

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



УДК 616.831.-005.1-06:616.89-008.454-085.214.2

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

© Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин Д.П., Калинин П.П., Переломова О. В.

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

Резюме

Цель. Оценить динамику уровня тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Материалы и методы. Обследовано 53 пациента (37 мужчин и 16 женщин) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, средний возраст составил $60,8 \pm 5,3$ г. Нейropsychологическое обследование включало следующие тесты: шкала Гамильтона, шкала Спилбергера-Ханина, степень инвалидизации после инсульта по шкале Рэнкина.

Результаты. После курсового приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, уменьшились выраженность тревоги и депрессии в основной группе на 31,56%, $p < 0,05$; в группе сравнения без положительной динамики, степень инвалидизации в основной группе уменьшилась на 53%, $0,94 \pm 0,6$, $p < 0,05$; и в группе контроля на 18%, $1,78 \pm 0,68$, $p < 0,05$.

Заключение. Применение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036 г. у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта статистически значимо уменьшает выраженность депрессивных расстройств. улучшает фон настроения. регрессируют соматические сенсорные симптомы. уменьшается выраженность неврологического дефицита. За время лечения препаратом не было зарегистрировано побочных эффектов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ранний восстановительный период, депрессия, неврологический дефицит, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе

DYNAMICS OF THE SEVERITY OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Golovina O.S., Eliseeva E.V., Kalinskii D.P., Kalinskii P.P., Perelomova O.V.

Pacific State Medical University, 2, prospekt Ostryakova, 690002, Vladivostok, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of the drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase on the degree of post-stroke of the level of depression in the early recovery period.

Materials and methods. 53 patients (37 men and 16 women) were examined in the early recovery period of ischemic stroke, the average age was $60,8 \pm 5,3$ g. The neuropsychological examination included the following tests: scale of Hamilton, the degree of disability after a stroke on the Rankin scale.

Results. After medication of the drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase, the severity of depression in the main group decreased by 31.56%, $p < 0.05$; in the comparison group without positive dynamics, the degree of disability in the main group decreased by 53%, $0,94 \pm 0,6$, $p < 0.05$; and in the control group – by 18%, $1,78 \pm 0,68$, $p < 0.05$.

Conclusions. The use of the preparation containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase at a daily dosage of 0.036 g in patients in the early recovery period of ischemic stroke significantly reduces the severity of depressive disorders, improves the mood background, regresses somatic sensory symptoms, decreases the severity of neurological deficit. During the drug treatment, no side effects were reported.

Keywords: ischemic stroke, early recovery period, depressive symptoms, antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase

Введение

Тревожно-депрессивные расстройства в постинсультном периоде по данным различных авторов выявляются у 27-73% пациентов [4, 5, 8]. Механизмы развития постинсультной депрессии изучены недостаточно [7, 12]. Считается, что развитие депрессии после инсульта обусловлено возрастом, чаще встречается в женской популяции, имеется связь с семейным положением (отсутствием супруга или супруги) [16]. По данным R.G. Robinson и соавт., с нейробиологической точки зрения развитие депрессии после ОНМК связано с поражением левой лобной области [19]. В то же время, не все исследователи обнаружили связь между локализацией очага инсульта и развитием постинсультной депрессии [15]. Также по данным многочисленных авторов, имеется связь между выраженностью неврологического дефицита и тяжестью постинсультной депрессии [15, 19].

По данным P.L. Morris и соавт. наличие депрессии после инсульта в 3,4 раза повышало риск смертности в течение 10 лет [17]. Эти данные позволяют предположить, что лечение постинсультной депрессии, вероятно позитивно скажутся на нейрореабилитационном потенциале пациента за счет уменьшения выраженности неврологического дефицита и как следствие уменьшение смертности [20]. Лечение постинсультной депрессии в первую очередь включает назначение антидепрессантов [1, 10, 13, 14]. Есть работы (рандомизированные контролируемые испытания) в которых сравнивались и оценивались эффекты трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в них была показана высокая эффективность данных препаратов. В то же время, эти работы не имели достаточно большой выборки, и для однозначного ответа на данный вопрос необходимы более серьезные исследования.

Кроме того у препаратов данных групп есть ряд значительных побочных реакций, резко ограничивающих их применение. К примеру, недостатками ТЦА является достаточно частая перекрестная резистентность, узкий терапевтический диапазон, что мешает существенно завышать дозу по сравнению с максимально допустимой, указанной в инструкции. У ТЦА имеется 4 основных дозозамещающих токсичности [9, 13]: 1) Кардиотоксичность: сердечные аритмии, тахикардия, гипомagneзemia, связанная с β -адренергической стимуляцией. 2) Способность понижать судорожный порог и увеличивать риск развития судорог. 3) Холинолитическая активность – делирии, запоры, вплоть до паралитической непроходимости кишечника, острая задержка мочи. 4) Значительная гипотензивная активность – ортостатическая гипотензия вплоть до коллаптоидных состояний, ортостатическая тахикардия.

Многие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются ингибиторами ферментов системы цитохрома P-450, а значит способны повышать концентрацию многих лекарств в крови, и могут вследствие этого давать токсические взаимодействия. Также данная группа препаратов способна понижать содержание 5-НТ в тромбоцитах, что снижает агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с нарушенным гемостазом, получающих антиагреганты или непрямые антикоагулянты.

Все это затрудняет широкое использование антидепрессантов при лечении в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [18]. Принимая во внимание высокую частоту постинсультной депрессии и ее выраженное влияние на реабилитационные процессы, актуален поиск новых методов коррекции данной патологии.

Цель исследования – оценить динамику уровня тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Методика

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Все пациенты получали необходимую базовую терапию (антигипертензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, статины). Средний возраст всех обследованных составил $60,8 \pm 5,3$ г.

При первичном осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения. Методом случайной выборки пациенты разделены на 2 группы. Достоверных различий между группами не было.

Первая группа состояла из 26 пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г)

по 2т-3р/сутки в течение 12 недель. Вторая группа (сравнения) включала 27 пациентов, которым проводилось только базисное лечение. Исследование выполнено на базе неврологического отделения для больных с ОНМК КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», а после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение за пациентами в ранней стадии восстановительного периода ишемического инсульта.

Обследование проводилось динамически: 1-й визит – рандомизация пациентов на 18-21-й день после ишемического инсульта и назначение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, 2-й визит – осмотр на 4-й неделе после назначения препарата, 3-й визит – осмотр на 8-й неделе проводимой терапии, 4-й визит – осмотр на 12-й неделе.

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование после выписки из стационара, на второй, третий и четвертый визиты с применением следующих тестов: шкала Гамильтона, шкала Спилбергера-Ханина, степень инвалидизации после инсульта по шкале Рэнкина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладных программ Statistica 10.0. Сопоставление значимости различий результатов выполняли, используя непараметрический критерий Wilcoxon. Критическое значение уровня статистической значимости (p) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты исследования

Все обследуемые перенесли ишемический инсульт, выявлено следующее распределение подтипов ишемического инсульта: атеротромботический – у 31 (60%) пациента, кардиоэмболический – 9 (17%), лакунарный – 10 (18%), гемодинамический – у 3 пациентов (5%). Среди фоновой патологии наблюдались артериальная гипертензия (96%), ишемическая болезнь сердца (12%), фибрилляция предсердий (16%), стенозирующий атеросклероз и «нестабильные» атеросклеротические бляшки прецеребральных отделов внутренней сонной артерии (56%), сахарный диабет 2-го типа (12%).

Анализ результатов выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по шкале Спилбергера-Ханина и Гамильтона, свидетельствовали о том, что количество баллов в группах на момент начала исследования не различалось, однако у пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036г., результаты после лечения оказались существенно лучше.

В структуре нейропсихологического тестирования по шкале Гамильтона и Спилбергера-Ханина преобладали такие изменения как тревожное настроение – ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность; напряжение – ощущение напряжения, легко возникающая плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться; инсомния – затрудненное засыпание, прерывистый сон, чувство разбитости и слабости при пробуждении; интеллектуальные нарушения затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти; депрессивное настроение – утрата привычных интересов, подавленность, суточные колебания настроения; соматические сенсорные симптомы – звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания.

При первичном нейротестировании пациентов балл по шкале Спилбергера-Ханина в основной группе составил по личностной тревоге $44,65 \pm 9,59$, по ситуативной тревожности $44,96 \pm 8,68$, в группе сравнения данные показатели были примерно такими же $43,61 \pm 8,96$ и $44,24 \pm 8,35$ соответственно. Через 8 нед. в основной группе, получающей помимо базисной терапии препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г) отмечается положительная тенденция к снижению как личностной, так и ситуативной тревожности, показатели составили – $36,29 \pm 8,62$ и $36 \pm 7,75$. В группе находящейся исключительно на базовой терапии уровень личностной тревоги спустя 8 нед. также снизился, но без такой явной динамики как в основной группе пациентов и составил $39,86 \pm 8,72$, балл по ситуативной тревожности был $42,5 \pm 8,03$. Спустя 12 нед. терапии в основной группе, получающей препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе мы наблюдали явную тенденцию к улучшению самочувствия пациентов в виде снижения общей тревожности, улучшения сна, уменьшились тревожные опасения, ушло постоянное чувство внутреннего беспокойства. Балл по шкале Спилбергера-Ханина при оценке личностной тревоги составил $32,21 \pm 6,6$, реактивной тревожности $31,47 \pm 5,48$ в основной группе, и в группе контроля $37,54 \pm 8,34$ и $39,88 \pm 7,82$ соответственно.

По шкале Гамильтона пациенты, включенные в исследование имели легкое депрессивное расстройство – в 96,2% (51 человек) случаев, и у 3,8% (2 человека) – депрессивное расстройство средней степени тяжести. При первичном нейропсихологическом тестировании по шкале

Гамильтона в основной группе, получавших дополнительно препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г), общий балл составил $10,17 \pm 1,95$, в контрольной группе $9,7 \pm 1,54$ соответственно. Через 4 нед. в основной группе данное тестирование показало следующие результаты $9,03 \pm 1,44$ балла в основной группе и $9,37 \pm 1,43$ баллов в контрольной группе, находящейся только на базисном лечении. Через 12 нед. отчетливо прослеживается разница между двумя сравниваемыми группами и результат составил $6,96 \pm 1,71$ в основной группе и в группе контроля отмечена небольшая отрицательная динамика и балл по шкале Гамильтона составил $10,23 \pm 2,28$ соответственно.

Также у всех пациентов, находящихся под динамическим наблюдением во время исследования, была оценена степень инвалидизации по шкале Рэнкин и на момент обследования показатели варьировались от 2 до 3 баллов и в среднем составила в основной группе $2,01 \pm 0,86$, в группе контроля $2,17 \pm 0,71$ баллов. В конце терапии улучшения по шкале Рэнкина в основной группе составили $0,94 \pm 0,6$, $p < 0,05$ (улучшение на 53%) и в группе контроля $1,78 \pm 0,68$ (18%) соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Многие ученые отмечают, что депрессия отрицательным образом сказывается на реабилитационных возможностях пациентов в постинсультном периоде. ухудшает ресоциализацию [10, 12]. Симптомы тревоги и депрессии замедляют восстановление нарушенных функций у данной категории больных, удлиняя восстановительный период. Кроме того, тревожно-депрессивное расстройство у больных, перенесших инсульт, имеет тяжелые клинические, экономические и медико-социальные последствия, так как способствует хронизации заболевания и увеличению числа случаев инвалидности [1, 9].

Для того, чтобы достичь уменьшения тревожно-депрессивной симптоматики и улучшить реабилитационный потенциал пациентов в нашем исследовании пациенты получали дополнительно к базовому лечению препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г) И на фоне проводимой терапии у пациентов основной группы отмечено достоверное снижение тревожных опасений на 38,43%, $p < 0,05$, восстановление ночного сна 25,11%, $p < 0,05$, интеллектуальные нарушения уменьшились на 29,13%, $p < 0,05$, соматические сенсорные симптомы регрессировали на 27,56%, $p < 0,05$.

Через 12 нед. от начала наблюдения отмечалась положительная динамика в виде снижения симптомов депрессии по шкале Гамильтона в основной группе на 31,56%, $p < 0,05$; в группе сравнения этот показатель остался без положительной динамики и уровень депрессии увеличился на 5,4% от исходных данных.

Динамика по шкале Рэнкин говорит нам о том, что пациенты основной группы могут выполнять все повседневные и трудовые обязанности самостоятельно и имеющиеся нарушения выражены в незначительной мере, что не ведет к ограничению активности, тогда как в группе сравнения этот показатель оказался выше, что свидетельствует о том, что могут быть некоторые ограничения в обслуживании себя в повседневной бытовой жизни и имеются ограничения в выполнении тех видов деятельности, которые пациенты могли выполнять до инсульта – вождения автомобиля, чтение, танцы, работа и т.д.

Результаты исследования подтверждают тесную взаимосвязь между депрессивным эпизодом и низким реабилитационным прогнозом и результатом [5, 7, 8, 15, 16].

Заключение

Применение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036 г у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта достоверно уменьшает выраженность депрессивных расстройств, улучшается фон настроения, регрессируют соматические сенсорные симптомы, уменьшается выраженность неврологического дефицита. За время лечения препаратом не было зарегистрировано побочных эффектов.

Литература (references)

1. Александровский Ю.А. Инновации в современной психиатрии и взаимодействие клинической, биологической и социальной психиатрии при изучении не психотических психических расстройств //

- Российский психиатрический журнал. – 2012. – №6. – С. 28. [Aleksandrovskij YU.A. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. Russian Psychiatric Journal – 2012. – N6. – 28 p. (in Russian)]
2. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И., Смирнова М.Ю. и соавт. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – №1. – С.42-46. [Bogolepova A.N., Chukanova E.I., Smirnova M.YU. i soavt. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2011. – N1. – P.42-46. (in Russian)]
 3. Брусков О.С., Фактор М.И., Катаонов А.Б. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – №7. – С. 83-88. [Brusov O.S., Faktor M.I., Katasonov A.B. *Zhurnal neurologii i psikiat*. Journal of Neurology and Psychiatry 2012. – N7. – P. 83-88. (in Russian)]
 4. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2000. – №2. – С. 9-12 [Voznesenskaya T.G. *Nevrologiya, nejropsihiatriya i psihosomatika*. Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics –2009. – N2. – P. 9-12. (in Russian)]
 5. Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Депрессия после инсульта: опыт применения ципрамила // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – №2. – С.36–40. [Gekht A.B., Bogolepova A.N., Sorokina I.B. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2002. – N2. – P. 36-40. (in Russian)]
 6. Иванова Г.Е., Савина М.А., Петрова Е.А. Лечение постинсультных депрессий // Лечащий врач. 2012. – №5. – С. 22-24. [Ivanova G.E., Savina M.A., Petrova E.A. *Lechashchij vrach*. Attending doctor – 2012. – N5. – P. 22-24. (in Russian)]
 7. Концевой В. А. Сосудистые депрессии // Вестник РАМН. – 2011. – №4. – С. 31-38. [Koncevoj V. A. *Vestnik RAMN*. Bulletin of RAMS. – 2011. – N4. – P. 31-38. (in Russian)]
 8. Мордвинцева Е.Р. Постинсультная депрессия: клинические аспекты диагностики и подходы к лечению: Автореф. дисс. канд. мед. наук: М., 2008. – 28 с. [Mordvinceva E.R. *Postinsul'tnaya depressiya: klinicheskie aspekty diagnostiki i podhody k lecheniyu*. Post-stroke depression: clinical aspects of diagnosis and approaches to treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2008. – 28 p. (in Russian)]
 9. Мякотных В.С., Мякотных К.В., Леспух Н.И., Боровкова Т.А. Депрессивные расстройства у больных пожилого и старческого возраста в периоде восстановительного лечения после перенесенного ишемического инсульта // Успехи геронтологии. – 2012. – №3. – С. 433-441. [Myakotnyh V.S., Myakotnyh K.V., Lespukh N.I., Borovkova T.A. *Uspekhi gerontologii*. Successes of gerontology – 2012. – N3. – P. 433-441. (in Russian)]
 10. Незнанов Н.Г., Борцов А.В. Новое качество терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра – эсциталопрам // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – 105 с. [Neznanov N.G., Borcov A.V. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2005. – 105p. (in Russian)]
 11. Полунина А.Г., Гехт А.А. Депрессия как особый режим функционирования мозга: данные нейровизуализационных исследований // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – №1. – С. 69-76. [Polunina A.G., Gekht A.A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry 2013. – N1. – P. 69-76. (in Russian)]
 12. Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции // Журнал неврология и психиатрии. – 2014. – №6. – С. 86-92. [Putilina M.V. *Zhurnal neurologiya i psikiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. –2014. – N6. – P. 86-92. (in Russian)]
 13. Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2012. – №1. – С. 116-120 [Starchina YU.A. *Nevrologiya, nejropsihiatriya i psihosomatika*. Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics. – 2012. – N1. – P. 116-120. (in Russian)]
 14. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Применение эсциталопрама для профилактики синдрома депрессии и когнитивных нарушений в остром периоде инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №2. – С.16-22. [Hasanova D.R., Zhitkova YU.V. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics. – 2013. – N2. – P. 16-22. (in Russian)]
 15. Carson A.J., Machale S., Allen K. et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet // Stroke*. – 2000. – N5. – P. 122-126.
 16. Hackett M.L., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke*. – 2005. – N6. – P. 296-301.
 17. Masand P., Murray G.B., Pickett P. Psychostimulants in post-stroke depression // *Journal Neuropsychiatry*. – 1991. – N3. – P. 23-27.
 18. Morris P.L., Robinson R.G., Samuels J. Depression, introversion and mortality following stroke. // *Journal Neuropsychiatry*. – 1993. – V27. – P. 443-449.
 19. Robinson R.G. *The clinical neuropsychiatry of stroke*. 2nd ed. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2006. – P. 37-45.

20. Williams L.S., Ghose S.S., Swindle R.W. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke // The American Journal of Psychiatry. – 2004. – V.161. – P. 1090-1095.

Информация об авторах

Головина Олеся Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Olesya0801@yandex.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Yeliseeff@rbcmail.ru

Калинский Денис Павлович – старший ординатор неврологического отделения ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь», Владивосток. E-mail: k888dp@gmail.com

Калинский Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kalinsky59@mail.ru

Переломова Оксана Валерьевна - старший преподаватель кафедры физики и математики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: operelomova@mail.ru