпесу I-II типу.

Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів крові оцінювали за допомогою непрямой імунофлюоресценції після їх специфічного з'єднання з моноклональними антитілами (МКАТ) до CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "МедБіоСпектр" (РФ - Москва) [4]. При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю. Оцінка імунологічних зсувів здійснювалася методом "імунологічного компасу" [7, 8]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [4] з використанням в якості неспецифічного мітогену ФГА.

Отримані результати та їх обговорення

Для загальної характеристики клітинних показників імунітету проаналізували рівень у крові загальної популяції Т-клітин (CD3+), Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+), як основних регуляторних субпопуляцій, при цьому підраховували імунорегуляторний індекс, в якості якого вивчали

співвідношення CD4/CD8. Вивчали також рівень В-клітин (CD22+) у периферійній крові обстежених хворих. При аналізі результатів імунологічного обстеження було встановлено, що у всіх хворих у період загострення запального процесу у пародонтальних кишнях мали місце порушення в імунологічному статусі, ступінь яких залежить від тяжкості клінічного перебігу хвороби та частоти виникнення загострень ГП. Суттєві порушення імунологічного гомеостазу в цілому виявлені у 80 (92,0%) обстежених, при цьому помірно виражені зсуви імунологічних показників відмічені у 36 (41,4%), значні - у 44 (50,6%) пацієнтів. У решти 7 (8,0%) пацієнтів імунологічні зсуви були незначними або рівень CD3+ залишався на нижній межі норми (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за порушенням показників клітинної ланки імунітету в гострий період ГП

Показники	Перебіг ГП	Градуси вивчених показників				
		до 49	50-54	55-59	60-65	66 і вище
CD3+ %	первинний (n=27)	0	5/18,5	10/37,0	7/26,0	5/18,5
	рідкі загострення (n=26)	4/15,4	8/30,8	7/26,9	5/19,2	2/7,7
	часті загострення (n=34)	16/47,1	11/32,4	5/14,7	2/5,8	0
	норма	69,3±1,6				
CD4/CD8		1,2-1,39	1,4-1,59	1,6-1,79	1,8-1,99	2,0-2,19
	первинний (n=27)	0	4/14,8	10/37,0	8/29,7	5/18,5
	рідкі загострення (n=26)	2/7,8	5/19,2	10/38,5	5/19,2	4/15,3
	часті загострення (n=34)	4/11,8	12/35,3	8/23,5	6/17,6	4/11,8
	норма	2,05±0,06				

Примітка: в табл. 1,3 у чисельнику - абсолютна кількість пацієнтів, у знаменнику - % до числа обстежених хворих.

Вказані імунні порушення характеризувались наявністю Т-лімфоцитів різного ступеня вираженості із дисбалансом субпопуляційного складу Т-клітин, який переважно полягав у зменшенні числа CD4+-клітин (циркулюючих Т хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження числа Т супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцити). У хворих із вперше встановленим діагнозом ГП відмічалися помірно виражені імунні зсуви з боку клітинної ланки імунітету. Рівень тотальної популяції Т клітин (CD3+) у них дорівнював $55,6 \pm 2,0\%$ ($0,95 \pm 0,0$ Г/л), тобто знижувався у відносному

співвідношенні в середньому в 1,25 рази ($P>0,05$) порівняно з нормою та майже в 1,4 рази ($P>0,05$) - при абсолютному вирахованні. Однак, більш суттєве зниження числа CD3+-лімфоцитів було при перерізі загострення ГП. При рідких загостреннях хвороби рівень клітин з фенотипом CD3+ складав $0,78\pm 0,04$ Г/л ($47,2\pm 2,2\%$), що було суттєво менше норми ($P<0,01$). При загострювання хвороби частіше 5-х разів на рік кількість Т-клітин набувало значення у відносному вирахованні $44,2\pm 1,4\%$ ($P<0,01$), що було нижче норми при абсолютному обчисленні майже в 1,6 рази та дорівнювало $0,72\pm 0,03$ Г/л (при нормі $1,32\pm 0,05$ Г/л; $P<0,01$) (табл.2).

Таблиця 2

Показники клітинного імунітету у хворих на ГП в гострий період (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Вперше встановлений ГП (n=27)	Перебіг загострення ГП	
			рідкі (n=26)	часті (n=34)
CD3+, %	69,3±1,6	55,6±2,0*	47,5±2,2**	47,3±1,2**
Г/л	1,32±0,05	0,95±0,03*	0,78±0,04**	0,75±0,02**
CD4+, %	45,3±1,3	35,5±1,8*	32,4±1,2*	31,1±0,9**
Г/л	0,85±0,03	0,6±0,03*	0,53±0,03**	0,48±0,02***
CD8+, %	22,1±0,7	23,1±1,5	22,8±1,5	22,4±1,6
Г/л	0,42±0,02	0,39±0,03	0,37±0,02*	0,34±0,03*
CD22+, %	22,5±1,3	29,2±1,6	20,6±1,4	21,4±1,3
Г/л	0,42±0,03	0,50±0,02*	0,33±0,02	0,34±0,02
CD4/CD8	2,05±0,06	1,54±0,02*	1,42±0,03**	1,39±0,02**

Примітка: в табл. 2,4 вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при $P<0,05$ - *; $P<0,01$ - ** та $P<0,001$ - ***.

Поряд з цим відмічався дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т лімфоцитів, вираженість якого залежала від частоти загострень патологічного процесу у пародонтальних кишнях. У хворих із вперше встановленому ГП мала місце чітка тенденція до зниження рівня CD4+ лімфоцитів, при цьому даний показник вірогідно відрізнявся від норми як при відносному ($35,5\pm 1,8\%$; $P<0,05$) так і абсолютному вирахованні ($0,6\pm 0,03$ Г/л; $P<0,05$). Водночас, у 6 (22,2%) хворих спостерігалось підвищення кількості клітин з фенотипом CD4+ до $53,8\pm 1,2\%$, що було в 1,2 вище за норму ($P<0,05$). Кількість CD8+-клітин у переважній більшості (19 осіб - 70,4%) обсте-

жених пацієнтів із вперше виявленим ГП знаходився в межах норми, у 5 (18,5%) хворих відбувалося зростання рівня Т-хелперів/індукторів в 1,2 рази ($P<0,05$), а у 3 (8,5%) осіб - навпаки зменшення в 1,22 рази ($P<0,05$). Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який відбиває співвідношення Т хелперів/індукторів і Т супресорів/кілерів, також знижувався, досягаючи значення $1,54\pm 0,02$ (при нормі $2,05\pm 0,06$; $P<0,05$), що було в середньому в 1,4 рази менше від норми.

Крім Т-лімфопенії в обстежених хворих із перебігом загострень ГП в періоді загострення відмічено суттєве зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+). Кількість клітин з фенотипом CD4+ при рідких загостреннях складала у відносному вирахованні $32,4\pm 1,3\%$ (при нормі $45,3\pm 1,3\%$), що було менш нормальних значень у 1,4 рази ($P<0,05$), у групі із частими загостреннями - $31,1\pm 0,9\%$, що було нижче норми в середньому у 1,5 рази. В абсолютному вирахованні кількість CD4+-лімфоцитів в другій групі хворих була $0,53\pm 0,03$ Г/л, в третій групі - $0,48\pm 0,02$ Г/л. При цьому мінімального значення кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів набувала у 6 (22,2%) хворих з частими загостреннями ГП при наявності персистоючої герпетичної інфекції: число CD4+-лімфоцитів в них складало в середньому $28,4\pm 1,2\%$, що було в 1,6 разів менше норми ($P<0,01$). При абсолютному обчисленні з урахуванням ступеню Т-лімфопенії, майже в чотири рази в середньому до $0,43\pm 0,04$ Г/л; $P<0,001$. Отже, отримані дані свідчать, що кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+-клітин) була суттєво знижена у всіх групах хворих, які були під наглядом.

Кількість Т-супресорів/кілерів у хворих на ГП змінювалась незначно. При вперше виявленому ГП вміст клітин з фенотипом CD8+ у відносному вирахованні дорівнював $23,1\pm 1,5\%$ (при нормі $22,1\pm 0,7\%$), тоді як у групі з рідкими загостреннями хвороби вміст Т-супресорів/кілерів залишалися в межах норми $22,8\pm 1,5\%$, а при частому загостренні запального процесу у пародонтальних кишнях цей показник становив $22,4\pm 1,6\%$. В абсолютному вирахованні кількість CD8+-лімфо-

цитів в першій групі хворих була $0,39 \pm 0,02$ Г/л, в другій групі - $0,37 \pm 0,02$ Г/л, у третій групі - $0,34 \pm 0,03$ Г/л. Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 мав чітко виражену тенденцію до зниження і був менш норми при рідких загостреннях - в 1,39 рази, а при частих - в 1,24 рази ($P < 0,01$).

Застосування методу "імунологічного компасу" [7] дозволило відмітити, що у пацієнтів, в яких було паралельне підвищення обох субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4+ і CD8+), рівень імунорегуляторного індексу залишався в межах норми. Аналогічна динаміка імунорегуляторного індексу при пропорційному зниженні рівня як CD4+-лімфоцитів, так і CD8+-клітин. Такі зміни імунологічного статусу були більш характерні для осіб із вперше виявленому ГП.

Аналіз стану гуморального імунітету виявив у хворих ГП із вперше встановленим діагнозом відмічалася достовірне збільшення кількості В-лімфоцитів (клітини з фенотипом CD22+) у порівнянні з показником норми. Так, рівень В-клітин у цих хворих складав $29,2 \pm 1,6\%$ (при нормі $22,5 \pm 1,3\%$; $P < 0,05$), а в абсолютному обчисленні $0,50 \pm 0,02$ Г/л ($P < 0,05$). Однак, у хворих у період загострення хвороби рівень В-лімфоцитів у периферичній крові в гострому періоді захворювання дозволило виявити помірне зниження як абсолютної, так і відносної кількості В-клітин. При загостреннях ГП не частіше 2-х разів на середній рівень CD22+-клітин складав $20,6 \pm 1,4$ (при нормі $22,5 \pm 1,3\%$; $P > 0,05$). В групі хворих з частими загостреннями запального процесу у пародонтальних кишнях також відмічалася зниження кількості лімфоцитів з фенотипом CD22+ як у відносному ($21,4 \pm 1,3\%$; $P < 0,05$), так й абсолютному обчисленні ($0,34 \pm 0,02$ Г/л; $P < 0,05$), що було вірогідним по відношенню до норми.

Для функціональної оцінки стану Т-клітинної ланки імунітету аналізували показник РБТЛ з мітогеном ФГА. Було встановлено, що у переважній більшості обстежених хворих на ГП (77 осіб - 88,5%) має місце зниження показників індукованої РБТЛ, що свідчить про пригнічення функціональних спроможностей лімфоцитів (табл. 3). Однак, якщо у пацієнтів з вперше встановленим ГП виявлено помірне зниження цього показника, то у хворих із загостреннями хвороби мають місце більш суттєві порушення показника РБТЛ (табл. 4).

Таблиця 3

Градації показників РБТЛ в гострий період ГП

Показники	Перебіг ЕП	Градації вивчених показників				
		40-44	45-49	50-54	55-59	60 і вище
РБТЛ з ФГА, %	первинний (n=27)	0	0	6/23,1	13/50,0	8/26,9
	рідкі загострення (n=26)	2/7,4	7/26,9	9/34,6	6/23,1	2/7,4
	часті загострення (n=34)	13/38,2	15/44,1	6/17,6	0	0
	норма	62,2±1,9				

Кратність різниці показника РБТЛ в групі хворих з рідкими загостреннями ГП від норми складала 1,3 рази, що дорівнювало $47,2 \pm 1,2\%$ ($P < 0,05$). У хворих при загостреннях запального процесу в пародонтальних кишнях РБТЛ була зниженою в 1,4 рази в порівнянні з нормою ($P < 0,01$) (табл.4).

Таблиця 4

Показники РБТЛ у обстежених хворих на ГП (M±m)

Показник РБТЛ	Норма	Перебіг ГП		
		Вперше встановлений (n=27)	рідкі загострення (n=26)	часті загострення (n=34)
РБТЛ з ФГА, %	62,2±1,9	51,4±1,2*	47,2±1,2**	44,2±0,92***

В цілому ступінь вираженості порушень з боку функціональної спроможності лімфоцитів був більш значний у хворих при частих загостреннях ГП. Отже, у хворих на ГП встановлена наявність вторинного імунодефіцитного стану, який характеризується Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

Висновки

1. В обстежених хворих з загостреннями генералізованого пародонтиту має місце вторинний клітинний імунодефіцит, у більшості випадків за відносним Т-супресорним варіантом, оскільки він проявляється переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі загальної Т-лімфопенії.

2. У хворих із генералізованим пародонтитом спостерігається зменшення функціональної активності Т-клітин за даними індукованої РБТЛ.

3. У подальших дослідженнях нами будуть вивчатися зміни гуморальної ланки імунітету у хворих із різними формами ГП.

Література

1. Бажанов Н.Н. Використання імунологічних показників для оцінки ваги плинну пародонтита й ефективності лікування / Н.Н. Бажанов, Г.П. Тер-Асатуров, В.Ю. Кассін [та ін.] // *Стоматологія*. - 1996. - № 1. - С. 15-18.
2. Быков В.Л. Система иммунокомпетентных клеток десны человека в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / В.Л. Быков // *Клиническая стоматология*. - 2005. - № 4. - С. 51-54.
3. Воложин А.И. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А.И. Воложин, Г.В. Порядин, А.Н. Казимирский // *Стоматология*. - 2005. - № 3. - С. 4-6.
4. Иммунологические методы / под ред. Г.Фримеля : пер. с нем. - М.: Медицина, 1987. - 472 с.
5. Орехова Л.Ю. Імунологічні механізми в патогенезі запальних захворювань пародонта : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Л.Ю. Орехова. - Санкт-Петербург, 1997. - 34 с.
6. Робустова Т.Г. Імунний статус у порожнині рота : методич. рекомендації / Т.Г. Робустова, К.А. Лебедев, Ю.М. Максимовский. - М., 1990. - 24 с.
7. Фролов В.М. Использование "иммунологического компаса" для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 1994. - № 1. - С. 10-13.
8. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // *Лабораторное дело*. - 1989. - № 6. - С. 71-72.
9. Шмагель К.В. Сучасні погляди на імунологію пародонтита / К.В. Шмагель, О.В. Беляева, В.А. Черешнев // *Стоматологія*. - 2003. - № 1. - С. 61-64.

10. Beck J.D. Особенности сопутствующей патологии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / J.D. Beck, T.O. Georgiou, K.J. Mattila, A.E. Михайлов // *Клиническая стоматология*. - 2009. - № 2. - С. 34-37.

Резюме

Копельян Н.М. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит.

У хворих на генералізований пародонтит мають місце суттєві розлади клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4⁺-лімфоцитів та суттєвим зменшенням кількості CD8⁺-клітин, а також зменшенням імунорегуляторного індексу Th/Ts. Ступінь вираженості проявів імунодефіциту корелював з формою захворювання. Отримані результати повинні бути враховані при розробці раціональних підходів до імунокорекції та імунореабілітації хворих із загостренням генералізованого пародонтиту.

Ключові слова: генералізований пародонтит, Т-лімфопенія, CD4⁺-лімфоцити, CD8⁺-клітини, імунорегуляторний індекс.

Резюме

Копельян Н.Н. Состояние клеточного уровня иммунитета у больных генерализованным пародонтитом.

У больных генерализованным пародонтитом проявляются существенные расстройства клеточного уровня иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества циркулирующих CD4⁺-лимфоцитов и существенным уменьшением количества CD8⁺-клеток, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса Th/Ts. Степень выразительности проявлений иммунодефицита коррелировала с формой заболевания. Полученные результаты должны быть учтены при разработке рациональных подходов к иммунокоррекции и иммунореабилитации больных с обострениями генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, Т-лимфопения, CD4⁺-лимфоциты, CD8⁺-клетки, иммунорегуляторный индекс.

Summary

Kopelyan N.M. State of cellular immunity at the patients with generalized periodontitis.

There are significant disorders cellular link of immunity at the patients with generalized periodontitis, which are characterized by T-lymphopenia, decrease in the number of circulating CD4⁺-lymphocytes and a significant decrease numbers of CD8⁺-cells, and decrease of immunoregulation index Th/Ts. The degree of expression correlated with manifestations of immunodeficiency disease form. The results should be considered when developing rational approaches to immunocorrection and to immunorehabilitation patients with intensifying of generalized periodontitis.

Key words: generalized periodontitis, T-lymphopenia, CD4⁺-lymphocytes, CD8⁺-cells, immunoregulatory index.

Рецензенти: д.мед.н., проф. М.О. Пересадин

к.мед.н., доц. В.М. Мудра