

УДК 615.243:616.33-002.44:616-036.65

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОПАТОЛОГІЇ І ХРОНОТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

М.П.Тимофєєв, С.М.Дрогзовоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: виразкова хвороба; хроноterapia; антисекреторні препарати; біологічні ритми

PECULIARITIES OF CHRONOPATHOLOGY AND CHRONOTHERAPY OF PEPTIC ULCER

M.P.Timofeev, S.M.Drogovoz

National University of Pharmacy

Key words: ulcer; chronotherapy; antisecretory drugs; biological rhythms

Desynchronization underlies the development of peptic ulcer, i.e. the disorder of the normal rhythm: functions of the gastrointestinal tract. The principle of preventive chronotherapy is effective to optimize the treatment of peptic ulcer. The chronoregime of antisecretory drugs should be differentiated. Considering that the maximum amount of the gastric juice with high acidity in patients with peptic ulcer is secreted at night and in the first half of the night, it is recommended to take antisecretory drugs once a day in 7-8 p.m. It is expedient to use astringents, coatings, reparative medicines in the second half of the day, preferably in two steps. Antacids are effective during the day, as well as at night. Patients with high levels of gastric secretion should administrate them during the day, antisecretory drugs should be taken twice a day, their administration in the evening should be preceded by the time of maximal acidity of the stomach. To prevent the ulcer exacerbation the use of H₂-receptor blockers once at night in spring and summer, and M-cholinoblockers once at night in autumn is expedient pathogenetically.

Важливою властивістю живих систем є біоритмічність. Виявлено приблизно 700-800 фізіологічних процесів в організмі людини, яким притаманна ця особливість. Для розуміння етіології та патогенезу захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також для подальшого вибору їх раціональної фармакотерапії важливим є вивчення ритмічних коливань у діяльності органів ШКТ у нормі і змін показників даних ритмів при патології. Нормальна ритмічність є одним з важливих показників функціонування органів ШКТ [1, 5, 7].

Для ШКТ найкраще вивчений циркадіанний (навколдобовий) ритм (табл. 1).

Як видно з табл. 1, моторна і секреторна діяльність ШКТ вищі в активну фазу доби.

Незаперечне значення для хронопатології і хроноterapia захворювань органів ШКТ мають добові коливання секреції шлункового соку. Досліджена циркадіанна ритмічність зміни

рівня шлункової секреції і базальних параметрів рН у здорових осіб, а також відповідні добові коливання концентрації гастрину [1, 2].

Встановлено, що темп евакуації твердої їжі зі шлунка ввечері (о 20 години) майже на 20% нижче, ніж вранці (о 8:00). Під час денної активності за одну годину спостерігається 31 скорочення шлунка, а під час сну – 26, тобто характерне зниження моторної активності шлунка на 16% [1, 10].

У темну фазу доби у здорових людей шлункова секреція різко зменшується в об'ємі і незабаром припиняється майже повністю. Паралельно зниженню обсягу секреції різко падає концентрація вільної соляної кислоти і перетравлююча сила соку. Слід також зазначити, що стан нічної шлункової секреції знаходиться в тісній залежності від особливостей харчового режиму. Максимальна кислотність у шлунку фіксується через кілька годин після кожного прийому

їжі і ввечері. Підвищення кислотності в період надходження їжі пов'язане з харчовою стимуляцією кислотоутворення, тоді як вечірнє підвищення відображає власний ендогенний добовий ритм кислотопродукції [2, 3].

Натще у ШКТ закономірно спостерігається періодична діяльність дванадцятипалої кишки, що проявляється в послідовній зміні періодів одночасної рухової і секреторної роботи з паузами повного спокою. Середня тривалість періоду активності досягає години (64,2 хв). За цей час у просвіт дванадцятипалої кишки виділяється близько 70 мл панкреатичного соку. Періоди спокою в середньому тривають менше півгодини (23,8 хв) [7].

Хронометричні коливання функцій органів травної системи забезпечують оптимальну життєздатність організму за рахунок активізації і регулювання інтенсивності метаболічних, нейроендокринних та імунних процесів у відповідності з біоритмами організму. Загальною ознакою ритмів секреторної і моторної активності травної си-

стеми і робочих ритмів інших вісцеральних систем є їх висока адаптивна мінливість [1, 10].

В основі патогенезу багатьох захворювань ШКТ лежить десинхроноз, тобто неузгодженість ритмічної структури і динаміки внутрішніх ритмів.

Простежується достовірний зв'язок між часом загострення захворювання і акрофазою (максимальною величиною) патологічних змін у відповідному органі або механізмі, який відіграє значну роль у розвитку патологічного процесу (табл. 2).

В основі розвитку виразкової хвороби (ВХ) лежить десинхроноз. Неузгодженість нормальної ритмічності відбувається не тільки в діяльності органів ШКТ, але і в багатьох інших процесах організму, в тому числі в ендокринних.

Частота випадків вираженого внутрішнього десинхронозу при ВХ як дванадцятипалої кишки, так і шлунка приблизно однакова – 76,5% і 74,6%, відповідно. Зовнішній десинхроноз визначається в період загострення в 5 разів частіше, ніж у період ремісії: для хворих характерні випадки раннього пробудження і пізнього засинання, майже в 5 разів частіше відмічається сонливість вдень, є серйозні труднощі у пристосуванні до незвичайного розпорядку дня. Важливо, що особливості патогенезу ВХ шлунка (ВХШ) і ВХ дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) неускладненого перебігу не є чинниками, що детермінують частоту і ступінь вираженості десинхронозів. Основне значення має тяжкість клінічного перебігу захворювання. Десинхроноз найбільш виражений у хворих із сильним больовим синдромом і торпедним перебігом захворювання. При більш сприятливому перебігу ВХ десинхроноз виражений слабше і не поширюється на всі функції ШКТ. Характерно, що у хворих з ВХШ і ВХ ДПК майже не спостерігається десинхроноз в години оп-

Таблиця 1

Циркадіанна ритмічність шлунково-кишкового тракту у нормі

Показник	Циркадіанна ритмічність
Моторна та секреторна активність ШКТ	Max: день Min: ніч
Активність шлунка	Max: 7-9 год
Темп евакуації твердої їжі зі шлунка	Max: ранок Min: вечір-ніч
Кислотність шлункового соку	Max: вечір та після кожного прийому їжі
Активність амілази ПЗ	Max: 6 год Min: 6-24 год
Активність трипсину ПЗ	Max: 22 год
Активність ліпази ПЗ	Min: 5-18 год
Активність тонкого кишківника	Max: 13-15 год
Активність товстого кишківника	Max: 5-7 год
Синтез мелатоніну	Max: 2-4 год Min: день

тимуму функціонального стану, який відповідає їх індивідуальному хроноритмічному профілю, тоді як у хворих з менш сприятливим перебігом ВХ десинхроноз виявляється в усі години доби.

При наявності супутніх захворювань ступінь і характер десинхронозу визначаються тяжкістю клінічного перебігу як ос-

новного, так і супутнього захворювання. Характер ритмів може служити як об'єктивним показником ефективності лікувальних заходів, так і одним з прогностичних критеріїв. Очевидне порушення циркадіанних ритмів у кінці лікування дозволяє виділяти групу хворих із загрозою швидкого рецидиву захворювання. Їх кількість становить

Таблиця 2

Хронопатологія виразкової хвороби

Показник	Циркадіанна ритмічність
ВХШ¹ та ВХ ДПК²	
Синтез мелатоніну	згладжена амплітуда; додатковий пік ввечері
Секреція шлункового соку та його кислотність	Max: вечір-перша половина ночі
Розвиток загострень	Max: 2-4 год
Моторика шлунка	Max: вечір-перша половина ночі
Синтез глюкокортикостероїдів	Порушення ритмічності, підвищений синтез у вечірні та нічні години
АТ	Max: ніч або відсутнє характерне зниження вночі
ХОК ³ , СОК ⁴	Max: ніч
Синтез білка в слизовій шлунка	Порушення ритмічності

Примітки:

- 1) ¹ – виразкова хвороба шлунка;
- 2) ² – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки;
- 3) ³ – хвилинний об'єм крові;
- 4) ⁴ – систолічний об'єм крові.

близько 9%. У період клінічної ремісії у хворих на ВХ залишаються більш виражені, ніж у здорових людей ознаки десинхронозу, тобто існує своєрідна передумова виникнення чергового загострення [1, 10].

У хворих з ВХШ нічна шлункова секреція поза періодом шлункового травлення майже вдвічі більш значна, ніж у здорових людей. Але так само, як і в останніх у період сну шлункова секреція знижується. Зниження секреції відзначено у всіх випадках, але ступінь зменшення не завжди однаковий. У половини хворих ступінь зменшення обсягу шлункової секреції в період сну значний і наближається до значень, характерних для здорових людей. Паралельно зниженню обсягу секреції в цих випадках зменшується і кислотність соку. У другій половині хворих секреція безперервна протягом всієї ночі, хоча і дещо зменшена в період сну. Значна і безперервна шлункова секреція в нічний час відзначається також у хворих з ВХ ДПК. У цих хворих в середньому за ніч виділяється близько літра шлункового соку.

Найбільш різке порушення нічної шлункової секреції виявляється у хворих на ВХ в період виникнення нічного болю. У цей час секреція є вельми значною: вільний від їжі шлунок щогодини виділяє в середньому до 110 мл шлункового соку з високою кислотністю. Як правило, це відбувається в період від 2-ої до 4-ої години. У хворих на ВХ в період сну в порівнянні з періодом денної активності моторна функція шлунка має тенденцію до посилення. Характерно, що посилення рухової активності шлунка спостерігається, головним чином, у хворих з локалізацією морфологічних змін у цибуліні дванадцятипалої кишки [4, 8].

При ВХ ритмічний характер діяльності дванадцятипалої кишки в загальних рисах зберіга-

ється, хоча у таких хворих набагато частіше, ніж у здорових людей спостерігаються широкі кількісні коливання різноманітних показників періодичної активності (збільшення або зменшення тривалості окремих періодів роботи і пауз спокою та ін.) [1].

Збільшення глюкокортикоїдної активності у хворих на ВХ багато в чому пояснює високу активність пепсиноутворення, а порушення її ритмів у нічні години збільшує патогенну значущість пептичної активності саме в цей період доби, особливо у хворих з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці. Небезпека розвитку виразки ускладнюється і тим, що збільшення глюкокортикоїдної активності знижує продукцію муцину, який захищає слизову від дії пепсину. Не виключена можливість впливу надлишку гормонів і на перебіг обмінних процесів у стінці шлунка, що може знижувати його стійкість до самоперетравлення. Підтвердженням ролі порушень біоритму надниркових залоз є зникнення цих зрушень у момент припинення рецидиву ВХ [1, 7].

На відміну від здорових людей, у хворих на ВХ вночі зниження збудливості вищих відділів ЦНС виражено значно менше, а також відзначено порушення реакції ЦНС на харчове навантаження. У хворих вночі не вдається відзначити характерного для добового ритму здорових людей зниження АТ, в окремих випадках він навіть підвищується. Систолічний об'єм крові вночі збільшується на 15-55% порівняно з денною величиною. Збільшення хвилинного об'єму крові в окремих випадках досягає 50-76%, що обумовлюється, як правило, виключно збільшенням ударного об'єму крові при зменшенні частоти серцевих скорочень. У здорових людей в нічний час спостерігається зменшення систолічного і хвилинного об'єму крові.

Отримані дані свідчать про порушення нейрогуморальної регуляції кровообігу у хворих на ВХ, що знаходить своє вираження в порушенні добового ритму гемодинаміки. У частини хворих порушується характерна для здорового організму сувореза взаємозалежність між хвилинним об'ємом крові та периферичним опором – різниця між фактичним і «робочим» периферичним опором зростає, а це в свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску, в тому числі і середнього гемодинамічного. У частини хворих з ВХ вночі спостерігається також відносно підвищення м'язового тону артерій. Частота пульсу вночі у цих хворих зменшується [4].

Для хворих на ВХ характерне згладжування циркадіанного ритму діурезу, поява додаткового піку екскреції з сечею іонів натрію та калію.

У здорових людей в біоптатах слизової оболонки шлунка визначений відносно стабільний ритм синтезу білка. Приблизно такий же ритм визначений в біоптатах у хворих на ВХ ДПК під час ремісії, але в жодному з випадків ремісії не спостерігається чіткого ритму синтезу білка. У період загострення збільшується синтез білка і навкологодинне коливання цього параметра: середня швидкість синтезу білка втричі перевищує таку у здорових людей і у хворих в період ремісії [1, 7].

Значний інтерес становить той факт, що ознаки загострення захворювання за циркадіанним ритмом синтезу білка вдається встановити у багатьох хворих до виникнення клініко-ендоскопічних проявів загострення ВХ, а високі показники синтезу білка в слизовій оболонці шлунка після клініко-ендоскопічної ремісії захворювань свідчать про швидке настання наступного рецидиву. Це дозволяє рекомендувати дослідження навкологодинного ритму синтезу білка у хво-

рих з ВХ ДПК для прогнозування загострень [1, 7, 10].

У хворих на ВХ в стадію загострення відзначаються виражені порушення як добової продукції, так і рівня амплітуди секреції мелатоніну: згладжується різниця між рівнями денної і нічної секреції; відзначається зсув фази його продукції за рахунок відсутності спаду в денні години, з'являється додатковий пік секреції у вечірні години. В період ремісії захворювання у порівнянні зі стадією загострення добовий ритм продукції мелатоніну зберігається, але амплітуда його секреції залишається зниженою за рахунок підвищення денної фракції. Ці дані свідчать про гостре порушення нормальної біоритмічності в організмі хворого в гострому періоді розвитку патології і про збереження порушень секреції мелатоніну навіть у стадію ремісії захворювання, що підтверджується наявністю порушень продукції мелатоніну у всі сезони року як за ритмом, так і за кількістю [6, 10].

Багатьма дослідженнями доведено, що ВХ має чітку періодичність сезонних загострень (табл. 3).

При ВХ ДПК загострення найбільш часто відзначаються восени-навесні, при ВХШ – влітку. Ці дані необхідно враховувати при проведенні протирецидивного лікування. У хворих на ВХ у весняні місяці посилюється секреція гістаміну, серотоніну, інсуліну, кортизолу; в літні – підвищується продукція гастрину, адреналіну, норадреналіну, збільшується активність ацетилхолінестерази, але обмежується утворення інсуліну і кортизолу; в осінні – знижується синтез гістаміну, серотоніну, адреналіну і норадреналіну і зменшується активність ацетилхолінестерази. Отже, навесні відзначається виражена напруженість регуляторних механізмів, а восени їх пригнічення, що в свою чергу, через каскад нейро-

гуморальних реакцій веде до розвитку загострення.

У хворих на ВХ встановлено зниження концентрації в крові гастрину в осінньо-зимову пору року у порівнянні із середньорічним рівнем, що створює умови для виникнення загострень у ці сезони року у зв'язку зі зменшенням трофічних впливів з боку гастрину на слизову оболонку дванадцятипалої кишки [5, 7].

Найбільш виражені клініко-ендоскопічні зміни при ВХ відзначаються в осінньо-весняний період року, які характеризуються наростанням больового та диспепсичного синдромів, підвищенням кислотоутворюючої функції шлунка, ерозивними ураженнями слизової з перфорацією шлунка навесні і восени, більш тривалими термінами рубцювання порівняно з іншими сезонами, залишковими змінами слизової шлунка після рубцювання виразкового дефекту. Найбільш несприятливо перебігають осінні загострення ВХ ДПК. Після рубцювання виразки супутні зміни слизових гастроуденальної системи восени зберігаються значно частіше, ніж в інші сезони року [3, 7].

Порушення моторної функції шлунка у хворих на ВХ ДПК також носять виражений сезонний характер. Середня амплітуда скорочень шлунка хворого на ВХ ДПК достовірно вища навесні і восени [7, 10].

Зміни імунологічного статусу хворих на ВХ в різні сезони року відіграють істотну роль у механізмі сезонних загострень. Встановлено більш значні коливання гуморального імунітету у хворих з даною патологією, ніж у здорових людей. Аналіз се-

зонних коливань кількості імункомпетентних клітин та їх субпопуляцій, функціональної активності лімфоцитів та їх метаболізму у хворих на ВХШ і ВХ ДПК, а також особливостей кампілобактеріозу показав, що у літній період максимальна функціональна активність лімфоцитів та їх енергетика поєднуються з мінімальною кількістю клітин, а в осінньо-весняний період залежність обернена. У хворих з важким перебігом ВХ відзначено зниження сезонних відмінностей активності та метаболізму лімфоцитів; виявлення *Samrulobacter ruhogi* в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки є максимальним у літній період [1, 7].

Для оптимізації лікування ВХ ефективним є принцип превентивної хронотерапії, при якому лікарський засіб застосовується за кілька годин до настання акрофази патологічних змін у шлунку або дванадцятипалій кишці. В результаті такого хронорежиму відбувається гармонізація ритмічності фізіологічних функцій. При цьому раніше зникає больовий і диспепсичний синдроми, істотно посилюється ерадикаційний ефект, більш виражена позитивна динаміка гістоморфологічної структури. Використання даного принципу підвищує ефективність противиразкової терапії на 10-15%, значно збільшуючи термін клінічної ремісії. Під впливом хронотерапії у хворих відзначається тенденція до нормалізації нічної шлункової секреції (табл. 4).

Хронотерапія антисекреторними препаратами повинна бути диференційованою – з урахуванням результатів попередньо-

Таблиця 3

Хронопатологія виразкової хвороби

Показник	Сезонна ритмічність
Частота і тяжкість загострень	Max: осінь-весна (ВХ ДПК), літо (ВХШ)
Концентрація гастрину в крові	Min: осінь-зима
Моторика шлунка	Max: весна, осінь

Таблиця 4

Хронотерапія виразкової хвороби

Група препаратів	Оптимальний хронорежим
ВХШ та ВХ ДПК	
Антациди	Мах: протягом дня, обов'язково на ніч
Інгібітори протонної помпи	Мах: 19-20 год
М-холінолітики	Мах: 19-20 год Профілактичний курс восени (1 раз на день перед сном)
Блокатори H ₂ -рецепторів	Мах: 19-20 год Профілактичний курс навесні та влітку (1 раз на день перед сном)
В'язучі, обволікаючі, репаранти	Мах: у другій половині дня у два прийоми

го рН-моніторингу. Враховуючи те, що максимальна кількість шлункового соку з високою кислотністю у хворих на ВХ утворюється ввечері і в першій половині ночі, рекомендується прийом антисекреторних препаратів (інгібітори протонного насосу, М-холінолітики, блокато-

ри H₂-рецепторів) одноразово о 19⁰⁰-20⁰⁰ год. В'язучі, обволікаючі засоби, репаранти доцільно застосовувати в другій половині дня, краще в два прийоми. Антациди ефективні протягом дня, обов'язковий їх прийом на ніч; хворим з високим рівнем шлункової секреції – протягом

усього дня, антисекреторні препарати слід приймати двічі на добу, але вечірній прийом повинен передувати часу максимальної кислотності в шлунку (19-20 год) [9].

Для попередження загострень ВХ навесні і влітку патогенетично виправдане застосування блокаторів H₂-рецепторів (фамотидину, ранітидину та ін.) один раз на ніч, восени – призначення блокаторів М-холінорецепторів (зокрема гастроцепіну) один раз на ніч.

Хроногастроентерологія – новий перспективний напрямок медичної науки. Впровадження в клінічну практику результатів досліджень у даній галузі дозволяє оптимізувати фармакотерапію захворювань ШКТ і ВХ зокрема: підвищити ефективність, знизити кількість небажаних побічних ефектів і витрат на лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
2. Коркушко О.В., Наскалова С.С., Шатило В.Б. и др. // Проблемы старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, №4. – С. 362-370.
3. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Якименко Д.М. и др. // Буковинський мед. вісник. – 2006. – №4. – С. 86-90.
4. Коркушко О.В., Якименко Д.М., Писарук А.В. и др. // Сучасна гастроентерол. – 2007. – №2 (34). – С. 66-71.
5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т. // Клиническая медицина. – 2002. – №3. – С. 46-49.
6. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. // Клиническая медицина. – 2006. – №1. – С. 5-11.
7. Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г. Хронобиология и хрономедицина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
8. Романенко М.С. Римічна організація кислотоутворюючої та моторної функцій шлунка у хворих похилого віку на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, 2011. – 20 с.
9. Созаева З.Ю., Тагаева И.Р., Хетагурова Л.Г. // Вестник новых мед. технол. – 2006. – Т. 13, №4. – С. 26-29.
10. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОПАТОЛОГІЇ І ХРОНОТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

М.П.Тимофеев, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: виразкова хвороба; хронотерапія; антисекреторні препарати; біологічні ритми

В основі патогенезу виразкової хвороби (ВХ) лежить десинхроноз, тобто порушення нормальної ритмічності функціонування органів ШКТ. Для оптимізації її лікування ефективним є принцип превентивної хронотерапії. Призначення антисекреторних препаратів повинно бути диференційованим. Враховуючи те, що максимальна кількість шлункового соку з високою кислотністю у хворих на ВХ секретується ввечері та в першій половині ночі, рекомендується прийом антисекреторних препаратів одноразово о 19-20 годині. В'язучі, обволікаючі за-

соби та репаранти доцільно застосовувати в другій половині дня, краще в два прийоми. Антациди ефективні протягом дня, обов'язковим є їх прийом на ніч; хворим з високим рівнем шлункової секреції – протягом усього дня, антисекреторні препарати слід приймати двічі на добу, вечірній прийом повинен передувати часу досягнення максимальної кислотності в шлунку. Для попередження загострень ВХ навесні і влітку патогенетично виправданим є застосування блокаторів H_2 -рецепторів (фамотидину, ранітидину та ін.) один раз на ніч, восени – блокаторів M -холінорецепторів (зокрема гастроцепіну) один раз на ніч.

ОСОБЕННОСТИ ХРОНОПАТОЛОГИИ И ХРОНОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

М.П.Тимофеев, С.М.Дрогвоз

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: язвенная болезнь; хронотерапия; антисекреторные препараты; биологические ритмы

В основе патогенеза язвенной болезни (ЯБ) лежит десинхроноз, т.е. нарушение нормальной ритмичности функционирования органов ЖКТ. Для оптимизации лечения ЯБ эффективным является принцип превентивной хронотерапии. Назначение антисекреторных препаратов должно быть дифференцированным. Учитывая то, что максимальное количество желудочного сока с высокой кислотностью у больных ЯБ секретуруется вечером и в первой половине ночи, рекомендуется прием антисекреторных препаратов однократно в 19-20 часов. Вяжущие, обволакивающие и репаратные средства целесообразно применять во второй половине дня, лучше в два приема. Антациды эффективны в течение дня, обязательным является прием на ночь; больным с высоким уровнем желудочной секреции – в течение всего дня, антисекреторные препараты следует принимать дважды в сутки, вечерний прием должен предшествовать времени достижения максимальной кислотности в желудке. Для предупреждения обострений ЯБ весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов H_2 -рецепторов один раз на ночь, осенью – блокаторов M -холінорецепторов (в частности гастроцепіна) один раз на ночь.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
E-mail: maksim_timofeyev@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.12.2012 р.