

УДК 616.327.2-006.6:616.322-002.2-007.61-022:578.825]-072.85+612.017

В.І. Попович ¹, В.І. Лешак ², М.М. Багрій¹**КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ
ФОРМУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ НА РАК НОСОГЛОТКИ**¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»² Медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Резюме. Зростання захворюваності та пізня діагностика раку носоглотки підкреслює актуальність матеріалу цієї статті. Формування групи ризику на рак носоглотки дозволить покращити показники ранньої діагностики. У хворих на хронічний аденоїдит, асоційований із вірусом Епштейна-Барр, виявлено клінічно-імунологічні ознаки та морфологічні зміни слизової і лімфоїдної тканини, які вказують на вірусну природу процесу

та їх структурну перебудову. Отримані дані підтверджують можливість малігнізації в даній когорті пацієнтів, що вимагає об'єднання їх у групу ризику по раку носоглотки.

Ключові слова: рак носоглотки, хронічний аденоїдит, Епштейна-Барр вірус, імунологічні маркери.

Вступ. Злоякісні новоутворення носоглотки є частим захворюванням у південній частині Китаю та південно-східній Азії і досягають від 20 до 30 випадків на 100000 населення. На решті території світу розповсюдженість раку носоглотки (РН) значно менша і коливається від 0,4 до 3 % усіх онкозахворювань [1, 2, 5, 7, 9, 14, 16]. Частота РН залежить від територіального розміщення, расової ознаки, факторів навколишнього середовища та генетичних факторів [1, 2, 5, 14, 16].

За останнє десятиліття відзначається приріст захворюваності РН у країнах Європи, зокрема й в Україні, а проблема своєчасної діагностики залишається актуальною, адже у 85-90 % випадків хвороба діагностується на завданих – III-IV стадіях [5, 6, 9].

Увагу дослідників привернув зв'язок між недиференційованою (тип III за класифікацією ВООЗ) формою раку носоглотки (що становить від 60 % до 70 % усіх морфологічних варіантів РН) та герпес вірусом IV типу – вірус Епштейна-Барр (ВЕБ). Титр IgG до оболонкового (VCA p-18 -virus capsid antigen) та ядерного (NA-1 – nuclear antigen) антигенів ВЕБ у цих пацієнтів значно перевищує норму. Так, у 95 % спостережень титри IgG становлять вище 100 мо/мл (норма до 20 мо/мл) [2, 5, 9, 13].

Хоча поширеність даного вірусу та інфікування дорослої популяції загалом становить до 70-95 %, часто інфекція проходить без будь-якої маніфестації. Титр IgG до VCA p-18 та NA-1 ВЕБ у таких випадках не перевищує 100 мо/мл і може пояснюватися знаходженням вірусу в В-лімфоцитах та циркулюючою клітин імунної пам'яті [5, 17]. При різних порушеннях гуморальної та клітинної ланок імунітету різко зростає кількість вірусів в організмі. Виникають симптоми хронічної вірусної інфекції.

У літературі не описані передракові стани, які дозволили б формувати групу ризику для РН. Хоча відомо, що шлях від здорової тканини до метapлазії займає тривалий час, іноді десятки років.

ВЕБ відноситься до лімфотропних вірусів і має властивість персистувати в клітинах лімфоїд-

ної системи протягом тривалого часу, зокрема і в носоглотковому мигдалику, викликаючи симптоми хронічного аденоїдиту (ХА). ХА широко описаний у літературі як нозологічна одиниця, що часто трапляється в дитячого населення. Починаючи з підліткового віку, відбуваються інволютивні зміни глоткового мигдалика, у зв'язку з чим знижується частота захворюваності на ХА, а відповідно й інтерес дослідників щодо даної проблеми. Як наслідок наукових робіт, що присвячені ХА у дорослих досить мало, відповідно недостатня увага клініцистів до даної проблеми [5, 12, 19, 20]. Ймовірно, підґрунтям до виникнення метapлазії тканин носоглотки є тривале хронічне запалення носоглоткового мигдалика та прилеглих тканин із персистенцією високоонкогенного вірусу Епштейна-Барр у них.

Мета дослідження. Виявити клінічно-імунологічні особливості та патоморфологічні зміни в тканинах носоглотки у хворих на хронічний аденоїдит із персистенцією ВЕБ інфекції.

Матеріал і методи. У дослідження включено 108 осіб з діагнозом хронічний аденоїдит та 30 осіб із недиференційованою формою раку носоглотки. Хворі на ХА були розподілені залежно від титру IgG до оболонкового (VCA p-18) та до ядерного (NA-1) ВЕБ на дві групи. Титр антитіл визначався за допомогою імуноферментного методу. Метод є кількісним і базується на технології ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). До першої групи включено 76 пацієнтів з титром вищевказаних антитіл до 100 мо/мл і умовно названо групою ХА. До другої групи включено 32 особи, у яких антитіла перевищували показник 100 мо/мл, що свідчить про високу активність ВЕБ інфекції. Другу групу названо ХА+ВЕБ. Третю групу – групу порівняння, склали 30 пацієнтів із недиференційованою формою раку носоглотки.

Крім збору анамнезу, рутинного ЛОР огляду, обов'язково проводилося фіброендоскопічне дослідження носової порожнини і носоглотки з взяттям біопсійного матеріалу. Гістологічні препарати досліджувалися світлооптично на мікрос-

копі Leica DME при різному збільшенні. Мікрофотографування забарвлених зрізів здійснювали за допомогою цифрової фотокамери "Nikon P5100" та системи для отримання мікроскопічних зображень гістологічних мікропрепаратів.

Дослідження проводилось у співробітництві Ужгородського національного університету та Івано-Франківського медичного університету на базах обласних лікарень у період 2009-2013рр.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням непараметричного критерію χ^2 за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед обстежуваних пацієнтів усіх трьох груп, статистично достовірної різниці показників у гендерному співвідношенні не виявлено ($p > 0,05$). У всіх групах переважали особи чоловічої статі. У групі ХА було 30 (39,5 %) жінок та 48 (60,5 %) чоловіків, у групі ХА+ВЕБ жінок було 43 (39,8 %), чоловіків – 65 (60,2 %). У групі РН було 10 (33,3 %) жінок та 20 (66,7 %) осіб чоловічої статі. Середній вік пацієнтів складав 27,9 року, у віковій групі до 25 років перебувало 38 % пацієнтів, 62 % – були старші 25 років.

Тривалість захворювання у всіх пацієнтів перевищувала чотири роки. Пацієнтам неодноразово проводилися курси консервативного амбулаторного і стаціонарного лікування, хірургічні втручання з приводу викривлення носової перегородки проведені 13,3 % пацієнтам, видалення аденоїдів – 8,3 %. Довготривалого очікуваного позитивного ефекту від консервативного і хірургічного лікування не отримано.

При проведенні імунологічних досліджень отримані такі результати: підвищений титр імуноглобулінів до оболонкового та ядерного антигенів визначений практично у всіх пацієнтів – 101 із 108 (93,5 %). У семи пацієнтів IgG до обох антигенів були відсутні. Завдяки використаній методиці кількісного визначення імуноглобулінів до ВЕБ, пацієнти з підвищеними титрами були розподілені на дві групи, залежно від їх рівня (табл. 1).

Клінічні симптоми хвороби розділені на дві групи: загальні та місцеві. Найбільш частими серед загальних скарг були симптоми, характерні для синдрому хронічної втоми (згідно із великими та малими критеріями) та тривалий субфебрилітет. Синдром хронічної втоми статистично достовірно частіше траплявся в групі ХА+ВЕБ (37,5 % проти 9,2 % у групі ХА; $p < 0,01$). Також у

групі ХА+ВЕБ був вищий відсоток хворих із тривалим субфебрилітетом (21,8 % проти 6,6 % у групі ХА; $p < 0,01$). Серед місцевих симптомів найбільш характерними були відчуття першіння в горлі, симптом постназального затікання та порушення носового дихання. Статистично значима різниця ($p < 0,01$) відмічена лише для симптому постназального затікання в 59,3 % у групі ХА+ВЕБ (59,3 % проти 36,8 % у групі ХА).

При огляді хворих особлива увага приділялась пальпації шиї для виявлення збільшених регіонарних лімфатичних вузлів. Для носоглотки регіонарною є задньошийна ділянка. При ХА+ВЕБ кількість осіб із шийною лімфаденопатією статистично ($p < 0,01$) вища та більш виражена і становила 40,6 % (13 пацієнтів) проти 7,8 % (6 осіб) у групі ХА.

У всіх пацієнтів, хворих на РН, пухлина була верифікована на III-IV стадіях хвороби. Майже в половині випадків причиною скерування до отоларинголога була шийна лімфаденопатія. У 22% ведучим симптомом було порушення носового дихання, що не покращувалось або майже не покращувалось від прийому місцевих деконгестантів. У 7 % пацієнтів спостерігалися носові кровотечі. У 4 (13,3 %) пацієнтів пухлина поширювалась у сусідні органи та тканини, що призводило до виникнення очних симптомів (екзофтальм, офтальмоплегія, зниження зору). В одного хворого виявлена ригідність м'якого піднебіння та гугнявість. Загальні симптоми у вигляді головного болю, загальної слабкості відзначалися у 80% пацієнтів, ще в 11 % – зафіксована втрата маси тіла. У середньому термін від появи «класичних» симптомів хвороби і до встановлення остаточного діагнозу становив $6,7 \pm 0,3$ місяця. При більш детальному збиранні анамнезу в більшій частині хворих на РН виявлені симптоми, що передували появі класичних симптомів, які в основному виникають при III-IV стадіях хвороби. Дана група симптомів зумовлена запальними процесами в носоглотці і характерна для хронічного аденоїдиту. Ці симптоми можуть вважатися ранніми, хоча, звичайно, вони не можуть називатися специфічними. Зокрема, відчуття першіння, «комка» в горлі виявлені в 86,6 % осіб, відчуття затікання по задній стінці глотки – у 40 % хворих на РН, розбитість, частий вечірній субфебрилітет у третині хворих, порушення носового дихання – у 46,7 %. При порівнянні «ранніх» скарг пацієнтів із РН та хворих на хронічний аденоїдит асоційований із ВЕБ, по більшості симптомів не виявлено статистично значимої різниці (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від рівня імуноглобулінів

Кількість хворих	Рівень Ig (мо/мл)	
	ХА	ХА + ВЕБ
	0-100	>100
108 (100 %)	76 (70,4 %)	32 (29,6 %)

Таблиця 2

Порівняльна характеристика «ранніх» скарг хворих на рак носоглотки з групою хворих на хронічний аденоїдит, асоційований із ВЕБ інфекцією

Симптоми	Рак носоглотки n=30	Хронічний аденоїдит + ВЕБ n=32
Відчуття першіння, комка в горлі	86,6 % (26 ос.)	78,1 % (25 ос.)
Симптом постназального затікання	40 % (12ос.)	53,1 % (17 ос.)
Порушення носового дихання	46,7 % (14 ос.)	31,3 % (10 ос.)*
Хронічний риніт	18,4 % (14 ос.)	12,5 % (4 ос.)
Гугнявість мови	16,7 % (5 ос.)	12,5 % (4ос.)
Симптоми дисфункції слухової труби	16,7 % (5 ос.)	6,2 % (2 ос.)*
Порушення нюху	6,6 % (2 ос.)	9,3 % (3 ос.)
Тривалий субфебрилітет	23,3 % (7 ос.)	21,9 % (7 ос.)
Синдром хронічної втоми	26,7 % (8 ос.)	40,6 % (13ос.)*

Примітка. * – $p < 0,05$ достовірна статистична різниця між двома групами

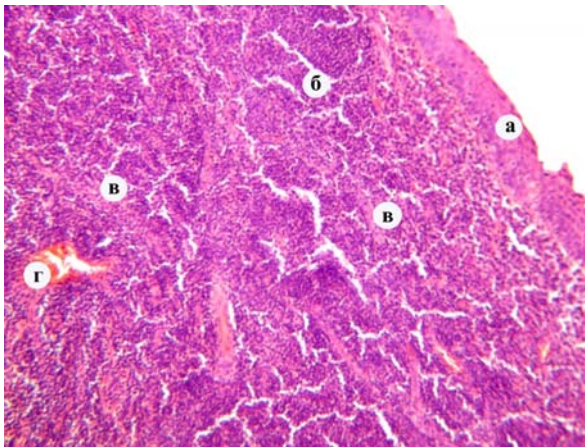


Рис. 1. Метаплазія покривного епітелію: а – метаплазований багатошаровий плоский незроговілий епітелій, б – парафолікулярна лімфоїдна тканина, в – осередки склерозу, г – посткапілярна венула (зabarвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок. 10, об. 20.)

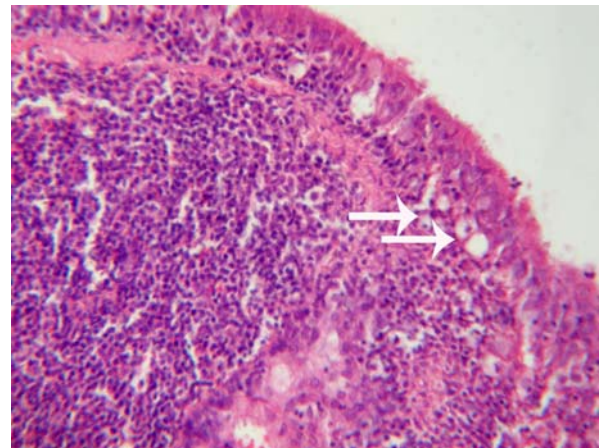


Рис. 2. Койлоцитоз поверхневого респіраторного епітелію. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок. 10, об. 40

При патоморфологічному обстеженні біопсійного матеріалу в обстежуваних групах патоморфологічні зміни в глотковому мигдалику при клінічній картині хронічного аденоїдиту характеризуються перебудовою як у поверхневому призматичному епітелії, так і в лімфоїдній тканині. Зокрема, у групах ХА+ВЕБ та РН виявлені деякі статистично достовірні патоморфологічні особливості в порівнянні з групою ХА. Зокрема, у гіперплазованих глоткових мигдаликах спостерігається вогнищева метаплазія поверхневого респіраторного епітелію у багатошаровий плоский незроговілий; гіперплазія лімфоїдної тканини фолікулів і парафолікулярної тканини; ангиоматоз строми; кістоутворення та койлоцитоз поверхневого епітелію й епітелію кіст. Все це може свідчити про однакову роль ВЕБ інфекції в структурній перебудові тканин носоглотки.

При проведенні мікрвимірювань, респіраторний епітелій у групі ХА+ВЕБ є псевдобагатошаровим циліндричним війчастим із висотою $57,42 \pm 2,63$ мкм. У деяких ділянках покривний

епітелій пронизаний лімфоцитами, що емігрували з лімфоїдної тканини. Їхня кількість є варіабельною та невеликою і є проявом лімфоепітеліального симбіозу. В окремих випадках аденоїдних вегетацій ВЕБ-етіології серед інтраепітеліальних лімфоцитів трапляються атипові клітини з широкою базофільною цитоплазмою за типом широкопротоплазматичних лімфоцитів, які властиві Епштейн-Барра вірусній інфекції.

Поверхня гіперплазованих глоткових мигдаликів є нерівною, формує заглиблення (крипти), які вкриті аналогічним епітелієм. На окремих ділянках призматичний епітелій метаплазується в багатошаровий плоский незроговілий (рис. 1). Висота метаплазованого епітелію складає $86,34 \pm 7,89$ мкм. Метаплазія поверхневого епітелію є морфологічним маркером хронічного запалення.

У групі РН структурна перебудова покривного епітелію більш виражена, зокрема розростання носоглоткового раку в усіх досліджених випадках вкриті метаплазованим багатошаровим

плоским незроговілим епітелієм висотою від 45,56 до 247,61 мкм (у середньому – 130,9±58,9 мкм). Епітеліоцити з широкою еозинофільною цитоплазмою розташовані переважно компактно. Ядра клітин збільшені, округлі й овалні, гомогенні, з чіткою візуалізацією ядерця. У товщі епітеліального пласта візуалізується переважно невелика кількість лімфоїдних елементів дифузного характеру.

Збільшення кількості інтраепітеліальних лейкоцитів супроводжується дисконцентрацією епітеліоцитів покривного епітелію, іноді надто вираженою, що призводить до дегенеративних змін і завуальованості епітеліоцитів на тлі лейкоцитарної інфільтрації.

Характерною особливістю гіпертрофованих глоткових мигдаликів при ВЕБ порівняно з групою ХА є наявність різного розміру та форми кістозних утворів у товщі лімфоїдної тканини. В епітелії частини кіст і в покривному епітелії візуалізуються клітини з гіперхромними пікнотичними ядрами та перинуклеарним гало (рис. 2). Виявлений койлоцитоз епітелію є непрямим доказом вірусної інфекції.

У стромі гіперплазованих глоткових мигдаликів при ВЕБ-інфікуванні та в групі РН спостерігається виражений ангіоматоз і склероз. Зокрема, у групі ХА+ВЕБ ангіоматоз парафолікулярної лімфоїдної тканини зумовлений переважно наявністю у ній артеріол, посткапілярних венул діаметром 29,02±8,89 мкм. Судини переважно розширені та заповнені еритроцитами. Їхні ендотеліальні клітини візуалізуються чітко, ядра гомогенні. Дистрофічно-некротичні процеси судинних стінок не візуалізуються. Периваскулярно спостерігається накопичення плазматичних клітин.

Загалом в обох групах хворих на ХА в біопсійному матеріалі серед ознак хронічного запалення та різного ступеня структурної перебудови виявлено в 6 (6,4 %) випадках метаплазію тканин носоглотки в рак носоглоткового типу (III тип за ВООЗ). Всі ці шість випадків діагностовано в пацієнтів II групи (6 із 32 або 18,8 %), де ХА асоційований з ВЕБ. У процесі до обстеження у двох пацієнтів виявлені метастази в регіонарні лімфатичні вузли ший. А отже, 4 (66,6 %) із 6 випадків раку виявлено на ранніх стадіях процесу.

Висновки

1. У пацієнтів із раком носоглотки в анамнезі виявлені симптоми, характерні для хронічного аденоїдиту з персистенцією вірусу Епштейна-Барр.

2. У гіперплазованих глоткових мигдаликів при хронічному аденоїдиті з персистенцією вірусу Епштейна-Барр виявляються структурні зміни, які характерні і для носоглоткового раку: метаплазія поверхневого респіраторного епітелію в багатошаровий плоский незроговілий; койлоцитоз й інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація метаплазованого епітелію; ангіоматоз стромы.

3. Хворі на хронічний аденоїдит із персистенцією вірусу Епштейна-Барр повинні формувати групу ризику на рак носоглотки.

Література

1. Алиев Д.А. Современные подходы к организации онкологической помощи больным с опухолями верхних дыхательных путей / Д.А. Алиев, Р.М. Рзаев // Вестн. отоларингол. – 2008. – № 5. – С. 19-24.
2. Белоусова Н.В. Современная диагностика рака носоглотки / Н.В. Белоусова, Б.К. Поддубный, Г.В. Унгиадзе [и др.] // Современ. онкол. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 3-11.
3. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18. – С. 156.
4. Дифференциальная диагностика рака носоглотки / [Н.В. Белоусова, Т.А. Афанасьева и др.]. – Томск.: В сб.: Опухоли головы и шеи (Диагностика и лечение), 1994. – С. 19-20.
5. Лешак В.І. Особливості назофарингеальної карциноми, асоційованої з Епштейна-Барр вірусом / В.І. Лешак, В.І. Попович // Ринологія. – 2011. – № 1. – С. 55-60.
6. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения / Т.П. Чуприк-Малиновская // Практик. онкол. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 38-44.
7. Anim J.T. Nasopharyngeal carcinoma in Accara / J.T. Anim // West Afr. J. Med. – 1991. – P. 6-121.
8. Brigitte B.Y. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma / B.Y. Brigitte, T.C. Anthony, M.D. Chan // Cancer. – 2005. – Vol. 103, № 1. – P. 22-31.
9. Chan A.T.C. Nasopharyngeal carcinoma / A.T.C. Chan, P.M.L. Teo, P.J. Johnson // Annals of Oncology. – 2002. – № 13. – P. 1007-1015.
10. Characterization of the antibody response to the latent infection terminal proteins of Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma / B. Freeh, U. Zimmer-Strobl, T. Yip [et al.] // J. Of Gen. Virol. – 1993. – Vol. 74. – P. 811-818.
11. Coffin C.M. Familial aggregation of nasopharyngeal carcinoma and other malignancies / C.M. Coffin, S.S. Rich, L.P. Dehner // Cancer. –199.– Vol. 68, № 6. – P. 1323-1328.
12. Diagnostic Accuracy of Nasopharyngeal Swabs in Detecting Biofilm-Producing Bacteria in Chronic Adenoiditis/ Sara Torretta, MD, Lorenzo Drago, MD, Paola Marchisio [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. –2011. – Vol. 144, № 5. – P. 784-788.
13. Differential Signaling Pathways Are Activated in the Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies Nasopharyngeal Carcinoma and Hodgkin Lymphoma / Jennifer A. Morrison, Margaret L. Gulley [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 15. – P. 64.
14. Identification of Cancer Stem Cell-Like Side Population Cells in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line / Jing Wang, Li-Ping Guo, Li-Zhen Chen [et al.] // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67. – P. 3716.
15. Ho-Sheng Lin. Malignant Nasopharyngeal Tumors / Ho-Sheng Lin, John D Dingell // Medscape. – 2009. – Vol. 16. – P. 205-255.
16. Nasopharyngeal Carcinoma: The Role of the Epstein-Barr Virus / A. Chu, MD, Julie M. Wu, MD, David E. Tunkel [et al.] // The Medscape Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 10. – P. 165.
17. Novel Epstein-Barr virus immunoglobulin G-based approach for the specific detection of nasopharyngeal carcinoma/ Ahmed S. Abdulmir, PhD, Rand R. Hafidh, MS [et al.] // American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery. – 2010. – Vol. 31. – P. 410-417.

18. Prognostic Value of Survivin and Livin in Nasopharyngeal Carcinoma / Yanqun Xiang MD, PhD, Herui Yao MD, Shusen Wang MD, PhD [et al.] // The Laryngoscope. – 2006. – Vol. 116, Issue 1. – P. 126-130.
19. The Role of Virus Infection in Chronic Adenoiditis/ Jose Modena, Eurico Arruda, Edwin Tamashiro [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 143, № 2. – P. 294.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА НА РАК НОСОГЛОТКИ

В.И. Попович¹, В.И. Лешак², М.М. Багрий¹

Резюме. Рост заболеваемости и поздняя диагностика рака носоглотки подчеркивает актуальность материала этой статьи. Формирование группы риска раком носоглотки позволит улучшить показатели ранней диагностики. У больных хроническим аденоидитом ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр найдено клинико-иммунологические признаки и морфологические изменения слизистой и лимфоидной ткани, которые указывают на вирусную природу процесса и их структурную перестройку. Полученные данные подтверждают возможность малигнизации в данной когорте пациентов, требует объединения их в группу риска по раку носоглотки.

Ключевые слова: рак носоглотки, хронический аденоидит, Эпштейна-Барр вирус, иммунологические маркеры.

CLINICO-IMMUNOLOGIC AND PATHOLOGIC PREREQUISITES OF FORMING RISK GROUPS FOR PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

V.I. Popovych¹, V.I. Leshak², M.M. Bahrii¹

Abstract. The increasing incidence of nasopharyngeal carcinoma, the delay in diagnosing the condition, explains the low rate of cure, prove the relevance of this article's material. Studies conducted in recent years have demonstrated the persistence of Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma. We studied the titers of immunoglobulin G to VCA and NA of Epstein-Barr virus in patients with chronic pharyngitis and found correlation between high titers of Ig G and presence of pre-clinical malignancy in the nasopharynx. Morphological changes of the mucosa and lymphoid tissue were found in patients with chronic adenoiditis, which may indicate the viral nature of the process and metaplasia. These indexes may help suspect nasopharyngeal carcinoma in patients with chronic adenoiditis that may contribute to early diagnosis of malignancy.

Key words: Nasopharyngeal Carcinoma, chronic adenoiditis, Epstein-Barr Virus, immunological markers.

¹ Higher State Educational Institution of Ukraine "Ivano-Frankivsk National Medical University"

² Medical faculty of Higher State Educational Institution of Ukraine "Uzhgorod National University"

Рецензент – проф. С.А. Левицька

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 129-133

Надійшла до редакції 21.06.2015 року