

Наукові огляди

УДК 616.314-08:615.849.19

А.А. Бабюк, В.М. Батіг

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ФОТОДИНАМІЧНА ЛАЗЕРНА СИСТЕМА «HELBO» ЯК НОВІТНІЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ОДОНТОГЕННИХ ІНФЕКЦІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Поряд із традиційним лікуванням все частіше зростає тенденція до використання сучасних методів, кожен з яких має свої істотні переваги та недоліки як у медицині в загальному, так у стоматології зокрема.

Лазерна терапія – інноваційний та високоефективний механізм передачі терапевтичного ефекту за допомогою низькоінтенсивного випромінювання – ось уже

майже півстоліття успішно розвивається як самостійний напрямок медичної науки. Саме антибактеріальна фотодинамічна лазерна система «HELBO» є однією з найяскравіших представників даної технології і в наш час набула широкого застосування в боротьбі з одонтогенними інфекціями.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, HELBO, лазерна система, біоплівка, фотосенсибілізатор.

Патогенні бактерії в стоматології є основною причиною виникнення одонтогенних інфекцій. Їх надійний життєвий простір – це біоплівка, яка сприяє взаємній комунікації патогенної мікрофлори і координації її активності. Чим сформованішою є біоплівка, тим стійкішими є бактерії, і тому інколи звичайної механічної очистки ураженої поверхні просто недостатньо. Застосовуючи HELBO-терапію, можна швидко і ефективно ліквідувати вогнище запалення, а також усунути причини його виникнення [6, 10, 16, 22].

Антибактеріальна фотодинамічна лазерна система HELBO розроблена у 1991 році відомою на світовому ринку компанією HELBO (м. Гріскірхен, Австрія), і з того часу перспективно застосовується в ході первинного та підтримуючого стоматологічного лікування [8, 17, 20]. Як свідчать численні дослідження, терапевтичний ефект відзначається як фахівцями, так і пацієнтами вже в перші години після застосування, що є дуже важливою перевагою даної системи перед звичайними методами антибактеріальної терапії ротової порожнини [25, 29].

Суть методу полягає в тому, що більш ніж на 92 % знищуються клітини патогенної мікрофлори після забарвлення їх клітинних мембран спеціально розробленою рідиною – маркером «Helbo Blue» (фотосенсибілізатор) та в подальшому впливом на них монохроматичного світла терапевтичного лазера Helbo з довжиною хвилі 670-690 нм і енергетичною щільністю 75 мВт/кв см [5, 9, 23]. Патогенні мікроорганізми, а точніше їх клітинні мембрани, забарвлюються фотосинтезазою протягом 1-3 хв. Після цього рідина «Helbo Blue» ретельно вимивається з поверхонь, і таким чином відбувається сенсibiliзація клітинних оболонок до подальшого впливу низькоінтенсивного світла терапевтичного лазера, який триває протягом 1-2 хв [16, 27, 30]. Монохроматичне світло ініціює виникнення хімічної реакції, внаслідок якої починають виділятися вільні радикали кисню і це спричиняє руйнацію клітин патогенних мікроорганізмів. На рис. 1 зображено принцип дії фотосенсибілізатора на мембрани бактерій.

На рис. 2 (1, 2, 3, 4) на клітинному рівні зображені етапи руйнування мембрани бактерій

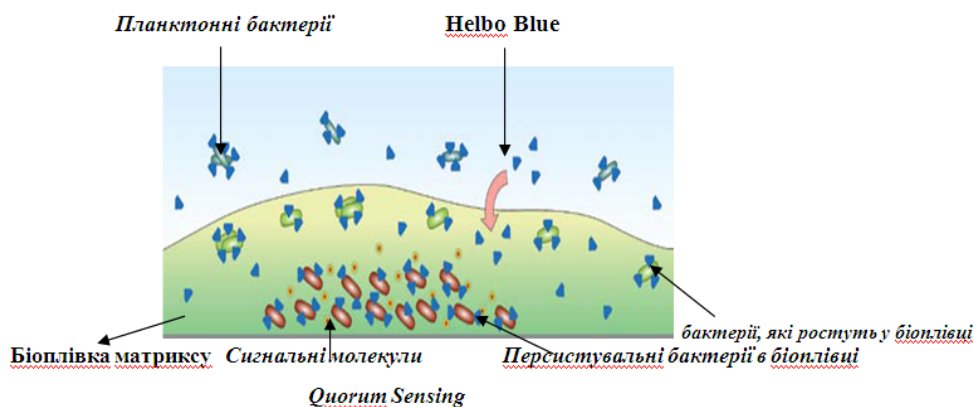


Рис. 1. Поверхня зуба

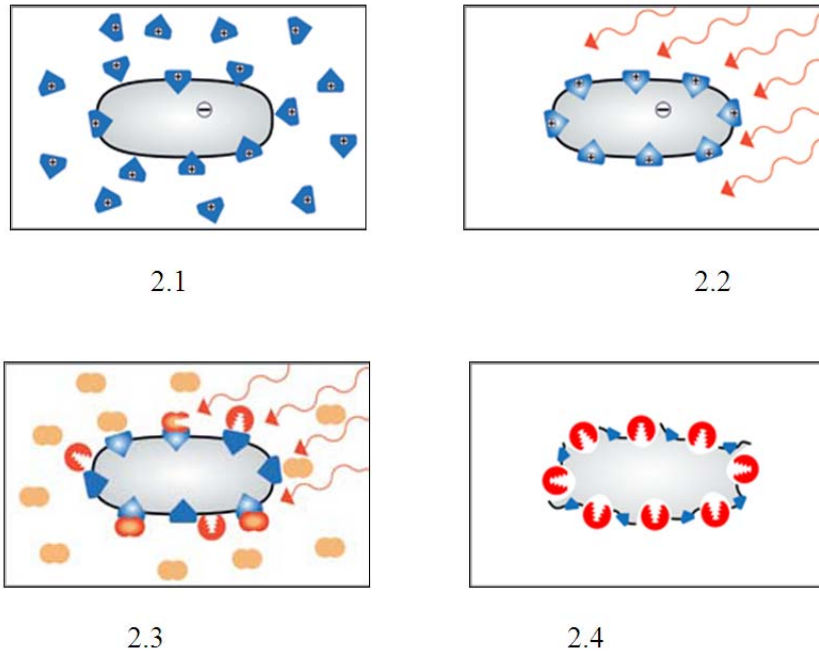


Рис. 2. Етапи руйнування мембрани бактерій

Примітка. 2.1.– Відкладення світлочутливої фотосенсиристи в мембрану бактерій; 2.2. – Експонування і ініціація фотосенсиристи лазером Helbo; 2.3. – Реакція з киснем, утворення агресивного синглетного кисню; 2.4.– Пошкодження мембрани бактерій, знищення мікроорганізмів

внаслідок дії фотосенсиристи та лазерної системи HELBO.

Після інкубаційного періоду (мінімально 60 с), протягом якого фотосенсибілізатор відкладається в мембрану бактерій, проходить його активація нетермічним світлом із довжиною хвилі, що відповідає спектру абсорбції фотосенсибілізатора. У результаті цього відбувається фотохімічний процес, при якому завдяки передачі електронів світлова енергія переноситься на молекули кисню, внаслідок чого місцево утворюється синглетний кисень. Синглетний кисень – це сильний окисний засіб, який завдяки окисації ліпідів спричиняє здебільшого незворотне, летальне ушкодження бактеріальної мембрани. Таким чином досягається фотохімічна деконтамінація контамінованого ареалу. Через особливі властивості фотосенсибілізатора його переважно накладають на бактеріальні оболонки, що викликає велику протекцію оточуючих тканин [7, 13, 24]. Перераховані позитивні характеристики лазерного випромінювання дозволяють диференційовано застосовувати його в стоматології при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, які супроводжуються деструкцією епітелію, сповільненою регенерацією, запальним процесом, больовим синдромом, а також при патологічних процесах вірусної етіології. При дії лазерного випромінювання на осередок запалення починає проявлятися сукупність загальних та місцевих ефектів [2, 18]. Даний механізм дії значною мірою знешкоджує патогенні бактерії і ніяк не впливає на нормальні клітини. Внаслідок цього відбувається

відновлення фізіологічної рівноваги між аеробною і анаеробною мікрофлорою ротової порожнини у співвідношенні 75 % на 25 % (як свідчать дані розробників методу). Новий високотехнологічний засіб лікування, представлений фірмою HELBO, з використанням однойменної антибактеріальної фотодинамічної лазерної системи, має безліч суттєвих переваг перед традиційними методами, а саме: фотодинамічна лазерна система – це, безумовно, величезний крок вперед в інноваційних методах лікування запальних захворювань ротової порожнини як бактеріальної, так і грибкової та вірусної етіології; повністю виключається необхідність використання антисептичних препаратів і антибіотиків, що запобігає виникненню небажаних побічних ефектів у пацієнтів, включаючи подальший розвиток алергічних реакцій на використані препарати; метод простий у своєму використанні. До комплексу системи входить рідина «Helbo Blue» (фотосенсириста) – стерильний розчин, який міститься в пластиковому аплікаторі з м'якою канюлею, завдяки чому він легко наноситься на вогнище ураження. На терапевтичний лазер одягаються спеціальні зонди Helbo 2D і Helbo 3D для роботи безпосередньо на слизовій оболонці ротової порожнини і відповідно для доступу до глибини пародонтальних кишень чи кореневих каналів. Також до комплексу системи входить спеціальний прилад Helbo T-Controller, який контролює час експозиції фотосенсиристи і лазера [5, 21]. Метод антибактеріальної фотодинамічної терапії HELBO завдяки забарвленню бактерій тіазиновим барвником і на-

ступної активації цього фотосенсибілізатора за допомогою лазера Low-Intensity уможливорює місцеву дезінфекцію та ліквідацію цих оральних інфекцій мінімально інвазивно та без побічних дій. На сьогоднішній день дана система успішно застосовується для боротьби з такими одонтогенними захворюваннями, як парадонтити (генералізована, локалізована і абсцедивна форми), періімплантити бактеріального походження, стоматити бактеріальної, вірусної і грибкової етіології, пульпіти, періодонтити, альвеоліти, некроз кісткової тканини (наприклад, після застосування бісфосфонатів), ускладнення після резекції верхівки кореня та інші [5, 28, 26].

Серед актуальних задач стоматології захворювання пародонта посідає одне з провідних місць [4, 8, 9, 28]. Метод антибактеріальної фотодинамічної терапії, а саме використання лазерної системи HELBO, демонструє надзвичайно високий ступінь ефективності (більше 92 %) в етіопатогенетичному лікуванні захворювань пародонта порівняно зі стандартною схемою чи озонотерапією [8, 12, 29]. До етапів лікування парадонтитів методом HELBO відноситься: проведення професійного чищення зубів; нанесення *Helbo Blue*, починаючи з дна кишені (тривалість дії *Helbo Blue* повинна бути не менше 1 хв у кишенях розміром > 6мм (при стійких інфекціях експозиція може тривати 3 хв); ретельне промивання кишені водою – ліквідація залишків рідини з поверхні, включаючи дно парадонтальної кишені (використання спеціального розчину для ополіскування); циркулярна експозиція – приблизно 1 хв на зуб: необхідно проводити контактну експозицію максимально близько до забарвлених бактерій – на шести ділянках по 10 с на кожен. Наслідком всіх перерахованих етапів є «вибух» клітин патогенної мікрофлори з подальшим виділенням у тканини пародонта вільного атомарного кисню (синглетного кисню). Зазвичай для досягнення позитивних результатів необхідно пройти всього лише одну процедуру фотодинамічної терапії, при ускладненому перебігу захворювання її можна повторити двічі (повторна процедура назначається через тиждень після першої) [2, 3, 26, 30].

Перебіг періімплантиту проявляє свій початок у поверхневому запаленні м'яких тканин, яке згодом призводить до утворення глибоких кишень аж до повної втрати кісткового периментального ложа. При закритій терапії після професійного чищення проводять місцеве застосування фотосенсибілізатора в періімплантитні м'які тканини. Залишають діяти в борізді на 3 хв, після чого надлишок фотосенсибілізатора ретельно виполіскують, щоб зменшити товщину шару перед лазерною активацією. Це потребує достатньої кількості енергії, щоб кожний зуб і імплантат циркулярно опромінювались протягом 60 с [18, 19, 27].

Для вирішення проблеми боротьби з інфекцією в кореневих каналах зубів сформований

цілий розділ терапевтичної стоматології, однак відомі в наш час методи інструментальної обробки, дезінфекції та obturaції корневих каналів досі залишаються не до кінця ефективними [1, 10, 11, 14]. Повноцінне ендодонтичне лікування часто стає неможливим через складну морфологічну будову, яка характеризується наявністю бічних корневих каналів, анастомозів, дрібнопетлистою будовою апікальної частини. Саме тому максимальна очистка, їх формування і стерилізація є можливими далеко не у всіх випадках [2, 7, 9, 13]. Доведено, що в результаті довготривалого інфікування мікроорганізми проникають у дентинні каналці, де вони залишаються захищеними від звичайної інструментальної обробки та іригації, які дезінфікують переважно лише поверхню стінок кореневого каналу. І навіть після вертикальної і латеральної конденсації і повного заповнення, навіть під рентгенологічним контролем, бічні мікроканали і апікальна дельта нерідко більш ніж із двадцятьма бічними відгалуженнями з відповідним числом мікрофорамін – найчастіше залишаються інфікованими, що в подальшому призводить до виникнення ускладнень ендодонтичного лікування у вигляді осередків деструкції кісткової тканини (грануючі та гранулематозні періодонтити, більш глибокі ураження кісткової тканини). За даними досліджень, у корневих каналах інфікованих зубів виявлено велику кількість облигатних та факультативних анаеробів (*Acidominococcus fermentas*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus fransenii*, *Lactobacillus catenaforme*, *Fusobacterium varium*, *Peptostreptococcus magnus*) [13, 15, 17]. Навіть після найретельнішої медичної обробки корневих каналів знищуються лише вегетативні форми мікроорганізмів, у той час як спори залишаються активними і все ще мають здатність продукувати нову патогенну мікрофлору. Отже, незважаючи на якісне ендодонтичне лікування, у дентинних каналцях зберігають свою життєдіяльність бактерії, які в подальшому можуть викликати рецидив. Саме тому використання фотодинамічної терапії є позитивним аспектом лікування і в контексті ендодонтії [14, 16, 29]. Застосування антибактеріальної фотодинамічної лазерної системи HELBO у боротьбі з ендодонтичними інфекціями (пульпіти, періодонтити) проводиться у такій послідовності: проведення звичайного ендодонтичного препарування зуба; нанесення *Helbo Endo Seal* навколо коронки; видалення паперових штифтів і нанесення *HELBO Endo Blue* від апексу до коронкової частини (час дії *HELBO Endo Blue* повинен тривати не менше 1 хв); усунення залишків *HELBO Endo Blue* (найкраще для цього підходить ополіскування водою та висушування паперовими штифтами); проведення експозиції лазером HELBO протягом 1 хв на один кореневий канал якомога ближче до осередку забарвлених бактерій, включаючи апікальну ділянку; закриття каналів і механічна ліквідація всіх залишків барвника в ділянці коронки. Завдяки значно-

му зменшенню кількості бактерій, одразу ж можна проводити кінцеву обтурацію. Заключним етапом завершення лікування є накладання постійної пломби в першому чи другому відвідуванні залежно від клінічної ситуації та появи можливих скарг пацієнта [5, 24, 27].

Найсуттєвішою причиною порушень загоєння рани екстракційної лунки вважають недостатнє кровопостачання альвеолярної кістки, що може зумовлюватись її травматичним ушкодженням при видаленні зуба. У перспективному дослідженні Split-Mouth встановлено, що при звичайному видаленні однакових груп зубів досягнуто значного зниження больового синдрому завдяки антибактеріальній фотодинамічній лазерній системі HELBO. Безпосередньо після видалення та ексхольації грануляційної тканини, на рану накладали марлеві тампони, просочені фотосенсибілізатором і залишали *in situ* на 60 с. Після цього надлишок фотосенсибілізатора лунки ополіскували 0,9 % сольовим розчином. Потім екстракційну лунку протягом 1 хв експонували лазерним світлом за допомогою 3D зонда. У випадку оститу рекомендують застосовувати йодоформні тампони, просочені місцевим анестетиком або анальгетиком [2, 19, 28].

Тривале застосування оральної медикації в профілактиці пацієнтів, які страждають на остеопороз, викликає ризик бісфосфонат-асоційованого некрозу кістки щелепи. Тому для подальшого запобігання ушкодженню м'яких тканин і поширенню інфекції, рекомендується застосування фотодинамічної терапії, а саме лазерної системи HELBO, оскільки при забарвленні інфікованого ареалу дифузія фотосенсибілізатора проходить через біоплівку. Відповідно до конфігурації дефекту ФДТ проводять один-два рази на тиждень до моменту забезпечення вторинної грануляції рани [14, 21, 29].

Хірургічна ендодонтія (резекція верхівки кореня), через усунення апікальної грануляційної тканини та кореневої верхівки, вже передбачає суттєву редукцію бактерій. Зазвичай рекомендується регулярно забарвлення резектованої верхівки кореня розчином тіазинового барвника (HELBO Blue), щоб у майбутньому виключити поздовжній перелом кореня, як причину запалення. Для цього фотосенсибілізатор наносять у відпрепарований просвіт, щоб забарвити як інфікований кореневий канал, так і всю резекційну порожнину. Після опромінення лазером, резекцію верхівки кореня проводять за звичайною методикою і завершують ретроградним пломбуванням [7, 17, 24, 25].

Висновки

Антибактеріальна фотодинамічна лазерна система HELBO – це переконлива альтернатива відомим фармакологічним і хімічним деконтамінаційним методам профілактики і лікування одонтогенних інфекцій. Численні дослідження показують, що використання даної системи – це простий, надійний і швидкий шлях вирішення про-

блем ліквідації патогенної мікрофлори ротової порожнини та можливість уникнення антибіотикотерапії, а в деяких випадках – хірургічного втручання. У лазерної стоматології є лише один недолік – через значну вартість устаткування дане лікування не є загальнодоступним, проте необхідно зазначити, що висока ціна такої процедури безумовно і беззаперечно виправдовує себе. На сьогоднішній день переваги застосування фотодинамічної терапії в стоматології неодноразово доведені в теоретичному, і особливо, у практичному аспекті і підтверджуються зниженням рецидивів одонтогенних захворювань серед населення та підвищенням якості надання стоматологічної допомоги.

Перспективи подальших досліджень. Всебічне вивчення впливу та впровадження в практику антибактеріальної фотодинамічної лазерної системи HELBO, підвищення ефективності та скорочення термінів лікування одонтогенних інфекцій.

Література

1. Бритова А.А. Обоснование фототерапии в эндодонтии / А.А. Бритова, Л.В. Ужахова, Л.Г. Прошина // Усп. современ. естествознания. – 2013. – № 7. – С. 158.
2. Бургонский В.Г. Теоретические и практические аспекты применения лазеров в стоматологии / В.Г. Бургонский // Современ. стоматол. – 2007. – № 1. – С. 10-15.
3. Гадзацева З.М. Повышение эффективности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита путем применения лазерной фотодинамической системы «HELBO»: автореф. дис. на соискание уч. ст. к. мед. н. – Ставрополь, 2010. – 22 с.
4. Грачева Е.В. Фотодинамическая терапия. Обзор современных методик лечения заболеваний пародонта / Е.В. Грачева, Е.А. Гриценко // Бюл. мед. Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 358-360.
5. Дезинфекция оральных инфекций при використанні методу HELBO / Й. Нойгенбауер, Й. Маурісіо, Херрера Теа Лінгор [та ін.] // Нов. стоматол. – 2012. – № 1. – С. 60-68.
6. Ефремова Н.В. Клинико-функциональное обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии: автореф. дис. на соискание уч. ст. к. мед. н. – М., 2005. – 22 с.
7. Жорняк О.І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій / О.І. Жорняк, О.К. Стукан, В.В. Сухляк // Аннали Мечниковського інститута. – 2010. – № 4. – С. 53-57.
8. Лукавенко А.А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. на соискание уч. ст. к. мед. н. – СПб., 2011. – 23 с.
9. Назарян Р.С. Вивчення нової комбінації фотосенсибілізатора та лазерного випромінювання для антимікробної фотодинамічної терапії / Р.С. Назарян, Н.І. Філімонова, К.Ю. Спірідонова // Інновації в стоматології. – 2014. – № 3. – С. 43-45.
10. Наумович С.А. Фотодинамическая терапия в лечении заболеваний периодонта (экспериментальное исследование) / С.А. Наумович, А.В. Кувшинов // Мед. ж. – 2007. – № 1. – С. 71-75.
11. Оценка эффективности метода фотоактивируемой дезинфекции при предобтурационной обработке корневого канала / М.Н. Майсигов, Ф.Ю. Даурова, З.С. Хабазде [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 95-96.

12. Попова А.Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита / А.Е. Попова, Н.И. Крихели // Рос. стоматол. – 2012. – № 2. – С. 31-37.
13. Салманов А.Г. Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, Н.К. Хобзей // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 51-56.
14. Чалая Т.А. Клинико-патогенетическое обоснование отсроченного этапного метода эндодонтического лечения пульпитов и периодонтитов / Т.А. Чалая // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, №3. – С. 179-181.
15. Antimicrobial photodynamic therapy: An overview / S. Rajesh, E. Koshi, K. Philip [et al.] // J. Indian. Soc. Periodontol. – 2011. – P. 323.
16. Braun. A. Dentale Lasersysteme – Wege zur minimalinvasiven Therapie und Diagnostik? / A. Braun // J. Quintessenz. – 2014. – Vol. 65. (5). – P. 615-622.
17. Braun V. Die antimikrobielle photodynamische Therapie / V. Braun // J. PLAQUE N CARE. – 2013. – Vol. 7 (3). – P. 172-173.
18. Busch M. Antibakterielle photodynamische Therapie im Rahmen der Wurzelkanalbehandlung / M. Busch, R. Haak, H. Lentsch // ZWR – Das Deutsche Zahnärzttenblatt. – 2011. – Vol. 120 (10). – P. 508-513.
19. Full mouth antimicrobial photodynamic therapy in fusobacterium nucleatum – infected periodontitis patients / B. Sigusch, M. Engelbrecht, A. Völpel [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81. – P. 975-981.
20. Gustmann J. Die photodynamische Therapie / J. Gustmann // J. ZAHN PRAX. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 16-21.
21. Gustmann J. Die photodynamische Therapie / J. Gustmann // J. ZAHN PRAX. – 2010. – Vol. 13 (2). – P. 96-105.
22. Hamblin M.R. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? / M.R. Hamblin, T. Hasan // Photochem Photobiol Sci. – 2008. – P. 436-450.
23. Jori G. Photodynamic Therapy of Microbial Infections: State of the art and Perspectives / G. Jori // J. of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. – 2006. – Vol. (1-2). – P. 1-15.
24. Konopka K. Photodynamic therapy in dentistry / K. Konopka, T. Goslinski // J. of Dental Research. – 2007. – Vol. 86. – P. 694-700.
25. Rieger S. Die antimikrobielle photodynamische Therapie in der Parodontologie / S. Rieger // J. Quintessenz. – 2014. – Vol. 65 (1). – P. 7-15.
26. Schütze - Gössner M. Periimplantitis – Die antimikrobielle Photodynamische Therapie als innovativer Behandlungsansatz / M. Schütze-Gössner, F. Vizethum // J. Jahrgang. – 2005. – Vol. 3. – P. 2-6.
27. Schulz U. Die antimikrobielle photodynamische Therapie in der oralchirurgischen Praxis / U. Schulz, M. Bornebusch // J. Swiss Dental Community. – 2008. – Vol. 1. (3). – P. 2-5.
28. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment / A. Braun, C. Dehn, F. Krause [et al.] // J. Clin Periodontol. – 2008. – Vol. 35 (10). – P. 877-884.
29. Steczko W. Zastosowanie terapii fotodynamicznej aPDT w stomatologii / W. Steczko, K. Żurowska, P. Dubis // J. Sztuka Implantologii. – 2010. – № 2. – P. 98-102.
30. Vockseuzach M. Die antimikrobielle photodynamische Therapie (aPDT) Noninvasive Behandlung der Parodontitis marginalis / M. Vockseuzach // J. Laser Journal. – 2006. – Vol. 3. – P. 22-26.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ СИСТЕМА HELBO КАК НОВЕЙШИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОДОНТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Бабюк, В.М. Батиц

Резюме. Наряду с традиционным лечением, все чаще растет тенденция к использованию современных методов, каждый из которых имеет свои существенные преимущества и недостатки, как в медицине в целом, так и в стоматологии в частности.

Лазерная терапия – инновационный и высокоэффективный механизм передачи терапевтического эффекта с помощью низкоинтенсивного излучения, вот уже почти полвека успешно развивается как самостоятельное направление медицинской науки. Именно антибактериальная фотодинамическая лазерная система «HELBO» является одной из самых ярких представителей данной технологии и в наше время получила широкое применение в борьбе с одонтогенными инфекциями.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, HELBO, лазерная система, биопленка, фотосенситизация.

ANTIBACTERIAL PHOTODYNAMIC LASER SYSTEM HELBO AS THE LATEST METHOD OF TREATMENT OF ODONTOGENIC INFECTIONS (REVIEW OF THE REFERENCES)

A.A. Babiuk, V.M. Batih

Abstract. Along with traditional treatment, the tendency to use modern methods grows increasingly. Each of these methods has both its own advantages and disadvantages in general medicine and in stomatology in particular.

Laser therapy is an innovative and highly effective mechanism to transmit the therapeutic effect using the low-intensity radiation. It has been successfully developing as an independent direction of medical science for almost half a century. This is the antibacterial photodynamic laser system «HELBO» that is one of the most outstanding examples of this technology, and nowadays is widely used against odontogenic infections.

Key words : photodynamic therapy, HELBO, laser system, biofilm, photosensitize.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 212-216

Надійшла до редакції 19.10.2015 року