

УДК: 616.61-002.3-053.3+616.62-008.224-053.3

Н.І. Токарчук, І.В. Одарчук, Н.В. Заїчко
Поліморфні варіанти гена TGF-β1
при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного
рефлюксу у дітей раннього віку

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):115-118; doi10.15574/SP.2015.71.115

Мета: визначити плазмову концентрацію TGF-β1 у хворих на пієлонефрит дітей та вивчити вплив алейних поліморфізмів гена TGF-β1 (-509 С/Т, +869 Т/С) на схильність до розвитку нефросклерозу при пієлонефриті на тлі міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) у дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 68 дітей з пієлонефритом, що перебували на лікуванні у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні. Першу групу склали 36 дітей без ознак МСР. До другої групи увійшло 32 дитини з пієлонефритом на тлі МСР. Вміст TGF-β1 визначали імуноферментним методом (ELISA). Визначення поліморфізмів гена TGFβ1 (С-508Т та Т+869С) проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі.

Результати. У більшості дітей з пієлонефритом на тлі МСР визначаються атипові варіанти алей гена TGF-β1 (-509 СС у 90,62% та +869 ТТ у 81,25%), що може бути предиктором формування фіброзу паренхіми нирок. Атипові варіанти гена TGF-β1 (-509 СС та +869 ТТ) частіше виявляються у хлопчиків, ніж у дівчаток. У дітей з МСР II та III ст. виявляли атиповий варіант (-509СС) гена TGF-β1. Натомість при I ст. рефлюксу достовірно частіше визначався поліморфізм гена TGF-β1 (+869 ТТ). Сильні кореляційні зв'язки між поліморфізмом гена TGF-β1 та плазмовою концентрацією даного цитокіну вказують на гіперпродукцію TGF-β1.

Висновки. Перспективним залишається подальше вивчення патогенетичних аспектів формування незворотних змін у нирках при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку.

Ключові слова: пієлонефрит, міхурово-сечовідний рефлюкс, діти раннього віку, трансформуючий фактор росту, поліморфізм гена.

Вступ

Сечовидільна система — найчастіше джерело інфекцій у дітей. Мікробно-запальні захворювання сечовидільної системи є найбільш поширеними бактеріальними інфекціями у дітей віком до двох років (рівень доказовості 2а), причому частота їх розвитку лише незначно нижча частоти інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів та кишкового тракту. На сьогодні достеменно відомо, що прогресування пієлонефриту (ПН) призводить до розвитку склерозу, а в антенатальному періоді, навіть за відсутності запального процесу, на тлі дисплазії і рефлюксу призводить до розвитку артеріальної гіпертензії та необхідності нирковозамісної терапії (рівень доказовості 2). Комбінація запального процесу та міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) може сприяти рубцюванню ниркової паренхіми при пієлонефриті уже в ранньому дитячому віці. За даними літератури, нефросклероз на тлі МСР формується у 30–60% хворих і призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% пацієнтів [1,2].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених в останнє десятиліття вивченню патогенезу тубулоінтерстиційного фіброзу, потребують уточнення питання, пов'язані з механізмами ініціації нефросклерозу у дітей раннього віку з МСР, а також роль різних цитокінів та факторів росту у розвитку та прогресуванні ураження нирок на тлі даної патології. Відсутні відомості про особливості зміни даних показників залежно від віку дітей, ступеня рефлюксу, супутньої патології сечовивідних шляхів, отриманого раніше лікування рефлюксу і способу його ліквідації, характеру перебігу пієлонефриту. Залишаються не вирішеними ряд питань, що стосуються, насамперед, розробки методів ранньої діагностики та критеріїв вибору лікувальної тактики рефлюксу і його ускладнень залежно від ступеня пошкодження ниркової паренхіми.

Дебати про патогенез склеротичних змін ниркової паренхіми у дітей з МСР тривають. З одного боку, немає сумнівів у ключовій ролі бактеріального пієлонефриту

у формуванні рубцювання, але з іншого — гострий запальний процес призводить до нефросклерозу не у всіх пацієнтів [1,3]. Слід зазначити, що навіть у фазі латентного запалення має місце підвищення рівня прозапальних цитокінів у різних біологічних середовищах, що прогресує у фазі активного запалення паралельно з посиленням морфофункціональних розладів і маніфестацією клінічних проявів патології [3]. Крім того, деякі автори відмічають розвиток склерозу паренхіми нирок ще внутрішньоутробно внаслідок вад розвитку сечовидільної системи [2].

Серед факторів, що призводять до утворення рубцевих змін у нирковій паренхімі, виділяють генетичні. Дані літератури вказують на схильність до підвищеної продукції трансформуючого фактора росту (TGF-β1) [4,11]. TGF-β1 виробляється різними клітинами тканин: мезангіальними клітинами, моноцитами, макрофагами, тромбоцитами, тубулоепітеліальними клітинами. Цей цитокін, поряд з іншими прозапальними цитокінами, що підтримують персистенцію екстрацелюлярного матриксу, є важливим паракринним компонентом [6]. Він активує утворення компонентів позаклітинного матриксу — колагену, фібронектину, протеогліканів. Ген, що кодує TGF-β1, розміщений на довгому плечі 19 хромосоми [8,9].

За даними поодиноких досліджень, поліморфізм гена TGF-β1 зустрічається у 82% пацієнтів з рефлюкс-нефропатією [7]. Найбільше описаний поліморфізм у промоторній ділянці гена TGF-β1 в позиціях 509 та 869. Дослідження показали, що атипові варіанти алей TGF-β1 (-509 СС та +869 ТТ) спричиняють підвищену транскрипцію гена порівняно із типовими варіантами алей TGF-β1 (+509 ТТ та -869 СС), що призводить до підвищення секреції та збільшення концентрації даного фактора в крові [5,9].

Мета дослідження: визначити плазмову концентрацію TGF-β1 хворих на пієлонефрит дітей та вивчити вплив алейних поліморфізмів гена TGF-β1 (-509 С/Т,

Поліморфізми гена TGF- β 1 при пієлонефриті у дітей раннього віку

Варіанти алелей TGF- β 1	ППН (n=36)		ВПН (n=32)		P
	абс.	%	абс.	%	
TGF- β 1(-509CC)	2	6,25 \pm 3,21	29	90,62 \pm 2,31	P<0,05
TGF- β 1(-509TT)	34	94,4 \pm 2,14	3	9,37 \pm 3,32	p<0,05
TGF- β 1(+869CC)	33	91,6 \pm 1,91	6	18,75 \pm 4,12	p<0,05
TGF- β 1(+869TT)	3	11,53 \pm 2,62	26	81,25 \pm 3,15	p<0,05

+869 T/C) на схильність до розвитку нефросклерозу при пієлонефриті на тлі МСР у дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження

У роботі нами використані матеріали, отримані у ході обстеження 68 дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит, які знаходились на лікуванні у нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні. Основна група дітей раннього віку була розподілена на дві підгрупи. Так, першу підгрупу склали 36 дітей, хворих на пієлонефрит без ознак МСР (первинний пієлонефрит (ППН)), другу підгрупу – 32 дитини з пієлонефритом на тлі МСР (вторинний пієлонефрит (ВПН)). В групу контролю було включено 23 практично здорові дитини.

Верифікація діагнозу проводилась на підставі поглибленого обстеження згідно з наказом МОЗ України № 627 від 03.11.2008р. «Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». Усі включені у дослідження діти пройшли ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Діагноз пієлонефриту встановлювався на основі клінічних даних, результатів біохімічного, бактеріологічного, ультразвукового, рентгенологічного (мікційна цистографія) досліджень. У ході роботи при проведенні мікційної цистографії у 32 (47%) хворих було виявлено МСР. Із них I ст. МСР був у 13 (40,62 \pm 2,17%), II ст. – у 10 (31,25 \pm 2,76%), III ст. – у 9 (28,12 \pm 3,17%) обстежених.

Вміст TGF- β 1 визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором TGF- β 1 (Biosource, Europe S. A.).

Визначення поліморфізмів гена TGFB1 (C-508T та T+869C) проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх за допомогою електрофорезу в 2,5%-му агарозному гелі.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували стандартними методами біометрії на персональному комп'ютері у рамках статистичних пакетів Excel 2013, Statistika 2010. Різниця між показниками різних груп вважалась достовірною при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей було 37 (54,41%) дівчаток та 31 (45,58%) хлопчик. Середній вік хворих становив 1,9 \pm 0,4 року.

Аналіз результатів дослідження виявив, що рівні TGF- β 1 значно вищі (p<0,05) у дітей з пієлонефритом на тлі МСР (9,17 \pm 0,29 нг/мл), ніж у малюків без нього (5,35 \pm 0,78 нг/мл). Слід зазначити, що рівень даного цитокіну у групі контролю був лише 1,26 \pm 0,08 нг/мл (p<0,05).

Надалі було проаналізований показник даного цитокіну залежно від віку дітей. Найвищий рівень TGF- β 1 виявлено у дітей 2–3 років із ВПН (8,87 \pm 0,01 нг/мл). Достовірно меншим (p<0,05) був показник у дітей віком 1–2 років (7,21 \pm 0,35 нг/мл) та 1 міс. – 1 року (4,64 \pm 0,33 нг/мл). Серед дітей з ППН найвищий показник (5,82 \pm 0,12 нг/мл) спостерігався у віковій групі 1–2 роки та був достовірно нижчим (p<0,05) у дітей інших віко-

вих груп (1 міс. – 1 р. – 3,98 \pm 0,21 нг/мл, 2–3 р. – 4,38 \pm 0,03 нг/мл). У групі контролю показник даного маркера був достовірно нижчим (1,8 нг/мл та менше) та не залежав від віку (p<0,05). Тому можна сказати, що при вторинному генезі захворювання рівень TGF- β 1 залежить від віку та достовірно (p<0,05) вищий у дітей 2–3 років (8,87 \pm 0,01 нг/мл).

Гендерна характеристика плазмової концентрації TGF- β 1 показала, що його рівень був підвищеним у всіх хворих дітей. Однак у хлопчиків реєструвалися достовірно (p<0,05) вищі показники, ніж у дівчаток: при ППН хлопчики – 6,85 \pm 0,01 нг/мл, дівчатка – 4,67 \pm 0,32 нг/мл; при ВПН хлопчики – 8,4 \pm 0,06 нг/мл, дівчатка – 6,74 \pm 0,12 нг/мл. Отримані дані вказують на підвищену продукцію маркерів фіброзоутворення у хлопчиків, хворих на пієлонефрит на тлі МСР.

У ході дослідження усім дітям визначали алейні поліморфізми гена TGF- β 1 (C-509T та T+869C). У більшості дітей першої підгрупи виявлені типові варіанти алелей (-509 TT; +869 CC відповідно у 94,4% та 91,6% дітей). Атиповий варіант гена TGF- β 1 (-509 CC; +869 TT) зустрічався, відповідно, у 29 (90,6%) та у 26 (81,25%) дітей із пієлонефритом на тлі МСР, що вказує на схильність до підвищеної продукції TGF- β 1 саме у дітей, хворих на пієлонефрит на тлі МСР (табл.).

У подальшому нами проведена гендерна характеристика отриманих результатів. Встановлено, що атипові варіанти гена TGF- β 1 достовірно частіше (p<0,05) зустрічаються серед представників чоловічої статі. Так, поліморфізм гена TGF- β 1 (-509 CC) визначений у 19 (65,51 \pm 2,92%) хлопчиків та у 10 (34,48 \pm 3,01%) дівчаток. Водночас атиповий варіант (+869TT) зустрічався у 15 (57,69 \pm 2,43%) хлопчиків та у 11 (42,30 \pm 3,13%) дівчаток (p<0,05).

Також було проведено аналіз взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена TGF- β 1 та ступенем МСР. Встановлено, що поліморфізм гена TGF- β 1 (-509 CC) зустрічався достовірно частіше (p<0,05) у хворих із II ст. МСР – 10 (31,25 \pm 0,001%) дітей та із III ст. – 9 (28,12 \pm 0,005%) обстежених. Натомість атиповий варіант гена TGF- β 1 +869 TT частіше (p<0,05) реєструвався при I ст. МСР – у 13 (40,62 \pm 0,025%) дітей. При II та III ст. МСР даний поліморфізм зустрічався достовірно рідше (p<0,05) – у 7 (21,87 \pm 0,05%) та у 6 (18,75 \pm 0,01%) обстежених відповідно.

У дітей із ВПН нами виявлений сильний кореляційний зв'язок між рівнем TGF- β 1 та атиповими варіантами гена (-509 CC r_{xy}=0,85 та +869TT r_{xy}=0,7).

Також було встановлено сильний кореляційний зв'язок між підвищеним ренально-кортикальним індексом (0,41 та вище) та наявністю атипового варіанта гена (-509 CC) TGF- β 1 (r_{xy}=0,92) у обстежених дітей.

Висновки

1. У більшості дітей при пієлонефриті на тлі МСР визначаються атипові варіанти алелей гена TGF- β 1 (-509 CC у 90,62% та +869 TT у 81,25%), що може бути предиктором формування фіброзу паренхіми нирок.

2. Атипівні варіанти гена TGF- β 1 (-509 CC та +869 TT) частіше визначаються у хлопчиків, ніж у дівчаток. У дітей з MCP II та III ст. виявляли атипівний варіант (-509CC) гена TGF- β 1. Натомість при I ст. рефлюксу достовірно частіше визначався поліморфізм гена TGF- β 1 (+869 TT).

3. Сильні кореляційні зв'язки між поліморфізмом гена TGF- β 1 та плазматичною концентрацією даного цитокіну вказують на гіперпродукцію TGF- β 1. Саме це може свідчити про початок процесів фіброзування у нирковій паренхімі при ВПН.

ЛІТЕРАТУРА

- Буднік Т. М. Мікробно-запальні захворювання органів сечової системи у дітей та підлітків. Методичні рекомендації / Т. М. Буднік ; ДЗ «Луганський державний медичний університет». — Луганськ, 2014. — С. 37.
- Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Д. А. Морозов, В. В. Моррисон, О. Л. Морозова, Д. Ю. Лакомова // Саратовский научн.-мед. журн. — 2011. — № 1. — P. 151—157.
- Триндюк Ю. С. Деякі аспекти діагностики пієлонефритів у дітей / Ю. С. Триндюк // Здоров'я ребенка. — 2011. — № 5 (32). — С. 36—39.
- Alireza Merrikhi. Association of urinary transforming growth factor- β 1 with the ureteropelvic junction obstruction / Alireza Merrikhi, Emad Bahraminia // Adv Biomed Res. — 2014. — Vol. 3. — P. 123.
- Almontaser Hussein. Functional polymorphism in transforming growth factor-beta-1(TGF B-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection / Almontaser Hussein [et al.] // Nephrol Dial Transplant. — 2010. — Vol. 25. — P. 779—785.
- Assessment of plasma and urinary transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in children with lupus nephritis/ Sanaa M. Abdel Salam, Safaa HA. Saleh, Eman E. El Shahawy [et al.] // Egypt J. Pediatr. Allergy Immunol. — 2011. — Vol. 9 (1). — P. 21—27.
- Genetic Control of VEGF and TGF- β 1 Gene Polymorphisms in Childhood Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux / Hyung Eun Yim, In Sun Bae, Kee Hwan Yoo [et al.] // Pediatric Research. — 2007. — Vol. 62. — P. 183—187.
- Khalil M. S. Transforming Growth Factor- β 1 SNPs: Genetic and Phenotypic Correlations in Progressive Kidney Insufficiency / Khalil M. S., El Nahas A. M., Blakemore A. I. F. // Nephron Exp. Nephrol. — 2012. — Vol. 101. — P. 31—41.
- Maimun S. The promoter region (G-800A and C-509T) polymorphisms of transforming growth factor- β 1 gene among young women with recurrent urinary tract infection/ Maimun Syukri // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. — 2014. — Vol. 15, Issue 2. — P. 125—130.
- Transforming growth factor-beta1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: Diagnosis and follow-up. / Sager C., Lopez J. C., Duran V. [et al.] // Int. Braz. J. Urol. — 2009. — Vol. 35. — P. 315—23.
- Transforming growth factor- β 1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria / Dimitrios S. Goumenos, Sotiris Tsakas, Abdel Meguid El Nahas [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 17 (12). — P. 2145—2152.

Поліморфні варіанти гена TGF- β 1 при пієлонефриті на фоні бульбурно-мочеточникового рефлюксу у дітей раннього віку

Н.І. Токарчук, І.В. Одарчук, Н.В. Заїчко

Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, Україна

Цель: визначити плазміну концентрацію TGF- β 1 у хворих пієлонефритом дітей і вивчити вплив алельних поліморфізмів гена TGF- β 1 (-509 C/T, +869 T/C) на предрасположеність до розвитку нефросклероза при пієлонефриті на фоні бульбурно-мочеточникового рефлюксу (ПМР) у дітей раннього віку.

Пациенти і методи. Під наглядом було 68 дітей з пієлонефритом, знайдених на лікуванні в нефрологічному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні. Першу групу склали 36 дітей без ознак ПМР. Во другу групу вошли 32 дитинки з пієлонефритом на фоні ПМР. Вміст TGF- β 1 визначали імуноферментним методом (ELISA). Визначення поліморфізмів гена TGF β 1 (C-508T і T+869C) проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Результати. У більшості дітей при пієлонефриті на фоні ПМР визначаються атипичні варіанти алелів гена TGF- β 1 (-509 CC в 90,62% і +869 TT у 81,25%), що може бути предиктором формування фіброзу паренхіми нирок. Атипичні варіанти гена TGF- β 1 (-509 CC і +869 TT) частіше виявляються у хлопчиків, ніж у дівчаток. У дітей з ПМР II і III ст. визначали атипичний варіант (-509CC) гена TGF- β 1. Зате при I ст. рефлюксу достовірно частіше визначався поліморфізм гена TGF- β 1 (+869 TT). Сильні кореляційні зв'язки між поліморфізмом гена TGF- β 1 і плазміною концентрацією даного цитокіну вказують на гіперпродукцію TGF- β 1.

Висновки. Перспективним залишається подальше вивчення патогенетичних аспектів формування необоротних змін у нирках при пієлонефриті на фоні ПМР у дітей раннього віку.

Ключові слова: пієлонефрит, бульбурно-мочеточниковий рефлюкс, діти раннього віку, трансформуючий фактор росту, поліморфізм гена.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):115-118; doi10.15574/SP.2015.71.115

Polymorphic variants of TGF- β 1 genes in pyelonephritis affected by the vesicoureteral reflux in infants

N.I. Tokarchuk, I.V. Odarchuk, N.V. Zaichko

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Objective: to determine the plasma concentration of TGF- β 1 in children with pyelonephritis and to study the effect of allelic polymorphisms of TGF- β 1 (-509 C/T, +869 T/C) on the predisposition to the development of nephrosclerosis pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age.

Materials and methods. Under observation there were 68 patients with pyelonephritis who were on the treatment course in Khmelnytsky regional children's hospital. The first group consisted of 36 children signs of vesicoureteral reflux. The second group consisted of 32 children sick with pyelonephritis on the background of the vesicoureteral reflux. The content of TGF- β 1 was determined by enzyme immunoassay (ELISA). Determination of polymorphisms of TGF β 1 (P-T and T+S) was performed by polymerase chain reaction in real time.

Results. Most children with pyelonephritis on the background of the vesicoureteral reflux defines atypical variants of alleles of the gene TGF-B1 (-509 CC in 90,62% and +869 TT in 81,25%), which can be a predictor of the formation of fibrosis of the renal parenchyma. Atypical variants of the gene TGF-B1 (SS - 509 and +869 TT) are identified more often in boys than in girls. In children with vesicoureteral reflux II and III article showed an atypical variant (-509CC) gene of TGF-B1. But when I grade reflux was significantly more frequently identified polymorphism of TGF-B1 (+869 TT). A strong correlation between the gene polymorphism of TGF-B1 and the plasma concentration of this cytokine indicate that the overproduction of TGF-B1.

Conclusion. Promising remains the further study of pathogenetic aspects of the formation of irreversible changes in kidneys with pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age.

Key words: pyelonephritis, vesicoureteral reflux, infants, transforming growth factor, gene polymorphism.

Сведения об авторах:

Токарчук Надежда Ивановна — д.мед.н, проф. каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; e-mail: doctor_tokarchuk@mail.ru

Одарчук Ирина Владимировна — аспирант каф. педиатрии ФПО Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Хмельницкий, ул. Каменецкая, 94; e-mail: ira-vlad@ukr.net.

Заичко Наталья Валентиновна — д.мед.н, проф., зав. каф. биологической и общей химии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 12.10.2015 г.

НОВОСТИ

Психологи придумали как не бояться зубных врачей

Ученые разработали особую когнитивно-поведенческую терапию, которая заставляет детей и взрослых, панически боящихся стоматологов и откладывающих поход к зубному до самого конца, не бояться врачей.

«Людам с дентофобией приходится вкалывать успокоительные и обезболивающие для того, чтобы они расслабились и позволили провести лечение. Это, однако, не помогает им бороться со страхом в долгосрочной перспективе, и наша методика нацелена именно на решение этой проблемы. Пяти сессий нашей поведенческой терапии достаточно для того, чтобы такие пациенты не нуждались в успокоительных при посещении зубного кабинета», — заявил Тим Ньютон (Tim Newton) из Королевского колледжа Лондона (Великобритания).

Ньютон и его коллеги разработали и опробовали эту методику на практике, наблюдая за гигиеной рта, состоянием зубов и поведением нескольких десятков добровольцев, часть из которых до смерти боялась зубных врачей, бор-машины и зубных кабинетов.

Обнаружив, что люди с дентофобией в среднем на 15% чаще страдали от кариеса и примерно в два раза

чаще испытывали проблемы со здоровьем десен и мягких тканей рта, авторы статьи решили разработать методику, которая помогла бы таким людям преодолеть свои страхи.

Ключевым элементом этого набора психологических приемов был тест, позволявший британским медикам выделить то, что именно пугало участников эксперимента, и целенаправленно бороться с этой фобией во время сессий когнитивно-поведенческой терапии. По словам Ньютона, большая часть участников боялась или бура, или уколов, и лишь небольшая часть опасалась самих докторов или прочих атрибутов стоматологии.

После четырех-пяти сессий занятий с психологом, примерно каждые четыре из пяти участников эксперимента избавлялись от необходимости принимать успокаивающие лекарства перед лечением зубов, и теряли страх перед стоматологами. Это, как рассказывает Ньютон, благоприятно сказывалось на состоянии всего их рта в целом, так как теперь британцы начинали обращаться к врачам еще до того, как боль становилась невыносимой

Источник: med-expert.com.ua