

лами, в то же время выявлены признаки репарации в виде формирования пролифератов фибробластов в очагах старых обширных кровоизлияний. В этой ситуации описано образование полипов в области значительного повреждения слизистой оболочки [4]. К 14-м суткам обнаружены признаки начинающейся регенерации тучных клеток и появление юных форм, возможно, из камбиального резерва [11]. Это позволяет предположить, что к концу 2-й недели посттравматического периода включаются механизмы купирования воспалительного процесса.

Результаты проведенного исследования показывают, что перелом костных стенок верхнечелюстной пазухи приводит к развитию острого посттравматического верхнечелюстного синусита, который неизбежно переходит в хроническую форму воспаления. В этом контексте вполне обоснованными являются сообщения о высокой частоте возникновения посттравматических верхнечелюстных синуситов [13, 14] даже при проведении полноценной репозиции костных отломков [9]. Кроме того, регистрация посттравматических воспалительных явлений происходит на фоне манифестации инфекционного процесса, тогда как морфоструктурные изменения в слизистой оболочке придаточных пазух носа могут и не проявляться клинически [2], но нарушать выполнение физиологических функций. На наш взгляд, необходимо создание комплексного патогенетического подхода в лечении травматических повреждений придаточных пазух носа, направленного на сохранение и восстановление их слизистой оболочки и респираторного эпителия, которые выполняют множество функций, из них важнейшей является защита внутренней среды организма от различных неблагоприятных факторов.

Установленные в настоящей работе клинико-морфологические стадии хронического синусита вследствие перелома костей черепа могут быть использованы при разработке рекомендаций по реабилитации больных с травматическим верхнечелюстным синуситом и пациентов с проведенной гайморотомией, реконструктивными операциями на средней зоне лица, в том числе дентальной имплантацией и синус-лифтингом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байдик О. Д., Сысолятин П. Г., Руденских Н. В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при одонтогенных кистах. Институт стоматологии. 2011; 2: 86–7.
2. Гофман В. Р., Князьков В. Б. О целесообразности проведения тонзилэктомии у больных хроническим тонзиллитом с тяжелыми осложнениями со стороны внутренних органов и систем. Додонология и здоровый образ жизни. 2011; 2 (9): 10–6.
3. Едранов С. С., Ковалева И. В., Коцюрбий Е. А., Крюков К. И., Коновко А. А., Шур М. Морфофункциональная организация верхнечелюстного синуса белой крысы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2005; 1: 30–3.
4. Трунин Д. А., Волова Л. Т., Беззубов А. Е., Кириллова В. П., Белозерцева Е. А. Особенности регенерации костной ткани при использовании различных остеопластических материалов в эксперименте. Стоматология. 2008; 5: 4–8.
5. Едранов С. С. Апоптоз как фактор организации посттравматического воспаления. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 2: 100–4.
6. Едранов С. С., Мотавкин П. А. Апоптоз как механизм повреждения слизистой оболочки максиллярной пазухи крыс при экспериментальной травме верхнечелюстного нерва. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 153 (4): 518–22.
7. Дурново Е. А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учетом иммунной реактивности организма. Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. мед. академии; 2007: 41–9.
8. Едранов С. С., Ковалева И. В., Крюков К. И., Коновко А. А. Анатомо-гистологическое исследование верхнечелюстного синуса белой крысы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 12: 680–3.
9. Семенников В. И., Гатальская И. Ю. Комплексная оценка профилактики и лечения травматического синусита при скуловых переломах. Российский стоматологический журнал. 2011; 1: 28–9.
10. Сомова Л. М., Плехова Н. Г. Оксид азота, как медиатор воспаления. Вестник Дальневосточного отделения РАН. 2006; 2: 77–80.
11. Пальцев М. А. Молекулярные основы апоптоза. Вестник РАМН. 2002; 72 (1): 13–21.
12. Повертовски Г. Лобно-лицевые травмы. Механизм, патология и принципы хирургического лечения. Варшава: ПГМИ; 1968.
13. Чернышенко И. О., Русецкий Ю. Ю. Эндоскопическое исследование и оценка функционального состояния носа в остром периоде травмы. Российская оториноларингология. 2004; 1: 87–9.
14. Чистюхина И. О. Моделирование параназального синусита. (Экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. Ростов на Дону; 1998.

Поступила 27.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.276.03:616.314.17-06:616.311.2-002].036.8

И. В. Зудина¹, Н. В. Булкина², П. В. Иванов³, А. П. Ведяева², Е. В. Иванова¹

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ АСКОРБАТА ХИТОЗАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

¹ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, 410012, Саратов;²Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Саратов;³Медицинский институт Пензенского государственного университета, 440026, Пенза

Изучали в динамике изменение содержания цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-8 и ИЛ-1ra) в жидкости зубодесневых карманов у пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта на фоне обработки десны гелеподобной формой аскорбата хитозана (ХТЗ). Установлено, что аскорбат ХТЗ проявляет ярко выраженную противовоспалительную активность, по всей видимости, за счет регуляции уровня цитокинов ИЛ-1β и ФНОα в очаге воспаления.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, аскорбат хитозана, цитокины

I.V. Zudina, N.V. Bulkina, P.V. Ivanov, A.P. Vedyayeva, E.V. Ivanova

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF ASCORBATE CHITOSAN IN THE PERIODONTAL DISEASE TREATMENT

It was studied the effect of the gum treatment with the gel-like form of the ascorbate chitosan on the dynamics of the changes in the level of cytokines (TNF-α, IL-1β, IL-8 and IL-1ra) in the periodontal pockets liquid from patients who have the generalized type of the inflammation in the periodontal tissues. It was found that chitosan ascorbate exhibits a pronounced anti-inflammatory activity, probably, due to the regulation of the IL-1β and TNF-α cytokine levels in the inflammatory focus.

Key words: gingivitis, periodontitis, chitosan ascorbate, cytokines

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений многофакторность природы воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП), однако ведущую роль по-прежнему отводят патогенному воздействию супра- и субгингивальной пародонтальной микрофлоры [3]. Часто наблюдаемая на практике низкая эффективность применяемой этиотропной терапии ВЗП связана, как полагают, с высокой скоростью адаптации микрофлоры полости рта к используемым антибактериальным препаратам. Очевидно, что решением данного вопроса может быть использование препаратов, обладающих не только антибактериальной активностью, но и иммунокорригирующими свойствами, которые позволяют активизировать местный иммунитет и за счет этого повысить устойчивость тканей пародонта к действию агрессивной микрофлоры.

В последние годы в стоматологическую практику все чаще внедряются различные композиции, включающие соли аскорбиновой кислоты и хитозана (ХТЗ) – аскорбаты ХТЗ – в различной концентрации [1, 3, 10]. ХТЗ (2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкан) – это полимер, получаемый из компонента экзоскелета членистоногих хитина путем частичного или полного деацетилирования. Этот полисахарид оказывает выраженное иммуностропное, а также антибактериальное, антиоксидантное, детоксикационное и ранозаживляющее действие [2]. Показано, что получаемые из ХТЗ и аскорбиновой кислоты соли достаточно эффективны при лечении заболеваний пародонта и позволяют в более короткие сроки устранить воспалительный процесс, приостановить деструкцию тканей, улучшить кровоснабжение, уменьшить подвижность зубов [10]. Однако на данный момент недостаточно хорошо известно о механизме модуляции иммунного ответа этими биологически активными веществами.

Одним из объективных критериев контроля эффективности проводимого лечения может служить мониторинг колебаний уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Как известно, гиперлейкин (ИЛ)-1β и фактор некроза опухоли (ФНОα) являются цитокинами первой линии реагирования, и в ответ на агрессию пародонтопатогенных микробов они способны инициировать высвобождение медиаторов острой воспалительной реакции, в том числе хемокина ИЛ-8. Высокая концентрация ИЛ-8 в очаге воспаления способствует прилипанию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, благодаря чему обеспечиваются диапедез этих лейкоцитов сквозь эндотелий посткапиллярных венул и их миграция к месту проникновения патогенов [7].

У больных с ВЗП наблюдают повышенную плотность нейтрофильных гранулоцитов в зоне поражения, однако их функциональная активность относительно невысока. Для полноценной активации зрелых нейтрофилов требуется высокая концентрация ИЛ-1β, являющегося их праймирующим фактором. Способность нейтрофилов отвечать только на высокую концентрацию ИЛ-1β обусловлена низкой экспрессией на их поверхности функционально активных рецепторов к ИЛ-1β 1-го типа (IL-1RI), связывание с которыми вызывает быстрое включение МКК3/p38 MAPK каскада, высвобождение супероксидного аниона и экспрессию поверхностных молекул CD11b/CD18 и CD15 [8]. Однако избыточное количество провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ-1β в тканях пародонта вызывает гиперактивацию остеокластов, что в свою очередь приводит к дегенеративно-деструктивным поражениям кости альвеолярного отростка [5].

Существует ряд естественных механизмов контроля воспалительной реакции и предотвращения повреждения тканей, вызванного избыточным высвобождением цито-

токсичных продуктов в результате массовой дегрануляции фагоцитов. В частности, активированные нейтрофилы под действием провоспалительных стимулов начинают продуцировать цитокин ИЛ-1ra – специфичный антагонист ИЛ-1β, способный связывать его рецепторы и тем самым полностью предотвращать стимулирующее и праймирующее действие ИЛ-1β на нейтрофилы [6].

Цель исследования: изучить механизмы воздействия гелеподобной формы аскорбата ХТЗ на состояние местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовали жидкость десневых карманов, полученную от 10 здоровых доноров-добровольцев, 10 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКТ), и жидкость пародонтальных карманов у 30 пациентов с хроническим генерализованным пародонтизмом (ХГП) легкой и средней степени (по 15 больных соответственно). Клиническое состояние тканей пародонта оценивали с помощью индексов: гигиенического (ГИ), пародонтального (ПИ), папиллярно-маргинально-альвеолярного (ПМА). Состояние костной ткани межзубных перегородок изучали по данным внутривидеовой рентгенографии. Всем пациентам проводили комплексную терапию с применением гелеподобной формы аскорбата ХТЗ на область сосочков и краевой десны с захватом 1–2 см слизистой оболочки альвеолярного отростка у больных ХКТ и дополнительно инстилляцией в пародонтальные карманы у больных ХГП. Продолжительность ежедневных обработок 15 мин в течение 10 дней.

Образцы аскорбата ХТЗ предоставили специалисты Отдела высокомолекулярных соединений ОНИ НС и БС при ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского. Контроль за динамикой изменения концентрации цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНОα и ИЛ-1ra) в жидкости карманов осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Результаты учитывали на анализаторе Stat Fax 4200 (Awareness Technology, США). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения пациентов с ВЗП подтвердили эффективность применения гелеподобной формы аскорбата ХТЗ. При оценке состояния местного иммунитета выявили ряд закономерностей. Прежде всего следует отметить, что до начала и в первые дни лечения средняя концентрация провоспалительных цитокинов ФНОα, ИЛ-1β и ИЛ-8 в жидкости карманов у пациентов с воспалением тканей пародонта статистически достоверно превышала норму (см. таблицу). Однако к моменту клинического выздоровления уровень этих цитокинов в жидкости карманов изменился разнонаправлено. В частности, содержание ФНОα у всех групп больных оказалось существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Средняя концентрация ИЛ-1β во всех трех группах также достоверно снизилась, тем не менее она оставалась выше по сравнению с таковой в группе контроля. Концентрация ИЛ-8 в жидкости карманов у пациентов с хроническим гингивитом после терапии снизилась в 0,9 раза ($p < 0,05$), у пациентов с ХГП легкой степени возросла в 1,2 раза ($p < 0,05$) и практически не изменилась у пациентов с ХГП средней степени ($p > 0,05$) (см. таблицу). При этом отсутствовало статистически достоверное различие между установившимся содержанием ИЛ-8, в 1,8–2 раза оно превышало норму ($p < 0,05$). Важно отметить, что повышенная концентрация хемокина ИЛ-8 в жидкости карманов у пациентов всех трех групп сохранялась в процессе лечения на фоне чрезвычайно низкого уровня ФНОα и высокой концентрации ИЛ-1β. Этот факт свидетельствует о

Содержание цитокинов в жидкости карманов у больных с ВЗП до и после лечения с использованием гелеподобной формы аскорбата ХТЗ

Цитокин	ХГП				ХКГ		Норма
	легкая степень		средняя степень		до лечения	после лечения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
ФНО α , пг/мл	34,42 \pm 8,56*	1,75 \pm 0,49***	47,40 \pm 10,73*	1,61 \pm 0,90***	17,60 \pm 5,91	0,60 \pm 0,34***	9,74 \pm 3,14
ИЛ-1 β , пг/мл	1830,7 \pm 250,8*	1273,5 \pm 174,7***	2421,7 \pm 295,2*	1197,3 \pm 99,9***	1715,4 \pm 281,3*	711,5 \pm 81,9**	706,8 \pm 64,9
ИЛ-8, нг/мл	15,44 \pm 1,39*	18,04 \pm 0,77* **	21,19 \pm 0,35*	20,73 \pm 0,34*	19,67 \pm 0,42*	17,70 \pm 0,65* **	9,67 \pm 0,53
ИЛ-1 α , нг/мл	74,25 \pm 4,84*	107,04 \pm 5,30	61,75 \pm 6,40*	105,41 \pm 6,62**	44,58 \pm 6,75*	95,61 \pm 10,86**	95,31 \pm 6,68

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с нормой; ** – по сравнению с данными до лечения.

том, что мы наблюдали вторую (позднюю) фазу инициацию продукции ИЛ-8 в ответ на стимуляцию нейтрофилов высокой концентрацией не ФНО α , а ИЛ-1 β . Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-1 α в жидкости карманов у пациентов всех групп до начала лечения была в 1,3–2 раза ниже нормы ($p < 0,05$), в то время как по окончании курса комплексной терапии она повысилась до нормальных значений ($p > 0,05$) (см. таблицу).

Полученные результаты хорошо согласуются с наблюдаемой картиной изменений в состоянии тканей пародонта у больных в ходе лечения. На рис. 1 видно, что в разгар клинических проявлений концентрация ФНО α у пациентов с ХКГ и ХГП в 2–5 раз превышала норму ($p < 0,05$). Однако уже на 3-и сутки лечения уровень этого цитокина в жидкости карманов у больных всех трех групп резко снизился практически до нормальных значений ($p > 0,05$). Этот процесс сопровождался прекращением болевых ощущений и кровоточивости десен на 2-е сутки и исчезновением отека тканей на 3–4-е сутки лечения. Наблюдаемый нами выраженный противовоспалительный эффект аскорбата ХТЗ подтверждался положительной динамикой изменения индексных показателей (ПМА, ПИ).

На фоне терапии у больных ХГП средней степени в 1–5-е сутки отметили значительный рост уровня ИЛ-1 β (в 2,5 раза), а на 8–10-е сутки наступал глубокий спад – в 4 раза относительно максимального значения (рис. 2). Ана-

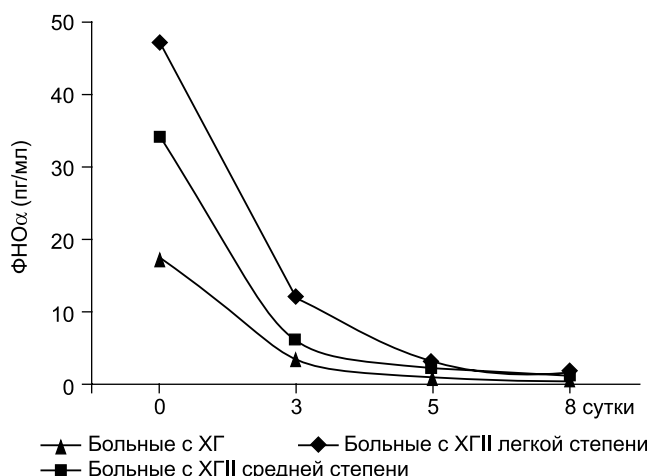


Рис. 1. Динамика изменения концентрации (в пг/мл) цитокина ФНО α в жидкости десневых карманов у больных с ХГ (-▲-) и ХГП легкой (-◆-) и средней (-●-) степени.

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс – сутки.

логичную динамику наблюдали и у больных ХКГ и ХГП легкой степени, правда, с единственной разницей: всплеск уровня ИЛ-1 β в начале лечения был несколько слабее, а падение концентрации этого цитокина происходило в среднем на 2–3 сут раньше.

Как известно, ИЛ-1 β является праймирующим фактором для нейтрофилов и повышает их жизнеспособность, замедляя апоптоз, а ФНО α в низкой концентрации также задерживает апоптоз нейтрофилов, а в высокой, наоборот, активирует его [9, 11]. Таким образом, установленные нами изменения уровня цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-8 в жидкости карманов на 3-и сутки лечения, по всей видимости, являются отражением процессов массового рекрутирования, активации, праймирования и торможения апоптоза нейтрофилов, осуществляющих основную защиту от пиогенных бактерий и способных существовать в анаэробных условиях пародонтального кармана. Важно отметить, что максимальный ингибирующий эффект ИЛ-1 α проявлялся уже после того, как нейтрофилы были простимулированы, и уровень ИЛ-1 β стал снижаться (см. таблицу). На 10-е сутки комплексной терапии концентрация ИЛ-1 α в жидкости десневых карманов у пациентов всех трех групп достоверно не отличалась от нормы.

Выявленные в настоящей работе закономерности позволяют предположить, что лечебный эффект аскорбата ХТЗ обусловлен не только пролонгированной санацией зубо-

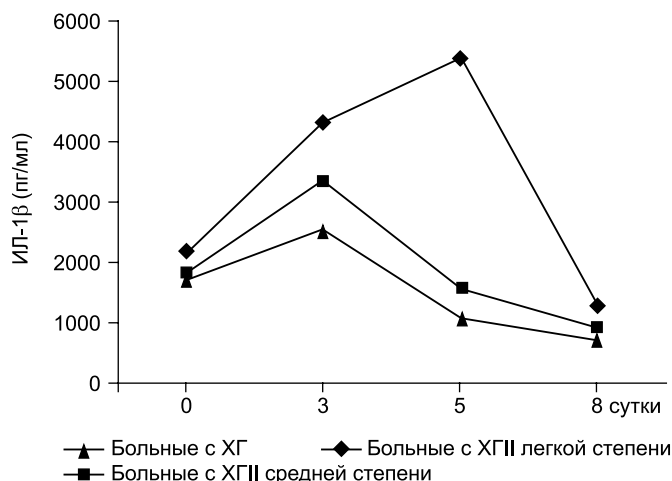


Рис. 2. Динамика изменения концентрации (в пг/мл) цитокина ИЛ-1 β в жидкости десневых карманов у больных с ХГ (-▲-) и ХГП легкой (-◆-) и средней (-●-) степени. Рубцы, рубцовая деформация кожно-хрящевого отдела носа, верхней губы после хейлопластики.

десневых карманов благодаря антибактериальной активности ХТЗ, но и его иммуотропным действием на эффекторы врожденного иммунитета. Механизм воздействия этого поликатионного гетерополисахарида на живые клетки, по всей видимости, тот же, что и у поликатионных антимикробных белков (прежде всего дефензинов).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Большаков И. Н., Солнцев А. С., Майгуров А. А.* и др. Способ лечения хронического пародонтита. Патент РФ № 2301064. 2005.
2. *Жоголев К. Д., Никитин В. Ю., Цыган В. Н., Егоров В. Н.* Хитозан в медицине и рациональном питании. СПб.; 2000.
3. *Солнцев А. С., Большаков И. Н., Старостенко Т. Д.* и др. Способ лечения хронического катарального гингивита. Патент РФ № 2240770. 2004.
4. *Царев В. Н., Ушаков Р. В., Давыдова М. Н.* Микробная флора полости рта при развитии патологических процессов. В кн.: Микробиология, вирусология, иммунология. М.; 2009: 483–502.
5. *Davarian H., Båge T., Lindberg J.* et al. Signaling pathways involved in the regulation of TNF α -induced toll-like receptor 2 expression in human gingival fibroblasts. *Cytokine*. 2012; 3: 406–16.
6. *Ishihara Y., Nishihara T., Kuroyanagi T.* et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J. Periodont. Res.* 1997; 6: 524–9.
7. *Roberts F. A., Darveau R. P.* Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontology*. 2000. 2002; 30: 40–50.
8. *Suzuki K., Hino M., Kutsuna H.* et al. Selective activation of p38 mitogen-activated protein kinase cascade in human neutrophils stimulated by IL-1 β . *J. Immunol.* 2001; 10: 5940–7.
9. *van den Berg J. M., Weyer S., Weening J. J.* et al. Divergent effects of tumor necrosis factor alpha on apoptosis of human neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 3: 467–73.
10. *Wang X., Jia H. C., Feng Y. M., Hong L. H.* Chitosan-ascorbate for periodontal tissue healing and regeneration in rat periodontitis model. *J. Clin. Rehabil. Tissue Eng. Res.* 2010; 12: 2268–72.
11. *Watson R. W., Rotstein O. D., Parodo J.* et al. The IL-1 beta-converting enzyme (caspase-1) inhibits apoptosis of inflammatory neutrophils through activation of IL-1 beta. *J. Immunol.* 1998; 2: 957–62.

Поступила 01.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.311.2-002.2-092:612.135-018.74]-07

Ю. В. Кухаренко, Е. С. Попова

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Кафедра стоматологии детского возраста, Читинская государственная медицинская академия, 672000, г. Чита

Целью исследования является разработка адекватных схем выявления и оценки эндотелиальной дисфункции сосудов пародонта с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования 1% раствора перлинганита для выявления и диагностики эндотелиальной дисфункции в сосудах пародонта у больных с хроническим гингивитом, при этом использование раствора папаверина не дает возможности диагностировать эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, пародонт, лазерная доплеровская флоуметрия

Y. V. Kukharensko, E. S. Popova

THE POSSIBILITY OF THE USE OF PHARMACOLOGICAL TESTS FOR REVEALING AND ESTIMATION OF ENDOTHELIAL DISFUNCTIONS OF PARODONTIUM TISSUES MICROVASCULATURE VESSELS

Infant stomatology chair, Chita State Medical Academy, 672000, Chita

The aim of the investigation was to develop adequate schemes of revealing and estimation of endothelial disfunction of parodont vessels with the use of Doppler laser flowmetry. The data obtained show the necessity of using of 1% solution of perlinganite for revealing and diagnostics of endothelial disfunction in parodont vessels of the patients with chronicle gingivitis, when the use of solution of papaverine does not give the possibility to diagnose the endothelial disfunction.

Key words: endothelial disfunction, parodont, Doppler laser flowmetry

Введение

Система микроциркуляции выполняет важную роль в процессах гемодинамики, а расстройства капиллярного звена кровотока занимают ключевое место в генезе различных заболеваний.

На сегодняшний момент в современной медицине установлена важная роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых нарушений и патогенезе различных заболеваний. Известно, что эндотелий выполняет ключевую функцию в

регуляции тонуса, роста сосудов, в процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности.

Решающую роль при этом играет образующаяся в эндотелии окись азота (NO). Окись азота выполняет важную функцию в регуляции кровотока, а именно расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью. При изменении в эндотелии равновесие смещается в сторону вазоконстрикции. Дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией характеризует состояние, называемое эндотелиальной дисфункцией.

На практике это означает, что введение ацетилхолина (АХ) при здоровом эндотелии и его нормальной функции вызывает расширение артерий. А с развитием атеросклероза

Кухаренко Юлия Викторовна (Kukharensko Yulia Viktorovna) yuliyakucharenko77@mail.ru; **Попова Елена Святославовна** (Popova Elena Svyatoslavovna)