

Статті

УДК 616.831.321:616.831.31

Р.Ф.Макулькін, С.А.Новицький, Т.В.Корнієнко

Роль ентопедункулярного ядра та ретикулярної частини чорної субстанції в реалізації антиепілептичних впливів хвостатого ядра на неокортекс

В експериментах на крысах было показано, что ингибирующие корковую эпилептическую активность влияния электростимуляций хвостатого ядра устраняются в условиях разрушения энтопедункулярного ядра (ЭПЯ) и уменьшаются в условиях деструкции ретикулярной части черной субстанции (ЧС). Отмечено, что разрушение и ЭПЯ, и ЧС оказывает антиэпилептический эффект на динамику комплексов эпилептической активности в коре головного мозга.

Обсуждены возможные механизмы реализации ингибирующих влияний хвостатого ядра на эпилептическую активность.

Вступ

Раніше, нами було показано, що електрична чи фармакологічна активація хвостатого ядра (ХЯ) викликає виражене пригнічування окремих епілептичних фокусів, а також їх комплексів у неокортексі [3]. Крім того, при пошкодженні блідої кулі, на якій проектується нейроникаудатус, інгібуючі коркову епілептичну активність впливи ХЯ різко зменшуються [4]. Ці дані, а також ті, що свідчать про відсутність чи нечисленність прямих каудато-кортикальних волокон [5, 6, 10], створюють умови для вивчення ролі інших еферентних «мішеней» хвостатого ядра — ентопедункулярного ядра (ЕПЯ) та ретикулярної частини чорної субстанції (ЧС) [7, 14, 16, 21] в реалізації антиепілептичних впливів ХЯ на кору головного мозку.

Методика

Дослідження проводили за умов гострого експерименту на 45 щурах лінії Вістар масою 200—270 г. Усі підготовчі етапи експерименту, а також створення епілептичних комплексів у сенсомоторній корі — лобних (АР=+2,0; L=2,0) та тім'яних (АР=-2,0; L=5,0) відділах кори головного мозку, пошкодження та електростимуляцію підкоркових структур, відведення та запис коркових потенціалів здійснювали за методикою, описаною нами раніше [4]. Імплантування електродів у ХЯ, ретикулярну частину ЧС, ЕПЯ проводили відповідно до координат стереотаксичного атласу [19], зокрема, за такими координатами: для ХЯ — АР=1,0; L=2,5; Н=3,5; для ретикулярної частини ЧС — АР=-4,8; L=2,5; Н=8,0; для ЕПЯ — АР=-2,8; L=2,9; Н=7,7.

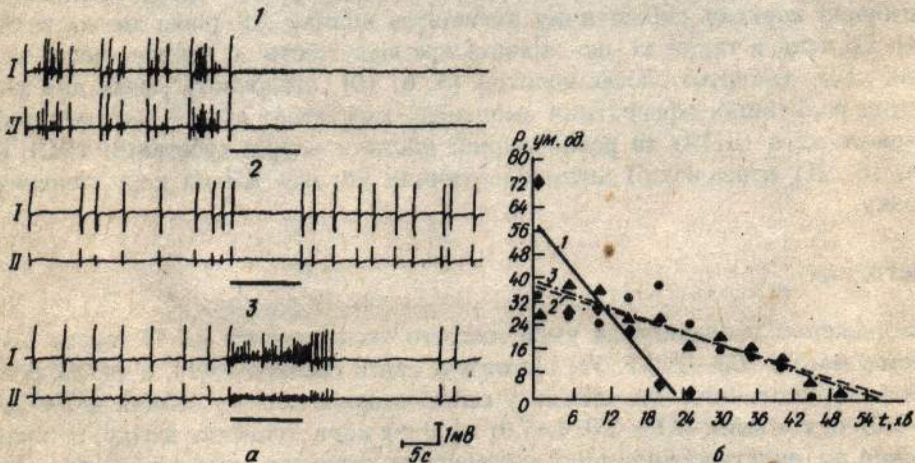
© Р.Ф.МАКУЛЬКІН, С.А.НОВИЦЬКИЙ, Т.В.КОРНІЄНКО, 1994

Локалізацію електролітичного пошкодження, а також місцезнаходження стимулюючих електродів верифікували гістологічно. Евтоназію здійснювали внутрішньочеревинним введенням нембуталу (150 мг/кг).

Для оцінки судорожної активності у комплексах фокусів епілептичної активності (ЕпА) вивчали частоту генерування пікових потенціалів, їх амплітуду та потужність коркових комплексів. Створення математичних моделей патологічних процесів, які вивчалися [3], здійснювали за допомогою регресійного аналізу. Інтенсивність регресу потужності епілептичних комплексів (її зміни протягом 1 год) визначали за тангенсом кута між лінійною функцією та віссю абсцис. Результати опрацьовувалися статистично із застосуванням критерію *t* Стюдента [8]. Розрахунки провадили на ПЕВМ IBM PC/AT.

Результати та їх обговорення

У першій серії експерименту (7 дослідів) вивчали вплив пошкодження ретикулярної частини ЧС на інгібуючі коркову ЕпА ефекти електростимуляції ХЯ. За умов деструкції ретикулярної частини ЧС формування окремих фокусів та їх комплексів у корі головного мозку утруднювалося: латентний період виникнення окремих фокусів, сформованих аплікаціями 1 %-вого розчину стріхніну, збільшувався ($P < 0,02$) до $16,50 \text{ хв} \pm 5,38 \text{ хв}$, тобто в 8,2 рази порівняно з контролем: $2,00 \text{ хв} \pm 0,31 \text{ хв}$, тривалість формування комплексів фокусів ЕпА подовжувалася до $11,33 \text{ хв} \pm 4,52 \text{ хв}$ ($P < 0,1$), тоді як у контрольних дослідях значення цього показника складало $3,25 \text{ хв} \pm 0,66 \text{ хв}$. Інгібуючі ЕпА ефекти електростимуляції ХЯ при пошкодженні ретикулярної частини ЧС послаблювалися — тривалість післястимуляційного пригнічування зменшувалася до $7,21 \text{ с} \pm 0,81 \text{ с}$ (мал. 1, а, 2), що у 7,9 рази менше, ніж у контрольних дослідях: $57,30 \text{ с} \pm 8,28 \text{ с}$ (див. мал. 1, а, 1). Динаміка потужності епілептичних комплексів за умов деструкції ретикулярної частини ЧС описувалася рівнянням лінійної регресії (див. мал. 1, б, 2). Потужність комплексів відразу після їх формування

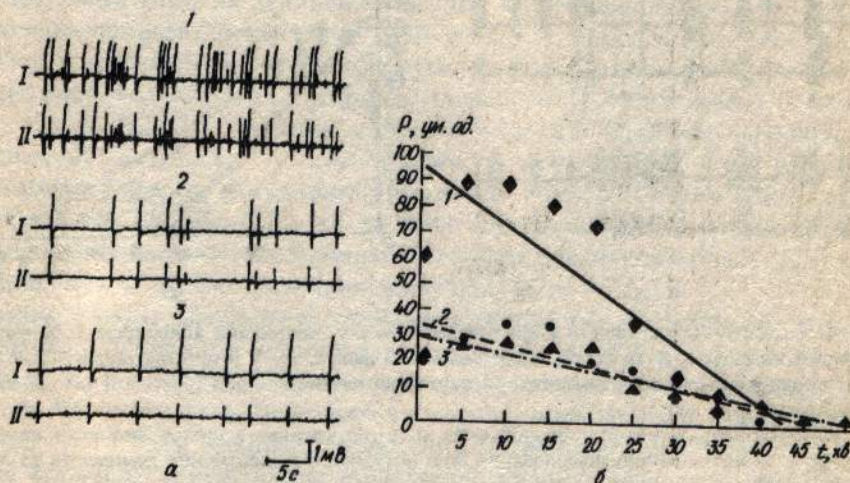


Мал. 1. Вплив періодичної електростимуляції хвостатого ядра на епілептичну активність кори головного мозку, викликану аплікацією 1 %-вого (детермінантний фокус, I) та 0,1 %-вого (залежний фокус, II) розчинів стріхніну, у інтактних щурів (I) та у щурів після пошкодження ретикулярної частини чорної субстанції (2) або ентопедункулярного ядра (3):

а — електроенцефалограми, горизонтальна лінія під кожною з них — позначка нанесення стимулу; б — математичне моделювання змін потужності епілептичних комплексів за 30 с (*P*, ум. од.) за певний час спостереження (*t*, хв).

(37,05 ум. од. $\pm$ 2,62 ум. од.) була достовірно меншою ($P < 0,001$), ніж у контрольних спостереженнях: 58,11 ум. од. $\pm$ 8,52 ум. од. Інтенсивність регресу потужності епілептичних комплексів ($-0,67 \pm 8,86$) зменшувалась у 3,8 рази ($P < 0,001$) порівняно з контролем ($-2,54 \pm 0,56$). Тривалість існування комплексів (55, 20 хв $\pm$ 8,27 хв) була більшою ($P < 0,001$), ніж у контрольних дослідах: 22,88 хв $\pm$ 3,04 хв (див. мал. 1, б, 1; 2).

В інших серіях експерименту (7 дослідів) досліджували еволюцію комплексів фокусів ЕпА в корі головного мозку за умов пошкодження ретикулярної частини ЧС. Відразу після формування комплексів спостерігалось зменшення ($P < 0,01$) частоти генерування епілептичних розрядів у фокусах комплексів до $9,00 \text{ хв}^{-1} \pm 1,44 \text{ хв}^{-1}$, що у 2,6 рази менше, ніж у контрольних спостереженнях: $23,5 \text{ хв}^{-1} \pm 3,66 \text{ хв}^{-1}$ (мал. 2 а, 1; 2). При цьому потужність комплексів зменшувалась ($P < 0,001$) до $34,42 \text{ ум. од.} \pm 5,03 \text{ ум. од.}$ порівняно з контролем: $95,10 \text{ ум. од.} \pm 11,87 \text{ ум. од.}$. Динаміка потужності комплексів за умов пошкодження ретикулярної частини ЧС достовірно описувалась рівнянням лінійної регресії (див. мал. 2, б, 2). Інтенсивність регресу потужності комплексів ($-0,77 \pm 0,21$) зменшувалась у 2,9 рази ($P < 0,02$) порівняно з контролем: $-2,23 \pm 0,50$. Тривалість існування епілептичних комплексів за умов пошкодження ретикулярної частини ЧС (44,93 хв $\pm$ 14,03 хв) достовірно не відрізнялася ($P > 0,1$) від такої у контрольних дослідах: 42,68 хв $\pm$ 10,94 хв (див. мал. 2, б, 1; 2).

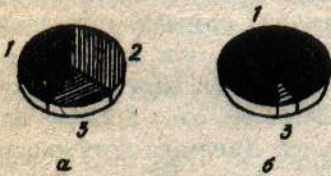


Мал. 2. Епілептична активність кори головного мозку, викликана аплікацією 1 %-ого (детермінантний фокус, 1) та 0,1 %-ого (залежний фокус, II) розчинів стріхніну, у інтактних щурів (1) та у щурів після пошкодження ретикулярної частини чорної субстанції (2) або, ентопедункулярного ядра (3):

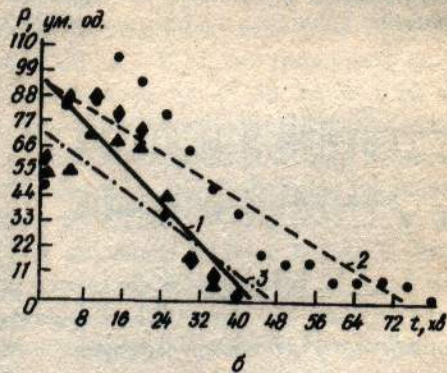
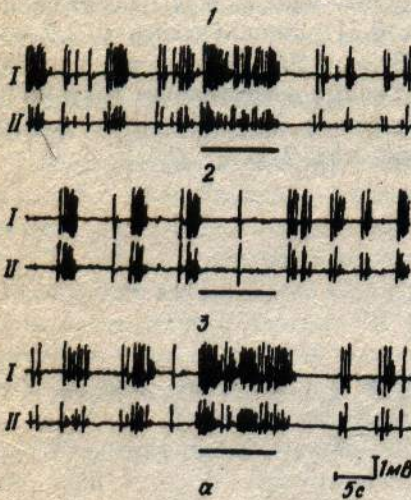
а — електроенцефалограми; б — математичне моделювання змін потужності епілептичних комплексів за 30 с.

У наступній серії експериментів (7 дослідів) досліджували вплив електростимуляції ретикулярної частини ЧС на активність фокусів епілептичного комплексу. Було відзначено, що електростимуляція ретикулярної частини ЧС чинила суперечливий ефект на ЕпА в корі головного мозку (мал. 3, а, 1). У 42,9 % випадків стимуляції спостерігали збільшення частоти генерації пікових потенціалів до самої провокації іктальних розрядів тривалістю $9,39 \text{ с} \pm 0,33 \text{ с}$ (мал. 4, а, 1). На комплексі фокусів епілептичної активності в корі головного мозку не впливали 20,4 % електростимуляцій ретикулярної частини ЧС. Нарешті, у 36,6 % випадків стимуляцій ретикулярної частини ЧС спостерігали післястимуляційне пригнічування фокусів

ЕпА у корі головного мозку тривалістю $16,72 \pm 5,52$ с (див. мал. 4, а, 2). Динаміка потужності епілептичних комплексів під впливом періодичних електростимуляцій ретикулярної частини ЧС описувалася рівнянням лінійної регресії (мал. 4, б, 2). Інтенсивність регресу потужності комплексів за цих умов ($-1,31 \pm 0,21$) зменшувалася ($P < 0,1$) порівняно з інтенсивністю у контролі ($-2,23 \pm 0,5$), тривалість існування комплексів збільшувалася ($P < 0,01$) до $72,59$ хв $\pm 13,28$ хв порівняно з аналогічним показником у контролі: $42,68$ хв $\pm 10,94$ хв (мал. 3, б, 1; 2).



Мал. 3. Діаграми співвідношення ефектів електростимуляції ретикулярної частини чорної субстанції (а) та ентопедункулярного ядра (б), які характеризуються активністю (1), пригніченням (2) та відсутністю (3) епілептичної активності у корі головного мозку.



Мал. 4. Епілептична активність кори головного мозку, викликана аплікацією 1 %-ого (дeterminантний фокус, I) та 0,1 %-ого (залежний фокус, II) у інтактних щурів (1) та вплив на неї періодичної електростимуляції ретикулярної частини чорної субстанції (2) або ентопедункулярного ядра (3):

а — електроенцефалограми; горизонтальна лінія під кожною з них — позначка нанесення стимулу; б — математичне моделювання змін потужності епілептичних комплексів за 30 с.

Для з'ясування ролі ентопедункулярного ядра в реалізації анти-епілептичних впливів каудатус на ЕпА в корі головного мозку досліджували ефекти пошкодження ЕПЯ на інгібуючі коркову епілептичну активність каудато-кортикальні впливи (7 дослідів). Динаміка потужності епілептичних комплексів за умов періодичних стимуляцій ХЯ на фоні деструкції ЕПЯ описувалася рівнянням лінійної регресії (див. мал. 1, б, 3). Інгібуючі ЕпА ефекти електростимуляцій ХЯ за цих умов усувалися: у 97,1 % випадків електростимуляції викликали збільшення частоти генерування пікових потенціалів, до самої провокації іктальних розрядів тривалістю $14,57 \pm 0,66$ с (75,6 % випадків) (див. мал. 1, а, 3). Інтенсивність регресу потужності епілептичних комплексів зменшувалася ($P < 0,001$) до $-0,61 \pm 9,72$, порівняно з аналогічним показником у контрольних дослідях: $-2,54 \pm 0,56$. Тривалість існування комплексів у цій серії експериментів збільшувалася ($P < 0,001$) до $55,77$ хв $\pm 9,82$ хв порівняно з контролем: $22,88$ хв $\pm 6,08$ хв (див. мал. 1, б, 1; 3).

2).
их
ій-
за
о у
ся
н-
у-
го-
и-
3)

В іншій серії (9 дослідів) вивчали вплив деструкції ЕПЯ на еволюцію коркового епілептичного комплексу. За умов пошкодження ЕПЯ формування фокусних форм епілептичної активності значно утруднювалося: латентний період виникнення окремих фокусів збільшувався до $20,22 \text{ хв} \pm 4,11 \text{ хв}$, тобто у 10,1 рази порівняно з таким у контролі: $2,00 \text{ хв} \pm 0,31 \text{ хв}$ ($P < 0,001$). У 11,1 % випадків формування епілептичних комплексів не відзначалося навіть після повторних аплікацій розчинів стріхніну. У тих дослідах, де комплекси утворювалися, латентний період їх формування ($22,63 \text{ хв} \pm 4,43 \text{ хв}$) у 6,9 рази перевищував ($P < 0,001$) аналогічний показник у контролі: $3,25 \text{ хв} \pm 0,66 \text{ хв}$. Частота генерування епілептичних розрядів ($6,63 \text{ хв}^{-1} \pm 1,02 \text{ хв}^{-1}$) та потужність комплексів ($31,83 \text{ ум. од.} \pm 2,03 \text{ ум. од.}$) відразу після їх формування була достовірно меншою ($P < 0,001$), ніж у контрольних спостереженнях: $23,5 \text{ хв}^{-1} \pm 3,66 \text{ хв}^{-1}$ та $95,10 \text{ ум. од.} \pm 11,87 \text{ ум. од.}$ відповідно (див. мал. 2, б, 1; 3). Динаміка потужності епілептичних комплексів описувалася рівнянням лінійної регресії (див. мал. 2, б, 3). Інтенсивність регресу потужності комплексів у цій серії експериментів ($-0,70 \pm 7,19$) зменшувалася у 3,2 рази порівняно з інтенсивністю у контролі: $-2,23 \pm 0,5$ ($P < 0,001$). Тривалість існування комплексів ($45,6 \text{ хв} \pm 5,51 \text{ хв}$) достовірно не відрізнялася ($P > 0,1$) від аналогічного показника у контрольних дослідах: ($42,68 \text{ хв} \pm 10,94 \text{ хв}$) (див. мал. 2, б, 1; 3).

Наступним етапом дослідження (8 дослідів) стало вивчення впливу електростимуляції ЕПЯ на активність фокусів епілептичного комплексу. Було відзначено, що електростимуляції ЕПЯ у 93,9 % випадків (див. мал. 3, а, 2) викликали збільшення частоти генерування пікових потенціалів аж до провокації коркових іктальних розрядів тривалістю $11,44 \text{ с} \pm 0,45 \text{ с}$ (див. мал. 4, а, 3); у 6,1 % випадків електростимуляції ЕПЯ не впливали на епілептичну активність у корі головного мозку (див. мал. 3, а, 2). Інтенсивність регресу потужності комплексів ($-1,52 \pm 0,17$) та тривалість їх існування ($46,79 \text{ хв} \pm 6,12 \text{ хв}$) за умов періодичних стимуляцій ЕПЯ не відрізнялися від аналогічних показників у контрольних дослідах: $-2,23 \pm 0,5$ та $42,68 \text{ хв} \pm 10,94 \text{ хв}$ відповідно (див. мал. 3, б, 1; 3).

Таким чином, результати досліджень показали, що інгібуючі коркову епілептичну активність впливи електростимуляції ХЯ усувалися за умов пошкодження ЕПЯ та різко зменшувалися після деструкції ретикулярної частини ЧС. Крім того, було відзначено, що пошкодження і ретикулярної частини ЧС, і ЕПЯ викликає виражений антиепілептичний ефект на еволюцію коркових епілептичних комплексів. Разом з тим, якщо при стимуляції ЕПЯ більш ніж у 90 % випадків спостерігалось збільшення частоти генерування пікових потенціалів до самої провокації іктальних розрядів, то при стимуляції ретикулярної частини ЧС були відзначені суперечливі результати, які свідчать про наявність як про- так і антиепілептичних ефектів. Дані про усунення, інгібуючих коркову епілептичну активність впливів електростимуляції ХЯ за умов пошкодження ЕПЯ та про їх значне ослаблення після деструкції ретикулярної частини ЧС дозволяють зробити висновок, що механізми антиепілептичних впливів ХЯ реалізуються не тільки через пригнічування активності «проепілептичних» нейронів блідій кулі, як показано у нашій попередній роботі [4], а й шляхом змінення активності ЕПЯ та ретикулярної частини ЧС.

У працях ряду авторів показано, що стріонігральні та стріопалідарні ГАМК-медійовані механізми [7, 14, 16, 21] забезпечують стріатне стримування активності нейронів ретикулярної частини ЧС та ЕПЯ [7, 12]. Таким чином, відзначений за нашими умовами антиепілептичний ефект

електричних стимуляцій хвостатого ядра може пояснюватися різко підсиленням при електростимуляції ХЯ пригнічуванням активності ретикулярної частини ЧС та палідуму нейронами каудатус. При цьому, певно, виникають умови для розгальмовування нейронів релейних моторних ядер таламусу, які одержують еферентні ГАМК-ергічні волокна з ретикулярної частини ЧС та ЕПЯ [1, 17, 20] та проєктуються, в свою чергу, на корі головного мозку [9, 15]. А це призводить до залучення синхронізуючих таламо-кортикальних механізмів [9].

Підтвердження цієї гіпотези було отримано при моделюванні зниження активності нейронів ретикулярної частини ЧС та ЕПЯ після їх електролітичного пошкодження. За цих умов (усунення інгібуючих ГАМК-медійованих каудато-палідо-нігральних впливів та розгальмовування синхронізуючої таламо-кортикальної системи) спостерігалось утруднення формування окремих епілептичних фокусів та їх комплексів у корі головного мозку. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень поведінкових ефектів пошкодження палідуму та ретикулярної частини ЧС, які характеризуються пригнібленням рухової активності у щурів та котів [2], а також з антисудорожними ефектами фармакологічного пригнічування нігральних нейронів (введення агоністів ГАМК), показаними на різних моделях епілепсії [11, 13, 18].

Проте, в експериментах з електростимуляціями ретикулярної частини ЧС та ЕПЯ були відзначені суперечливі ефекти — якщо електростимуляція ЕПЯ чинила, взагалі, проепілептичний вплив на еволюцію коркових комплексів, то в результаті електростимуляцій ретикулярної частини ЧС були відзначені, як активація епілептичної активності, так і її пригнічування. А у 20 % випадків електростимуляція ретикулярної частини не впливала на комплекси ЕпА в корі головного мозку. Такі результати можна пояснити тим, що впливи ретикулярної частини ЧС на кару головного мозку, на відміну від ЕПЯ, не вичерпуються посиленням пригнічування при електростимуляції синхронізуючих таламо-кортикальних механізмів. Очевидно, при активації ретикулярної частини ЧС створюються умови для пригнічування активності дофамінергічних нігро-стріатних нейронів [16] та зменшується викид дофаміну в ХЯ. Враховуючи модулюючий вплив нігрального дофаміну на активність нейронів каудатус (безпосередньо на ГАМК-ергічні нейрони ХЯ чи опосередковано через його інтернейрони [7]), можна зробити висновок, що електростимуляція ретикулярної частини ЧС призводить до обмеження чи, навпаки, до запуску еферентних стріатних одиниць [7], нейрони яких чинять переважно проепілептичний вплив на кору головного мозку. Звідси, відзначена вище суперечливість ефектів стимуляцій ретикулярної частини ЧС.

Виконані дослідження дозволяють зробити висновок, що механізм інгібуючого впливу нейронів хвостатого ядра при їх стимуляції в значній мірі полягає у пригнічуванні активності як зовнішнього [4], так і внутрішнього сегментів палідуму, а також ретикулярної частини ЧС та у створюванні, в результаті цього, умов для відзначеного антиепілептичного впливу.

R.F.Makulkin, S.A.Novitsky, T.V.Kornienko

THE ROLE OF THE ENTOPEDUNCULAR NUCLEUS AND A RETICULAR PART OF SUBSTANTIA NIGRA IN IMPLEMENTATION OF ANTIEPILEPTIC EFFECTS OF THE CAUDATE NUCLEUS ON THE NEOCORTEX

Experiments carried out on rats show that inhibiting influences from striatal electrostimulation on the cortical epileptic activity are removed under conditions of destruction of entopeduncular nucleus (EPN). They decrease under conditions of lesion of substantia nigra pars reticulata (SNR). It is

found that both EPN and SNR destruction resulted in antiepileptic effect on the development of the neocortex epileptic activity complexes. Possible mechanisms realizing inhibition of the caudate nucleus effects on the neocortex epileptic activity are discussed.

N.I.Pirogov Medical Institute of Odessa,
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин М.Я., Луханина Е.П., Коломиец Б.П. и др. Процессы возбуждения и торможения в нейронах моторных ядер таламуса кошек в норме и после поражения nigrostriatной дофаминергической системы, вызванного N-метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридином // Нейрофизиология. — 1989. — 21, № 5. — С. 620—629.
2. Гарибян А.А. Роль глубинных структур мозга в механизмах целенаправленного поведения. — М.: Медицина, 1984. — 104 с.
3. Макулькин Р.Ф., Новицкий С.А. Влияние электрической стимуляции хвостатого ядра на комплексы очагов эпилептической активности в коре головного мозга // Физиол. журн. — 1989. — 35, № 6. — С. 25—33.
4. Макулькин Р.Ф., Новицкий С.А., Корнієнко Т.В. Роль блідой кулі у механізмах анти-епілептичних каудато-кортикальних впливів // Там же. — 1992. — 38, № 6. — С. 3—7.
5. Мухина Ю.К., Андрианов О.С., Мухин Е.И. К вопросу о каудато-кортикальных связях // Таламо-стрио-кортикальные взаимоотношения. — М., 1981. — Вып. 10. — С. 61—64.
6. Оленев С.Н. Конструкция мозга. — Л.: Медицина, 1987. — 208 с.
7. Отеллин В.А., Арушанян В.Б. Нигрострионигральная система. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
8. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — Там же, 1968. — 419 с.
9. Серков Ф.Н., Казаков В.Н. Нейрофизиология таламуса. — К.: Наук. думка, 1980. — 260 с.
10. Черкес В.А. Интерцессорный мозг. — Там же, 1991. — 136 с.
11. Depaulis A., Vergnes M., Marescaux C. Evidence that activation of the GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharge in the rat // Brain Res. — 1988. — 448, № 1. — P. 20—29.
12. Dray A. The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationship // Neuroscience. — 1979. — 4, № 6. — P. 1407—1439.
13. Garant N.S., Gale K. Intranigral muscimol attenuates electrographic signs of seizure activity induced by intravenous bicuculline in rats // Eur. J. Pharmacol. — 1986. — 124, № 2. — P. 365—369.
14. Gerfen C.R. The Neostriatal Mosaic-Multiple Levels of Compartmental Organization // Trends Neurosci. — 1992. — 15, № 4. — P. 133—138.
15. Ilinsky I.A., Jouandet M.L., Goldman-Raki P.S. Organization of the nigrothalamocortical system in the Rhesus Monkey // J. Comp. Neurol. — 1985. — 236, № 3. — P. 315—330.
16. Kamata K. Pharmacological Studies on the Interrelation between the Dopaminergic, GABAergic and Opioid Peptidergic Systems in the Central Nervous System of the Rat // Jap. J. Pharmacol. — 1987. — 45, № 4. — P. 439—447.
17. Macleod N.K., James T.A., Kilpatrick I.C., Starr M.S. Evidence for a GABAergic nigrothalamic pathway in the rat. II. Electrophysiological studies // Exp. Brain Res. — 1980. — 40, № 1. — P. 55—61.
18. Maggini R., Gale K. Seizures evoked from area tempestas are subject to control by GABA and glutamate receptors in substantia nigra // Exp. Neurol. — 1989. — 105, № 1. — P. 184—188.
19. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in the stereotaxic coordinates. — New York: Acad. press. 1982. — 83 p.
20. Penney J.B., Young A.B. GABA as the pallidothalamic neurotransmitter implications for basal ganglia function // Brain Res. — 1981. — 207, № 1. — P. 195—199.
21. Sachdev Robert N.S., Gilman Sid.-Aldrige J. Wayne Effects of excitotoxic striatal lesion on single unit activity in globus pallidus and entopeduncular nucleus of the cat // Ibid. — 1989. — 501, № 2. — P. 295—306.

Одес. мед. ін-т ім. М.І.Пірогова
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 06.05.93