

Л.К. ПЕШЕХОНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, П.А. КРАСЮКОВ^{1,2}, к.м.н., Д.В. ПЕШЕХОНОВ^{1,2}, д.м.н.¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко² Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж

ОЦЕНКА РОЛИ АЛФЛУТОПА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА:

ПОКАЗАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Основными клиническими проявлениями остеоартроза (ОА) являются болевой суставный синдром различной интенсивности, сопровождающийся ограничением функциональных возможностей и нарушением качества жизни. Патогенетические звенья деградации обусловлены нарушениями структуры гиалинового хряща. Дефекты коллагена практически не восстанавливаются, что усугубляет нарушение функции суставов. Алфлутоп является хондропротектором, включающим хондроитина сульфат. В литературе показан его симптом- и структурно-модифицирующий эффект. В проведенном нами исследовании у 60 больных изучалась динамика болевого суставного синдрома, функциональные особенности и качество жизни пациентов при проведении комплексной терапии алфлутопом.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, патогенез деградации хряща, хондроитина сульфат, Алфлутоп.

L.K. PESHEKHONOVA^{1,2}, MD, Prof., P.A. KRASYUKOV^{1,2}, PhD in medicine, D.V. PESHEKHONOV^{1,2}, MD¹ Burdenko Voronezh State Medical University² Road clinical hospital at Voronezh 1 station of RZD OJSC, Voronezh

EVALUATION OF THE ROLE OF ALFLUTOP IN THE OSTEOARTHRITIS TREATMENT: INDICATIONS, CLINICAL EFFICACY, TOLERABILITY AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE

The main clinical manifestations of osteoarthritis (OA) are a painful articular syndrome of varying intensity accompanied by loss of functionality and impaired quality of life. The pathogenetic links of the degradation are related to violations of the hyaline cartilage structure. Collagen defects are practically not restored, worsening the dysfunction of joints. Alflutop is the cartilage protector, including chondroitin sulfate. In the literature its symptom- and the structure-modifying effect is shown. In the study we conducted in 60 patients the dynamics of painful articular syndrome, functional features and the quality of life of patients in case of complex treatment with alflutop were studied.

Key words: knee osteoarthritis, cartilage degradation pathogenesis, chondroitin sulfate, Alflutop.

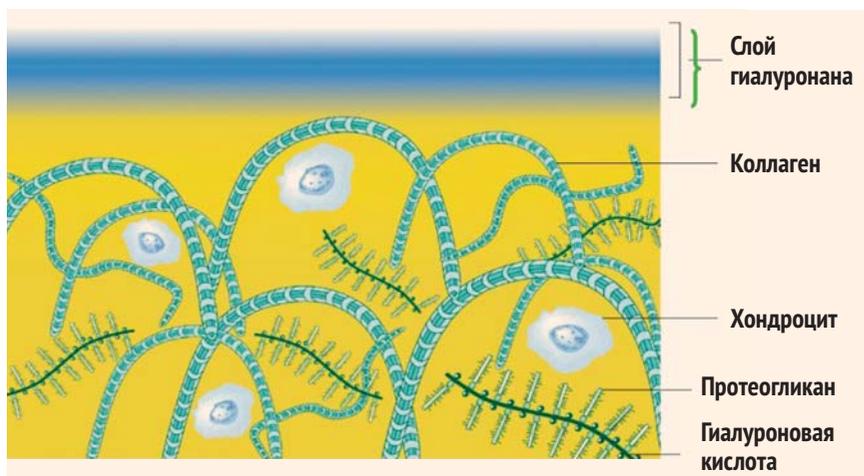
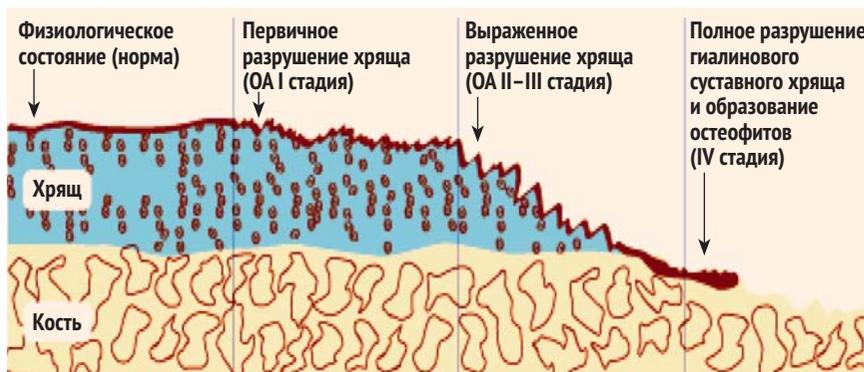
В настоящее время терапия остеоартроза (ОА) является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии в связи со значительной распространенностью этого заболевания, особенно у лиц старших возрастных групп, где частота клинических проявлений превышает 50%. Наиболее значимым является гонартроз, встречаемость которого в большинстве стран в два раза выше, чем коксартроза. С позиции современной медицины природа ОА не связывается только с возрастными особенностями, как бы с «изнашиванием» суставов. В то же время в качестве факторов риска большинство авторов в доступной нам научной литературе отмечают профессиональную деятельность человека, перегрузку суставов, спортивные травмы и нарушения обмена веществ. Неслучайно, согласно определению, ОА называется гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которой лежит поражение сустава как единого органа: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. В то же время ведущие звенья патогенеза сенильного и метаболического ОА существенно различаются, при этом преобладают не дегенеративно-дистрофиче-

ские изменения, как считалось не более 10 лет назад, а локальные воспалительные процессы, связанные с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Рассматривая наиболее характерные морфологические особенности тканей сустава, следует подчеркнуть, что хрящевая ткань представляет собой разновидность соединительной, в которой органические вещества составляют 10–15%, минеральные 4–7%, а вода 70–80%.

В качестве факторов риска большинство авторов в доступной нам научной литературе отмечают профессиональную деятельность человека, перегрузку суставов, спортивные травмы и нарушения обмена веществ

Трудно переоценить роль хрящевой ткани в выполнении опорной функции во взрослом организме, так как она определяет прочность, упругость и эластичность скелета. Наиболее распространенным является гиалиновый хрящ, но также существуют эластические и волокнистые, которые различаются составом компонентов и характером организации волокон. Значительную роль в обеспе-

Рисунок 1. Морфологическое строение гиалинового хряща**Рисунок 2. Динамика деградации гиалинового хряща и субхондральной кости при остеоартрозе**

чении функциональных свойств хряща выполняет внеклеточный хрящевой матрикс, включающий основное вещество, являясь единой структурно-функциональной системой (рис. 1).

Как и в других видах соединительной ткани, основное вещество внеклеточного матрикса состоит из полисахаридов и белков, образующих комплексные соединения. В нем содержатся гликозаминогликаны (ГАГ) в виде соединений с белками – протеогликаны и углеводсодержащие белки – гликопротеиды. ГАГ представляют собой линейные полимеры, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц. Из них в хрящевой ткани содержится хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, кератан-сульфат и гиалуроновая кислота.

Оценивая функцию суставного хряща, следует подчеркнуть, что он представляет собой коллоидную структуру, обеспечивающую эластичность, упругость, прочность и стабильность при механических нагрузках в суставах. При физическом воздействии на хрящ происходит сжатие, растяжение и сдвиг, в то же время при прекращении давления хрящ, всасывая воду, восстанавливает исходную форму. Высокие динамические нагрузки вызывают резкое снижение концентрации протеогликанов в поверхностной зоне хряща, его обратимое размягчение,

ремоделирование субхондральной кости. Таким образом, оптимальное физиологическое состояние хрящевой ткани достигается равновесием компонентов регулирующих систем, способствующих формированию и стабилизации матрикса.

В настоящее время доказано, что анаэробный характер метаболизма хрящевой ткани обуславливает низкую интенсивность обменных процессов в зрелой ткани, поэтому репаративные возможности хрящевой ткани ограничены. Следовательно, дефекты суставного хряща практически не восстанавливаются, а лишь замещаются волокнистым хрящом, имеющим низкую плотность. Изменение коллагена, основного вещества, уменьшение количества эластических волокон в связках и сухожилиях, атрофия мышц, разрастание в них соединительной ткани усугубляет нарушение функции суставов (рис. 2).

Хондропротектором, основными компонентами которого являются мукополисахариды, включающие хондроитин 4, 6-сульфат, кератан-сульфат и дерматансульфат, является Алфлутоп. С позиций доказательной медицины хондроитин сульфат является эффективным хондропротективным препаратом (уровень доказательности 1А согласно 13 РКИ), так

как его формула – высокомолекулярный полисахарид (ММ 10000–40000 Д) (рис. 3).

Значительную роль в обеспечении функциональных свойств хряща выполняет внеклеточный хрящевой матрикс, включающий основное вещество, являясь единой структурно-функциональной системой

Фармакологическое действие Алфлутопа определяется не только как хондропротективное, но и как противовоспалительное, анальгезирующее, стимулирующее регенерацию хрящевой ткани. Особенностью фармакодинамики является способность Алфлутопа предотвращать разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулировать процессы восстановления в интерстициальной ткани и суставном хряще, что объясняет его обезболивающее действие. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Следует подчеркнуть, что, помимо хондроитин сульфата, в его состав входят глюкуроновая кислота, являющаяся предше-

Рисунок 3. Значение хондроитина сульфата согласно OARSI

	По состоянию на 31 января 2006 г. ES (95% ДИ), LoE	По состоянию на 31 января 2009 г. ES (95% ДИ), LoE
КАТЕГОРИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IA		
Опиоидные анальгетики	N/A	0,78 (0,59; 0,98)
Хондроитин сульфат	0,52 (0,37; 0,67)	0,75 (0,50; 1,01)
Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты	0,32 (0,17; 0,47)	0,60 (0,37; 0,83)
Внутрисуставное введение кортикостероидов	0,72 (0,42; 1,02)	0,58 (0,34; 0,75)
Глюкозамина сульфат	0,61 (0,28; 0,95)	0,58 (0,30; 0,87)
Местные НПВП	0,41 (0,22; 0,59)	0,44 (0,27; 0,62)
Соединения сои и авокадо	N/A	0,38 (0,01; 0,76)
НПВП	0,32 (0,24; 0,39)	0,29 (0,22; 0,35)
КАТЕГОРИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IB		
Диациреин	0,22; 0,01; 0,42	0,24 (0,08; 0,39)
Глюкозамина гидрохлорид	N/A	-0,02 (-0,15; 0,11)

стенником гиалуроновой кислоты, аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди, марганца, никеля и цинка.

Определяя показания к назначению Алфлутопа, следует отметить, что его применяют у взрослых при следующих состояниях и заболеваниях: первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондроз и спондилез.

Оптимальное физиологическое состояние хрящевой ткани достигается равновесием компонентов регулирующих систем, способствующих формированию и стабилизации матрикса

По обобщенным данным, Алфлутоп к настоящему времени применялся более чем у 50 000 пациентов [15], обнаружив при этом отчетливый терапевтический эффект и отсутствие серьезных побочных явлений. В частности, сообщалось, что препарат эффективен не только при артрозе периферических суставов, но и при спондилезе. У отдельных больных остеоартрозом при внутрисуставном введении отмечалось временное усиление болей в суставах, проходившее через несколько часов и не препятствовавшее последующим введениям препарата. В доступной нам литературе по результатам клинических исследований в реальной клинической практике за 20 лет применения Алфлутопа с 1995 по 2014 г. препарат признан эффективным и хорошо переносимым, способным не только уменьшать боль и клини-

ческие проявления синовита у большинства больных остеоартрозом, но и оказывать положительное влияние на структуру хряща. Особый интерес представляет многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов, выполненное под руководством профессора Алексеевой Л.И., в котором был показан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов, его способность замедлять рентгенологическое прогрессирование, сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов в результате уменьшения деградации матрикса суставного хряща.

В настоящее время доказано, что анаэробный характер метаболизма хрящевой ткани обуславливает низкую интенсивность обменных процессов в зрелой ткани, поэтому репаративные возможности хрящевой ткани ограничены

Авторы данной статьи активно работали с Алфлутопом с 1995 г., применяя его внутрисуставно при поражении крупных суставов 1–2 мл в каждый сустав 2 раза в неделю, 5 инъекций на курс. В последние годы наметилась тенденция к внутримышечному введению препарата. Наша клиника наиболее привержена к комбинированному назначению внутрисуставного и внутримышечного метода введения, при этом курс внутримышечных инъекций следует за внутрисуставным и составляет 20 инъекций, по 1 инъекции в день, внутримышечно глубоко в течение 20 дней.

Обобщая опыт подобного курсового введения, мы провели двухлетнее наблюдение с ежегодным двукратным повторением курса с последующей оценкой динамики клинических проявлений ОА, в том числе болевого суставного синдрома по ВАШ, мониторингом болей по шкале Лекена, продолжительности утренней скованности, дискомфорта после ночного отдыха, болей при ходьбе, в положении сидя, стоя с интегральной балльной оценкой шкал Лекена, динамикой функционального индекса WOMAC, ультразвукографических характеристик синовита и динамикой шкал опросника HAQ.

В группу наблюдения (n = 60) были включены больные с диагностированным остеоартрозом коленных суставов в возрасте до 65 лет, в среднем $58,1 \pm 3,5$, длительностью заболевания $8,6 \pm 2,7$ лет. При этом количество женщин составило 37, мужчин – 23 пациента. Рентгенологическая стадия поражения коленных суставов по Келлгрону – Лоуренсу была 2 и 3. Синовит был выявлен у 29 женщин (78,4%) и у 17 мужчин (73,9%).

Наиболее характерными жалобами, выявленными нами при осмотре, были постоянные или периодические боли ноющего характера, нередко «механические» в области коленных суставов, крепитация при активных движениях в суставах, утренняя скованность продолжительностью менее 10 минут, хромота при ходьбе, тугопод-

вижность, припухлость и деформация суставов. При первичном обследовании больных с гонартрозом было выявлено уменьшение амплитуды движений на фоне гипотрофии мышц голени в области пораженного коленного сустава. У 1 больного определялась контрактура в медиальной зоне голени. Разгибание в коленном суставе составляло в среднем $150,8 \pm 19,3^\circ$ (при норме $180-190^\circ$), при этом амплитуда движений – $84,1 \pm 12,7^\circ$ (при норме $120-140^\circ$). У пациентов клинически (синдром флюктуации) и ультрасонографически выявлялся синовит в указанных выше процентах.

При анализе параметров болевого суставного синдрома до и после лечения была отмечена статистически достоверная динамика в виде уменьшения выраженности болей при различных степенях функциональной нагрузки суставов, а также при движении (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики болей по ВАШ (мм) у наблюдаемых пациентов

Оценка болевого синдрома по ВАШ	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Боли ночью в кровати	$28,51 \pm 2,93$	$14,1 \pm 3,15^*$
Боли сидя или лежа	$36,5 \pm 1,93$	$25,19 \pm 2,03^*$
Боли в вертикальном положении	$42,25 \pm 3,15$	$25,5 \pm 2,83^*$
Боли при движении	$54,21 \pm 1,75$	$29,51 \pm 3,15^*$
Болезненность при пальпации	$63,81 \pm 5,31$	$26,1 \pm 5,17^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.

Оценивая динамику болевого суставного синдрома по шкале Лекена в баллах, следует отметить, что на протяжении 2 лет интермиттирующей терапии Алфлутопом достоверно улучшились параметры суставного синдрома при различных степенях функциональной нагрузки (табл. 2).

Таблица 2. Оценка боли (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена (баллы)

Шкала Лекена	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	$2,6 \pm 0,15$	$1,53 \pm 0,21^*$
Боли или дискомфорт после ночного отдыха	$3,01 \pm 0,19$	$1,59 \pm 0,12^*$
Боль при ходьбе	$2,95 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,17^*$
Боль или дискомфорт в положении сидя в течение двух часов	$2,56 \pm 0,18$	$1,38 \pm 0,11^*$
Продолжительность стояния в течение 30 мин усиливает боль	$2,85 \pm 0,19$	$1,39 \pm 0,09^*$
Интегральная балльная шкала Лекена	$13,97 \pm 2,56$	$7,52 \pm 1,15^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.

Таблица 3. Динамика функционального индекса WOMAC на фоне терапии Алфлутопом у наблюдаемых больных

Показатели	До лечения	После лечения
Артралгия, мм	$245,91 \pm 38,02$	$115,16 \pm 34,93^*$
Скованность, мм	$54,21 \pm 11,8$	$39,2 \pm 9,73^*$
ФН – функциональная недостаточность, мм	$895,47 \pm 62,5$	$623,53 \pm 51,52^*$
Суммарный индекс WOMAC	$1195,59 \pm 140,23$	$777,89 \pm 119,71^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.

По результатам проведенной у наблюдаемых больных терапии нами была выявлена положительная динамика клинических проявлений остеоартроза в отношении болей механического характера, степени припухлости суставов и болезненности при пальпации. После проведенной терапии разгибание в коленном суставе увеличилось на $24,8 \pm 1,12^\circ$ ($p = 0,022$), а амплитуда движений возросла в среднем на $32,8 \pm 1,6^\circ$ ($p = 0,016$), что свидетельствует о статистически значимых изменениях функционального состояния суставов.

Детальную оценку функционального состояния суставов позволил дать анализ индекса WOMAC (табл. 3).

Анализируя полученные значения функционального индекса WOMAC, можно сделать вывод об эффективности терапии Алфлутопом с достоверным симптом-модифицирующим действием: статистически значимо уменьшились выраженность болей, скованность; функция суставов не только сохранилась, но и улучшилась. Соответственно, Алфлутоп как хондропротектор при интермиттирующем приеме комбинированного лечения внутрисуставными инъекциями с продолжением внутримышечного курса оказывает достоверный эффект в отношении симптоматики гонартроза.

Фармакологическое действие Алфлутопа определяется не только как хондропротективное, но и как противовоспалительное, анальгезирующее, стимулирующее регенерацию хрящевой ткани

Помимо указанных параметров, нами была выявлена значимая положительная динамика, отразившаяся не только в уменьшении клинических проявлений синовита (флюктуации), но и в уменьшении отека мягких тканей по данным УЗИ, выпота в суставную полость, толщины синовиальной оболочки в миллиметрах.

По данным вопросника HAQ, у пациентов отмечалась положительная динамика общего состояния здоровья: его физического, психологического и социального компонентов, о чем свидетельствует облегчение выполнения таких повседневных действий, как одевание, уход за собой, вставание, личная гигиена, ходьба, сила кистей и прочие виды деятельности.

Таблица 4. Динамика шкал опросника HAQ по результатам терапии Алфлутопом

Шкалы	1	2	3	4	5	6	7	8	Общий балл
До лечения	2,13 ± 0,76	2,27 ± 0,84	1,91 ± 0,65	1,87 ± 0,52	2,19 ± 0,86	1,44 ± 0,87	2,17 ± 0,83	1,63 ± 0,91	15,61 ± 2,49
После лечения	1,32 ± 0,85 *	1,27 ± 0,64 *	1,87 ± 0,67	1,71 ± 0,57	1,13 ± 0,43*	1,02 ± 0,74 *	1,31 ± 0,7 *	1,56 ± 0,54	11,19 ± 2,1 *

Примечание: шкала 1 – одевание и уход за собой, 2 – вставание, 3 – прием пищи, 4 – прогулки, 5 – гигиена, 6 – достижимый радиус действия, 7 – сила кистей, 8 – прочие виды деятельности (*р < 0,05 – достоверность отличий от исходных значений).

Таким образом, согласно данным, представленных в таблице 4, по результатам 2-летнего наблюдения за пациентами, которым проводилась терапия Алфлутопом, удалось добиться статистически значимого улучшения функционального состояния суставов, что подчеркивает высокую эффективность терапии Алфлутопом.

В заключение приводим данные о развитии нежелательных побочных явлений (табл. 5).

Согласно представленным в таблице 5 данным, нежелательные гастроинтестинальные реакции отмечались у 6 (10%) человек, продолжались не более суток. У 2 человек с гастралгией проводилась медикаментозная коррекция спазмолитическими средствами (Но-шпа), у 1 больного с жидким стулом назначался имодиум по 1 таблетке сублингвально каждые 2 ч до исчезновения симптомов.

Следовательно, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что препарат Алфлутоп

Таблица 5. Оценка нежелательных реакций при проведении терапии

Нежелательные реакции	Количество больных (n)	% больных
Гастралгия	2	3,33
Тошнота	2	3,33
Жидкий стул	1	1,67
Метеоризм	1	1,67

является эффективным средством лечения больных с гонартрозом, так как достоверно влияет на выраженность клинической симптоматики, уменьшая болевой суставной синдром, расширяя функциональные возможности пациентов и улучшая качество жизни.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология*, 1995, 3.: 20-22.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*, 2001, 2: 51-53.
- Ходырев В.Н., Знаишева Н.И., Лобанова Г.М., Ридняк Л.М. Оценка клинической эффективности Алфлутопа при остеоартрозе (двухлетнее исследование). *Научно-практическая ревматология*, 2003, 1: 43-46.
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шевченко О.В. Инъекционная терапия остеоартроза. *Качество жизни. Медицина. Болезни костно-мышечной системы*, 2003, 3: 69-72.
- Коршунов Н.И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом. *Фарматека*, 2008, 12(66): 71-74.
- Миронова З.С., Орleckий А.К., Нацвилишвили З.Г., Макнасси С.Т. Отчет о клиническом применении препарата «Алфлутоп» для лечения остеоартроза в травматолого-ортопедической практике. ЦИТО им. Пирогова. 2000.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Мач Э.С. Отчет о применении хондропротективного препарата Алфлутоп в терапии остеоартроза. ГУ институт ревматологии РАМН, 2003 г. Сб. материалов по препарату Алфлутоп за 2001-2003.1. Ромфарм компани. 119 с.
- Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения. *Фарматека*, 2006, 19: 35-40.
- Рачин А.П. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза. *Фарматека*, 2007, 19: 81-86.
- Лиля А.М. Локальная терапия заболеваний суставов. *РМЖ*, 2005, 13(8): 535-539.
- Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium medicum*, 2006, 8(2): 59-61.
- Светлова М.С. Применение препаратов Алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом. Автореферат дисс. к.м.н., Ярославль, 2003, 25 с.
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптома структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2: оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(2): 174-177.
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование симптома и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1: оценка симптома-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*, 2013, 5: 532-538.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. Сб. статей «Доказательная медицина. Научное доосье: Результаты клинических исследований в реальной клинической практике за 20 лет применения Алфлутопа 1995–2014 гг.». 2015.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

* Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Л.И. Алексеева, Е.П. Шаралова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Н.А. Шостак и соавт. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-177.
DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

Реклама



БИОТЕННОС 115432, Москва, Пр-т Андропова, 18, корп. 6
8-800-333-24-71 www.alflutop.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ