

УДК:616-16-36-002-06

КЕКСА ВА ҚАРИЯЛАРДА ОРТИҚЧА ТАНА ВАЗНИНИ БЕЛГИЛОВЧИ ГЕН ВА ГЕНОТИПЛАРНИНГ ТАРҚАЛИШИНИ ЎРГАНИШ

Джумаев Б.З.

Бухоро давлат тиббиёт институти

Мақсад: Ортиқча тана вазнини белгиловчи ген ва генотипларнинг тарқалишини таҳлил қилиш.

Материал ва усуллар: Бухоро вилоят Жондор тумани кўп тармоқли тиббиёт бирлашмаси марказида стационар шароитда даволанган, кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнига эга 92 нафар беморлар текширилди. Беморларнинг бўйи, тана оғирлиги, кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнииндекси, қондаги 3 хил турдаги генлар ва уларнинг 7 хил генотиплари ва триглицириидлар аниқланди.

Олингган натижалар: Биринчи даражали кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнибўлган bemorларда бироз кўпроқ ADRB3 (rs4994) Trp 64 Arg генининг 1та генотипи Trp/Trp 55% ҳолатда, иккинчи даражали кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнибўлган bemorларда ADRB2 (rs1042713) A>G, AG генотипи 53,8% ҳолатда ва Trp/Trp генотипи энг кўп 100% ҳолатларда учради. Учинчи даражадаги кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнианиқланган bemorларда PPARG2 (rs1801282) генининг C/C генотипи энг кўп 84,6% ҳолатда учраганлиги қайд қилинди, G/G генотип эса деярли учрамади.

Калит сўзлар: ортиқча тана вазни, нутригеномика, ген ADRB3 (rs 4994), ген ADRB2 (rs1042713), ген PPARG2 (rs1801282), семизлик.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОВ И ГЕНОТИПОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИЗБЫТОЧНУЮ МАССУ ТЕЛА, У ПОЖИЛЫХ И ПОЖИЛЫХ

Джумаев Б.З.

Бухарский государственный медицинский институт

Цель: проанализировать распределение генов и генотипов, определяющих избыточную массу тела.

Материалы и методы: обследовано 92 пациента пожилого и пожилого возраста с избыточной массой тела, находящихся на лечении в центре многопрофильного медицинского объединения Жондорского района Бухарской области. У больных определяли рост, массу тела, индекс избыточной массы тела, 3 разных типа генов и их 7 разных генотипов и триглицериды в крови.

Полученные результаты: У больных с первичной избыточной массой тела несколько больше ADRB3 (rs4994) 1 генотип Trp 64 Arg гена Trp/Trp 55%, у больных вторичной избыточной массой тела ADRB2 (rs1042713) A>G, генотип AG 53,8% в случае и Trp Генотип /Trp обнаружен в 100% случаев. У больных с избыточной массой тела 3-й степени наиболее часто встречался генотип C/C гена PPARG2 (rs1801282) в 84,6% случаев, тогда как генотип G/G практически не встречался.

Ключевые слова: избыточная масса тела, нутригеномика, ген ADRB3 (rs 4994), ген ADRB2 (rs1042713), ген PPARG2 (rs1801282), ожирение.

STUDY OF THE DISTRIBUTION OF GENES AND GENOTYPES DETERMINING EXCESSIVE BODY WEIGHT IN ELDERLY AND ELDERLY

Djumaev B.Z.

Bukhara State Medical Institute

Objective: To analyze the distribution of genes and genotypes that determine excess body weight.

Materials and methods: 92 elderly and elderly overweight patients treated in the center of multidisciplinary medical association of Jondor district of Bukhara region were examined. The patients' height, body weight, excess body weight index, 3 different types of genes and their 7 different genotypes and triglycerides in the blood were determined.

Results obtained: In patients with primary overweight slightly more ADRB3 (rs4994) 1 genotype of Trp 64 Arg gene Trp/Trp 55%, in patients with secondary overweight ADRB2 (rs1042713) A>G, AG genotype 53.8% case and Trp/Trp genotype was found in 100% of cases. In patients with third-degree overweight, the C/C genotype of the PPARG2 (rs1801282) gene was found most often in 84.6% of cases, while the G/G genotype was almost never found.

Key words: overweight, nutrigenomics, gene ADRB3 (rs 4994), gene ADRB2 (rs1042713), gene PPARG2 (rs1801282), obesity.

КИРИШ

Замонавий тиббиётда ҳозирги кунда кекса ва қарияларда ортиқча тана вазни ва семизлик иқтисодий ривожланган мамлакатларда энг кўп учрайдиган касалликлардан бири бўлиб ҳисобланади. Дунёning $\frac{1}{4}$ қисми аҳолисида ортиқча тана вазнианиқланади, аҳолининг 15% дан ортиғида семизлик учрайди. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра 2,7 миллиард инсонларда ортиқча тана вазни рўйхатга олинган, бу тахминан дунёning 30% аҳолисини ташкил этади. Семизлик 10-25% гача Европа аҳолиси орасида учрайди, Америка аҳолисининг эса 1/3 қисмida, 502 млн кишида ортиқча тана вазни кузатилган. Семизликнинг учраш даражаси 2020 йилга келиб 9,1% ни ташкил қиласди. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти тахминий таҳлилларига кўра 2025 йилларда тахминан 300 млн аҳолига етиб қолади [3.4.5.10].

Сурункали касалликлар эпидемиологияси инсонларнинг этник хусусиятларига, географик ва социал экономик шароитига боғлиқ бўлади. Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнива семизлик юрак-қон- томир хасталикларига ҳамда қандли диабетни II типи, метаболик синдром ва бошқа бир қанча касалликларни ривожланишига олиб келади. Инсон организмида тана массасини ортиши бу кўпинча кам ҳаракат қилиш ва овқат калориясининг ошиши натижасида келиб чиқади. Тана массасининг ортиши, кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнива семизликда асосий омиллардан ирсий мойилликнинг бўлиши генетик фонга боғлиқ бўлади [1.9].

Бугунги кунда кекса ва қарияларда ортиқча тана вазни тўғрисидаги маълумотлар кўпайиб бормоқда. Генларнинг турли хил турлари липид ва углевод алмашинувини бузилишига боғлиқ бўлиб, метаболик синдромнинг ривожланишига олиб келади. Аммо бу муаммо Ўзбекистон республикасида кам ўрганилган. Генлар полиморфизми ($ADRB_2$ ва $ADRB_3$), B_2 ва B_3 адренорецепторлар тана массасининг ортишида асосий роль ўйнайди. Ген $ADRB_2$ B_2 адренорецепторлар силлиқ мушакларда бронхиолаларда, жигар хужайраларда, скелет мушакларда ва бошқа тўқималарда учрайди. Жигарда гликогенолиз бошланиши билан скелет мушакларида гликогенларнинг парчаланиши кузатилади ва метаболизм фаоллашади. Энг кўп тарқалган $ADRB_2$ гени семизлик билан боғлиқ. $ADRB_3$ гени B_3 адренорецепторлар вицерал ёғ тўқималарда аденилатциклазани фаоллаштиради, бунинг натижасида ёғ тўқималарда липолиз кучаяди. $ADRB_3$ генини Trg 64 Agr оқсил рецепторларга таъсир қилиб тана массасини ошишига олиб келади [2.8].

Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнива семизлик бирлашиб метаболик синдром (МС) ни юзага келтиради. Метаболик синдромни ривожланиши

инсонни яшаш сифатини ёмонлаштиради. Эрта ногиронликка, ўлимга олиб келади. Метаболик синдромга учраган беморларда юрак-қон-томир тизими касаллигининг ривожланиш хавфи 1,7-2,2 % ни ташкил этади. Метаболик синдром қузатилган инсонларда метаболик синдром бўлмаганларга нисбатан ушбу хасталик З баробар кўп учрайди. Иштаҳани назорат қиласидиган генлар асосан лепин–меланокаротинли тизимни назорат қиласиди. Бу тизимнинг бузилиши оқибатида оғир даражадаги семизликка олиб келади. 5 та ген LEP, LEPR, POMC, PCSKI ва MC4R иштаҳани кучли даражада оширади бу шахсларни тўқлийка бўлган ҳиссини йўқотади. Адабиёт манбаларда келтирилишича 20 дан ортиқ генлар метаболик синдромнинг ривожланишига олиб келади. Ген FABR₂ ингичка ичакнинг эпителийсида бўлади. Шу ген ёрдамида ингичка ичакда ёғлар сўрилади. Th 54 гени мавжуд шахсларда кекса ва қарияларда ортиқча тана вазникузатилади. Бунда асосан абдоминал семизликка мойиллик ошади [8.11].

Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазни индекси турли даражаларида генларнинг тарқалиши Ўзбекистонда тўлиқ ўрганилмаган. Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнива семизлик нафақат этник муаммо ҳисобланади, бу ўз навбатида атеросклерозни, ЮИК, артериал гипертония, ишемик инсульт, II типдаги қандли диабет, эркаклар ва аёллар беспуштлигига олиб келувчи хавфли омиллар ҳисобланади. Бу ўз навбатида кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнива семизликда генларнинг тарқалишини ўрганиш, илмий изланишларни давом этиришни талаб қиласиди.

Мақсад: Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнига эга бўлган беморларда ген ва генотипларнинг тарқалишини ўрганиш.

Материал ва усуллар: Бухоро вилоят Жондор тумани кўп тармоқли тиббиёт бирлашмаси марказининг турли бўлимларида ётиб даволанган ортиқча тана вазнига эга бўлган 92 нафар беморлар текширишдан ўтказилди. Текширишдан ўтган 92 нафар беморнинг 30 нафари назорат гурухида, 62 нафари асосий гуруҳда тақсимланди. 62 нафар асосий гуруҳдаги беморлар кекса ва қарияларда ортиқча тана вазни индексига қараб З гуруҳга бўлинди. 20 нафар беморда ортиқча тана вазнининг биринчи даражаси, 13 нафарда иккинчи даражаси ва 11 нафарда эса учинчи даражаси аниқланди. Юқорида кўрсатилган беморларда бўйи, тана оғирлиги, кекса ва қарияларда ортиқча тана вазнииндекси, қондаги З хил турдаги генлар ва уларнинг 7 хил генотиплари аниқланиб натижалар таҳлил қилинди.

ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР

Ортиқча тана вазнининг биринчи даражасида ADRB2 (rs1042713) A>G генининг 2 та генотипида ҳам 10 нафардан беморларда AA-50% ва AG-50% аниқланди (1-жадвал). ADRB3 (rs 4994) Trp 64 Arg генининг 2 та генотипи энг кўп учрайдиган генотип турига кириб, 11 нафар беморда Trp / Trp - 55% ҳолатларда, Trp/Arg эса 9 нафар беморда 45% ҳолатда аниқланди. PPAR G2 (rs1801282) C 34 G генининг 3 та генотипи 7 нафар беморда C/G -35%, бу геннинг ичидан энг кўп беморда C/C - 11 нафар 55%, G/G генотипи - 2 нафар беморда 10% энг кам ҳолатда аниқланди.

1-жадвал

Ортиқча тана вазнининг биринчи даражасида генотипларнинг учраш сони % ҳисобида.

№	ГЕН	Генотип	Учраш сони		Ург. ённи		Эргон		Аён		Ург. танаотидани		Ург. танаавалик индекс		СОЭ мм/сант		Алт. МЕ/л		Аст. МЕ/л		Умом.биг. ммоль/л		Бензоэтаблифтрубин.ммоль/л		мочевина, ммоль/л		холестерин,3,1 до 5 ммоль/л,		ЛПВП от 0,72 до 1,63 ммоль/л		ЛПНП 2,02 до 4,79 ммоль/л	
			%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
1	ADRB2(rs1042713)A>G	A/A	10	50	52,9	3	15	7	35	163, 3	72, 3	27	11, 3	38,2	29,2	13,3	10, 6	5,3 2	5,7 9	0,9 9	2,2 1											
		A/G	10	50	49	7	35	3	15	166, 1	75, 7	27	9,1	23,6	21,6	11,3	3,3 3	4,4 8	6,63	1,08	2,87											
2	ADRB3(rs4994)_Trp64 Arg	Trp Trp	11	55	49,3	2	10	9	45	165	74, 3	27	10, 7	24,5 8	23	11,5 8	4,4	4,7 6	6,18	1,04	2,63											
		Trp Arg	9	45	60,3	8	40	1	5	163, 7	73	27	7,3 3	66,7	39	16,3	21, 5	5,6 7	6,4	1,01	2,07											
3	PPARG2(rs1801282)_C 34G	C/G	7	35	50,4 3	5	25	2	10	168	76, 8	27	7	43,3	27,5 8	12,1	9,5	4,4 8	6,28	1	2,35											
		C/C	11	55	47,7	4	20	7	35	163	72, 7	27	12, 4	24,7	25,2	12	6,2 5	5,4	5,95	1,04	2,66											
		G/G	2	10	43,5	1	5	1	5	162, 5	72, 5	27	9	21,5	19	14,5	2	3,2 5	6,05	1,14	2,52											
4	Жами			20	10 0	50,4 5	1 0	21,4 3	1 0	21,4 3	161, 5	73, 9	27	9,5	34,6 5	26,3 7	13,0 1	8,2 3	5,1 9	6,18	1,04	2,47										

1-жадвал

Ортиқча тана вазнинг иккинчи даражаси (2-жадвал) ADRB2 (rs1042713)A>G генининг биринчи генотипида 6 нафардан беморларда AA- 46,1% ва иккинчи генотипида 7 нафар беморда AG-53,8% аниқланди. ADRB3 (rs 4994)_Trp 64 Arg генининг биринчи генотипи энг кўп 13 нафар беморда Trp/Trp- 100% ҳолатда аниқланган бўлса, иккинчи генотип Trp/Arg эса деярли

аниқланмади. PPAR G2 (rs1801282)_C 34 G генининг 3 та генотипи 2 нафар беморда C/G энг кам 15,3% ҳолатда аниқланди, 11нафар беморда C/C- 84,6%, энг кўп учрайдиган учинчи генотип G/G- айтарли аниқланмади. Жами 20 нафар беморда биокимёвий кўрсатгичларни деярли барча кўрсатгичларида ўзгариш бўлмади,хусусан холестирин-6.18млмоль/л меъёрдан бир оз кўпроқ бўлди, ЛПВП-1.04млмоль/л ва ЛПНП- 2.47млмоль/л тенг бўлди. 2-жадвал

Ортиқча тана вазнининг иккинчи даражасида генотипларнинг учраш сони % хисобида.

№	ГЕН	Генотип	Учреджен сони %	Урт. ёни	Эргак	Аён	Дарын	Урт. танасийлини	Урт. геманезии индекс												
										%		СОЭ мм/сант	Ант МЕ/лн	Аст МЕ/лн	Холестерин, мкмоль/л	Белокстабильпробуна мкмоль/л	Мочевина, мкмоль/л	холестерин, 3,1 до 5 мкмоль/л,	ЛПВП от 0,72 до 1,65 мкмоль/л	ЛПНП 2,02 до 4,79 мкмоль/л	
1	ADRB2(rs1042713)A>G	A/A	4	36,6	43,5	1	9,09	3	27,27	166,7	81,5	29	18,75	38,5	26,7	8	3	3,5	5,47	1,22	2,81
		A/G	7	63,64	47,7	6	54,54	1	9,09	172,5	87,2	29	13	26,8	23,28	17,47	7,04	6,1	5,77	1,05	2,32
2	ADRB3(rs4994)_Trp64Arg	Trp/Trp	8	72,7	46,6	5	45,45	3	27,27	171,3	86	29	13,65	33,75	26,2	16	4,66	5,66	1,13	2,54	
		Trp/Arg	3	27,3	45	2	18,18	1	9,09	168	83	29	19	24	20	12,18	4,76	5,76	1,06	2,39	
3	PPARG2(rs1801282)_C34G	C/G	2	18,2	38	1	9,09	1	9,09	168	82	29	26,5	26	19,5	18	2,65	54	1,13	2,42	
		C/C	9	81,8	48	6	54,54	3	27,27	171	85,8	29	12,5	32,2	25,6	13,14	5,46,2	1,11	1,11	2,54	
		G/G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
4	Жами		11	100	38,37	7	63,63	4	36,37	145,36	72,21	24,86	14,76	25,89	20,18	12,10	4,51	4,15	4,88	0,96	2,14

Ортиқча тана вазнининг учинчи даражасида (3-жадвал) ADRB2 (rs 1042713) A>G генининг биринчи генотипида 4 нафардан bemорларда AA-36,6% ва иккинчи генотипида 7 нафар bemорда AG - 63,6% аниқланди. Жами 11 нафар bemорда биокимёвий кўрсатгичларни деярли барча кўрсатгичларида ўзгариш бўлмади, хусусан холестирин-4.88млмоль/л меъёрда бўлди, ЛПВП-0.96млмоль/л ва ЛПНП- 2.14млмоль/л тенг бўлди.

З-жадвал

Ортиқча тана вазнининг учинчи даражасида генотипларнинг учраш сони %
хисобида

№	ГЕН	Генотип	Учраш сони	% уриг ёни		Эрекак		Айл	Ург бүйн	ДЛГ-тамакторничи	УРГ-танинг индекс	СОЭ мкб/сант	Айт МЕ/л	Аст МЕ/л	Уроми биш, ммоль/л	Біровостабилізирбұн мәмомон/л	Мочевина, мммоль/л	Холестирин, 3,1 до 5 ммоль/л	ЛПВП от 0,72 до 1,63 ммоль/л	ЛПНП 2,02 до 4,79 ммоль/л
				%	%															
1	ADRB2(rs1042713)A>G	A/A	6	46,1 5	40	3	23,0 8	3	23,0 8	169,1 6	80,6 28	8,16	21,6 6	24,5	12,1 6	7,58	5,7 1	5,8 6	1	2,4 1
		A/G	7	53,8 5	53,7	2	15,3 8	5	38,4 6	162,5	75,1 28	12,5	32,4	24,2	16,4 14,4	9,07 8,38	6,6 1	6,2 7	1,0 1	2,3 9
2	ADRB3(rs4994)_Trp64 Arg	Trp/Trp	13	100	47,3	5	38,4 6	8	61,5 4	165,6	77,6 28	10,5	27,4	24,3	-	-	6,2 1	6,0 7	1	2,4 0
		Trp/Arg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	PPARG2(rs1801282)_C 34G	C/G	2	15,3 8	31,5	2	15,3 8	-	-	171	82,5 28	22,5	26	19,5 18	2,65	4 5	5,9 5	1,1 3	2,4 2	
		C/C	11	84,6 2	50,8	3	23,0 8	8	61,5 4	164,6	76,8 28	11,3	27,8	24,7 14	27,2	6,5 1	5,9 3	1,0 1	2,3 9	
		G/G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Жами		13	100	44,6 6	5	38,4 6	8	61,5 4	166,5 7	78,5 28	12,9 9	27,0 5	23,4 4	14,9 9	10,9 8	5,8 1	6,0 1	1,0 3	2,4 0

Шундай қилиб, кекса ва қарияларда ортиқча тана вазниндекси 27 тенг бўлган яъни биринчи даражали ортиқча тана вазнли беморларда энг кўп учрайдиган ADRB3(rs 4994)_Trp64 Arg генининг 1та генотипи Trp/Trp- 55%, ADRB2 (rs 1042713) A>G генининг 2та генотипида ҳам AA-50% ва AG-50% ҳолатларда аниқланди. PPAR G2 (rs1801282)_C34 G генининг 3 та генотипидан факат C/C генотипи энг кўп ҳолатларда учраб, улуши 55%ни ташкил қилди. Жами 13 нафар беморда биокимёвий кўрсатгичларни деярли барча кўрсатгичларида ўзгариш бўлмади, хусусан холестирин-4.85 ммоль/л меъёрда бўлди, ЛПВП-1.12 ммоль/л ва ЛПНП- 2.5ммоль/л тенг бўлди.

Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазниндекси 28 га тенг бўлганда яъни иккинчи даражали ADRB2 (rs1042713) A>G, генотипи AG-53,8% учради ва Trp/Trp- 100% генотипи энг кўп аниқланди. PPAR G2 (rs1801282)_C34 G генининг C/G-15,3%, бу геннинг ичидан энг кам учрайди, C/C генотипи - 84,6% ҳолатда яъни энг кўп ҳолда учради, учинчи генотип эса G/G- мутлақо аниқланмади.

ХУЛОСА

Кекса ва қарияларда ортиқча тана вазниндекси 29 га тенг бўлганда яъни учинчи даражада ADRB2 (rs1042713) A>G, AG генотипи - 63,6% энг кўп ҳолатда учради. ADRB3 (rs4994)_Trp 64 Arg генининг биринчи генотипи энг кўп учради ва Trp/Trp 72,7% ни ташкил этди. PPARG2 (rs1801282)_C34 G генининг C/G

генотипи 18,2%, бу геннинг ичида энг кам ҳолатда кузатилди. С/С- 84,6%, энг кўп аниқланди, учинчи генотип G/G- мутлақо аниқланмади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙҲАТИ: (REFERENCES)

1. Djumaev B.Z. WAYS FOR REDUCING OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHRONIC LIVER DISEASES Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 10 (12), 1615-1619.(2022)
2. Livingstone K.M,et al FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials//bmj. 2016;354;14707.
3. Locke E.A,et al Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology//Nature.2015;518(7538);197-206.
4. Lui C.T .et al Sequence variation in THEM 18 in association with body mass index; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium Targeted Sequencing study//Circulation:Cardiovascular Genetics.2014;7(3);344-349.
5. Джумаев Б. З. ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОВ И ГЕНОТИПОВ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ //Биология и интегративная медицина. – 2022. – №. 2 (55). – С. 95-103.
6. Джумаев Б. З. Пути Снижения Избыточной Массы Тела И Ожирения При Хронических Заболеваниях Печени //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMUY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 5. – С. 100-106.
7. Джумаев Б. З. Способы Снижения Избыточного Веса И Ожирения При Хроническом Заболевании Печени В Медицинских Вмешательствах Абу Али Ибн Сины //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMUY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 5. – С. 94-99.
8. Джумаев Б.З.,СУРУНКАЛИ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ОРТИҚЧА ТАНА ВАЗНИ ВА СЕМИЗЛИКНИ ГЕНЕТИК ЎРГАНИШ ВА ТАҲЛИЛ Scientific Impulse 1 (5) (2022), 37-44
9. Нурбоев.Ф.Э., Джумаев Б.З. Ортиқча тана вазн ва семизликда инсон организмидаги генларнинг аҳамияти. Бухоро, Тиббиётда янги кун журнал.2019.№3/27.Б. 206-211
10. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л.Противорусные и иммунотропные препараты в детской практике. Москва.2008; С.123.