Роль нейротрофического фактора BDNF в аномалиях нейропсихомоторного развития у детей с резидуальными поражениями ЦНС



Светлана Хаджиу (д-р мед. наук, доент),

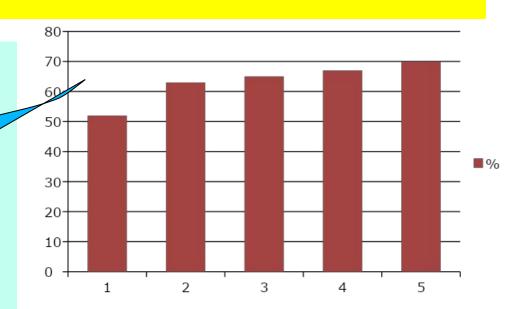
(д-р мед. наук, доент), Департамент педиатрии, Клиника Нейропедиатрии, государственный университет Медицины и Фармации «Николае Тестемицану» Кишинёв, Молдова

Киев - 20.10.2012



Что является отправной точкой?

- В последнии годы
 наблюдается рост
 нейропсихомоторных
 нарушений у детей с
 патологией мозга.
- Независимо от возраста, в процессе эволюции мозга наблюдается прогресс: в зависимости от того, что мы делаем, говорим или изучаем, как мы взаимо-действуем с другими людьми, и даже то, что мы едим.



«нейропла стичность»

«Нейропластичность»

- Это является причиной, через которую мы можем изменить когнитивнные функции, когда мы рассматриваем эту проблему.
- * Например: когда мы узнаем что-то новое и изучаем это хорошо, наш мозг создает схему синаптических связей для этого обучения.

«Нейропластичность»

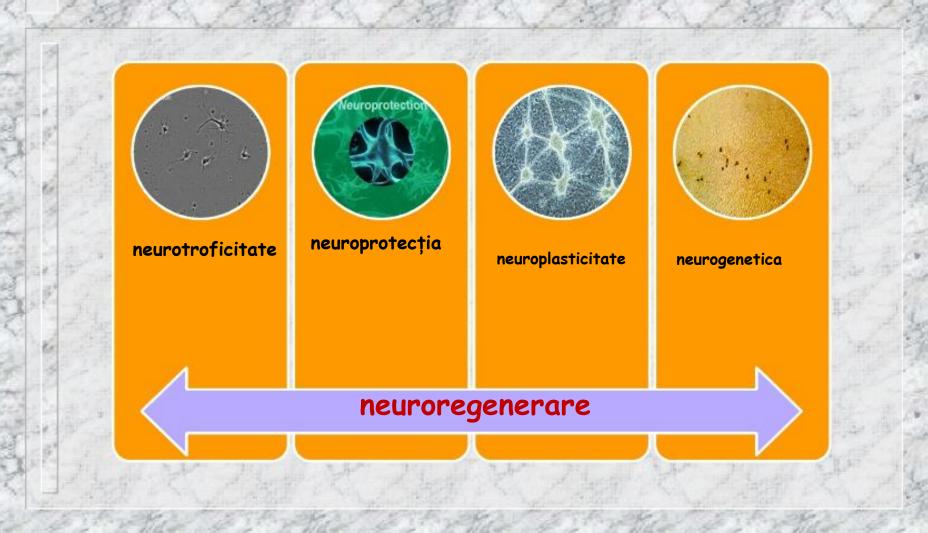
- Отличается от человека к человеку
- Зависит от коморбида



www.PozeOK.ro

- Предполагается сушествование груп клеток-стем из которых могут формироватся нейроны
- Часть здоровых структур мозга могут взять на себя функции зоны инфаркта
- Ш Большая часть востанавливается до полного выздоровления

Фундаментальные нейробиологические процессы



conf. Ion Buraga, 2012

Нейротрофические факторы (НФ)

Polipeptide cu rol reglator, secretate în mod natural de catre toate tipurile de tesuturi

CITOKINE

Sistemul nervos secretă factori neurotrofici și răspunde la acțiunea acestora.

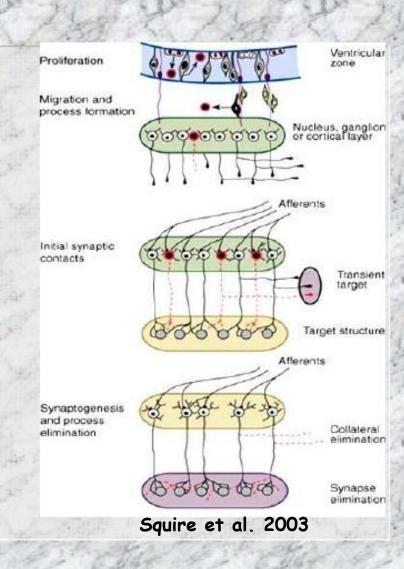
- o Interleukine
- o Interferoni
- o Factori de necroză tumorală
- o Factori de creștere

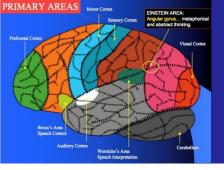
Роль нейротрофических факторов

În dezvoltarea ontogenetică

Neurotroficitate

- ♦Controlează proliferarea celulară
- ❖ Induc :
- ✓diferențierea neuronilor
- ✓ înmugurirea şi creşterea axonilor şi dendritelor □
- ✓exprimarea fenotipului de mediator
- ✓ exprimarea canalelor ionice





Что такое «нейропластичность"?

- □ Любой новый опыт, если он повторяется достаточно часто, представлен в головном мозге как путь соединия с собственной памятью.
- □ Синапсы (соединения), которые постоянно активируются, через
 постоянные тренировки. Не тренировать теряют свою силу и свежесть.
- Во время обучения и активного труда мозг функционирует усиленно и полученые когнитивные стимуляции, через этот процесс, являются полезными. Мозг развивается, сталкиваясь с проблемами в повседневной жизни и работе, что делает его функциональнее.
- □ Чем быстрее мы начинаем обучение, тем больше преимуществ для общего развития мы получим.

В последние годы придаётся особое значение концепрту «нейротрофичность»...



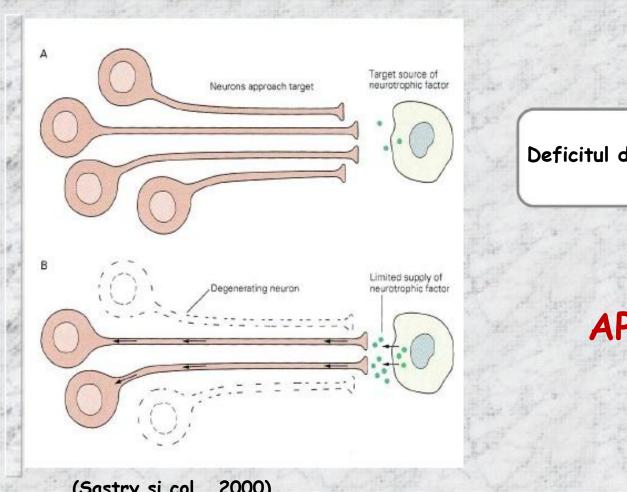
Ondine, by John William Waterhouse (1872) (явление апноэ сна)

Сложные исследования в этой области направлены на поиск методов, предотвращающих поражения и гибель нервных клеток: в условиях гипоксии, ишемии, травм, токсических поражений, нейродегенеративных процессов.

Киев - 2012



Нейротрофические факторы "a matter of survival and life"



Deficitul de factori neurotrofici



(Sastry si col., 2000)

Каковы перспективы на будущее?

Neuron

- В течение последнего десятилетия нейронаука революционно изменила наше понимание о структурах мозга и его функциональности в отношениях его изменения с возрастом и в стадии неврологических и психиатрических расстройств.
- В то же время мозг является последним рубежом в области биологических наук, еще полон тайн, которые связаны с его внутренней функциональностью.
- В последнии годы довольно усилено исследуются НФ. (Katoh-Semba et al., 1997; Nelson et al., 2006).

Receptor

Роль НФ

- Играют важную роль в развитии,
 поддерживании и созревании нервной системы.
- ♦ Поддерживают "mediatore fenotip"
- Повышают резистентность нервных клеток на воздействие вредных факторов = "Neuroprotection"
- Stimulează пластичность и синаптическую актиность= "Neuroplasticit"



- ✓ Последние 50 лет, это является областью постоянного изучения, которое дает возможность новых открытий в области основных фундаментальных биологических воздействий «клетка- клетка».
- ✔ Играют главную роль в развитии и поддерживании массивного и элегантного комплекса: биологической машины мозг.
- Влияют на пролиферацию, дифференциацию, созревание, выживание, миграцию клеток; на рост аксонов и дендритов, на синаптическую пластичность и взаимодействие нервных и глиальных клеткок.
- ✔ Играют ключевую роль в процессах формирования сложных связей, включая поведение, питание, тревогу, депрессию и эрудицию.

Какаю функцию выполняет нейротрофический фактор (BDNF)?

- ✓ BDNF принадлежит к семейству нейротрофинов и способствует развитию мозга в пре- и постнатальном периодах (Lewin and Barde, 1996; Croll et al., 1998).
- В мозге взрослого человека BDNF имеется в больших концентрациях. (Castren et al., 1993; Jankowsky and Patterson, 1999 (Bartha A.I., Foster-Barber A., Miller S.P. et al. 2004).
- ✓ Недавние исследования сообщили изменения в уровнях BDNF (низкий уровень) в сыворотке крови больных с психическими расстройствами: депрессивный синдром, шизофрения, расстройства пищеварения и аутизм, по сравнению с контрольной группой (Тоуоока et al., 2002; Nakazato et al., 2003; Shimizuet al., 2003).



Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

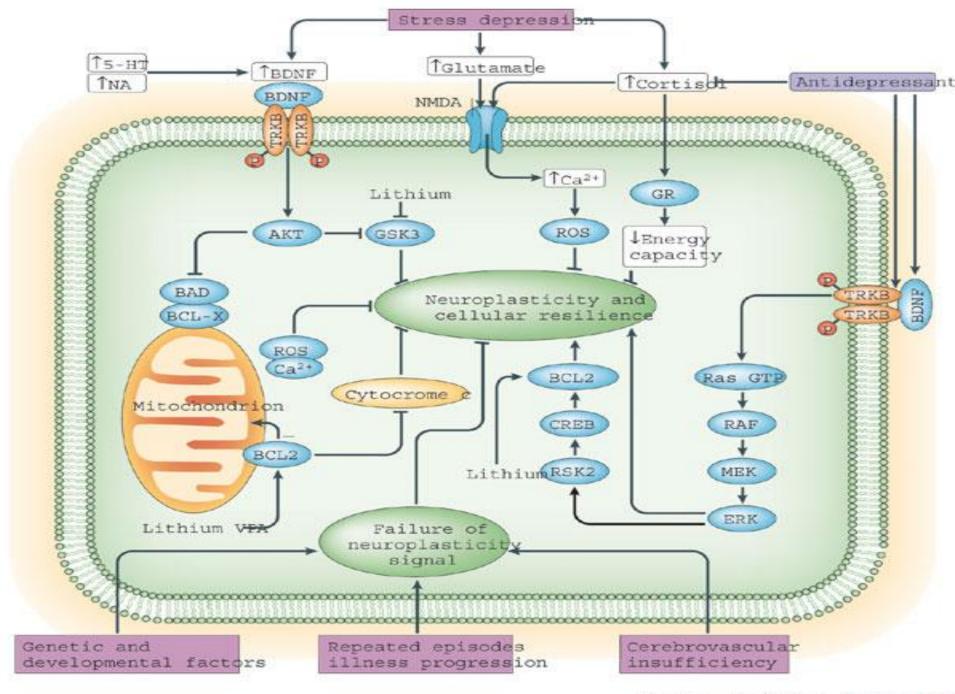


BDNF обеспечивает выживание нейронов, поддерживает определенную нервную деятельность, модулирует высвобождение нейромодуляторов, участвует в процессах нейропластичности и усредняет потенциализацию нервых клеток на ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ (Castren et al., 1993, Jankowsky and Patterson, 1999, (Bartha A.I., Foster-Barber A., Miller S.P. et al. 2004).

cAMP

BDNF действует на все классы <mark>чувств</mark>ительн<u>ы</u>х нейронов, способствует СREВ дифференцифицимотонейронов in vitro и спасает эти клетки от естественной запрограммированной и спровацированной (через аксотомию у новорожденных животных) смерти (Mureşanu D_F: 2001)

Brain-Derived Neurotrophic Factor



Akryanishorts

- □ В одном из исследований, результаты собранных проб, предполагают возможную связь между сыворотночной концентрацией BDNF и аутизмом у детей с анормальным развитием мозга.
- □ В группе контроля концентрации сыворотночного BDNF повышались в процессе интенсивного роста (первые годы жизни), затем уровень немного снижался по достижению зрелости. У аутистов этот процесс запаздывал (Nelson et al., 2001; Miyazaki et al., 2004).
- □ Средние уровни BDNF были значительно ниже у детей в возрасте от 0-9 лет по сравнению с контрольной группой, указывающий на задержку синтеза BDNF во время развития (Ritsuko Katoh-Semba, Rie Wakako, Taku Komori, Hiroko Shigemi, Noriko Miyazaki, Hironori Ito, Toshiyuki Kumagai, Masako Tsuzuki, Kenji Shigemi, Futoshi Yoshida, Atsuo Nakayama, 2007)

<mark>Цанные современных</mark> исследований



- Изменения уровня BDNF в крови у пациента, меняется под влиянием внутренних и внешних факторов, таких как ДЦП или при приёме некоторых лекарства (Boddaert et al., 2004; Zilbovicius et al., 2006).
- Уровень BDNF играет важную роль в процессах
 нейропластичности у больных эпилепсией (Nelson et al., 2001; Miyazaki et al., 2004; Hashimoto et al., 2006).
- Белок BDNF регулирует модуляцию возбуждающих и тормозящих синаптических передач нейромодуляторов GABAA-рецепторов в эпилепсии. Угнетает токи пост-синаптических медиаторов. Данный механизм потенциально был описан как "up-regulator" (Nelson et al., 2001; Miyazaki et al., 2004; Hashimoto et al., 2006).

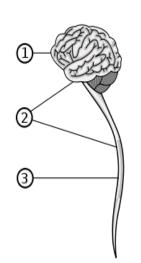


Роль BDNF при мозговых ишемиях?

- Многочисленные исследования на крысах и обезьянах доказали роль BDNF как нейропротектора при мозговых ишемиях (Arai şi col., 1996, Kokaia Z. et al., 1996).
- о Было доказано повышение в несколько раз количества иммунореактивных клеток BDNF в лобной коре вне зоны поражения через 2 часа после инсульта (Kokaia Z. et al., 1996).
- Было описано, что одна внутрижелудочковая иньекция BDNF активизирует рецепторы Trk (ответственные за BDNF) в нескольких участках мозга у крыс на 7-й послеродовой день (Cheng Y. et al., 1997).
- BDNF защищает 90% нервной ткани от потерь вследствии гипоксической ишемии, если введена до ишемии и защищает 50% нервной ткани, когда назначается после инсульта. BDNF является потенциальным лечением при асфиксии и других перинатальных поражений (Cheng Y. et al., 1997).
- Другие исследования на животных доказали эффективность BDNF на пораженные нейроны, вызванные асфиксией, путём уменьшения зоны ишемии (Korhonen et al., 1998).



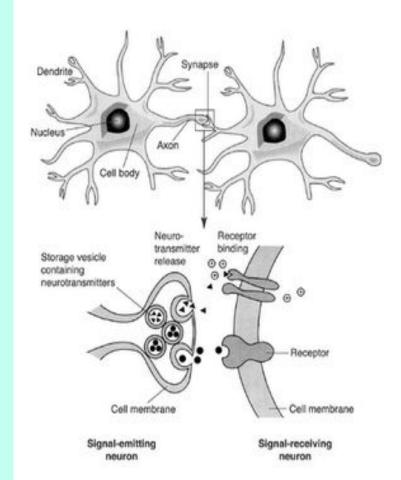
Какого значение исследований по H^Ф?



□ Возможно исследования НФ будут иметь большое значение в лечении различных неврологических заболеваний, таких как Болезнь Алсхаймера, синдром Дауна, болезнь Паркинсона, Хадчинсона, эпилепсии, инсульты мозга, перефирические нейропатии и др. (Application Deadline: Applications for this meeting must be submitted by May 31, 2009)

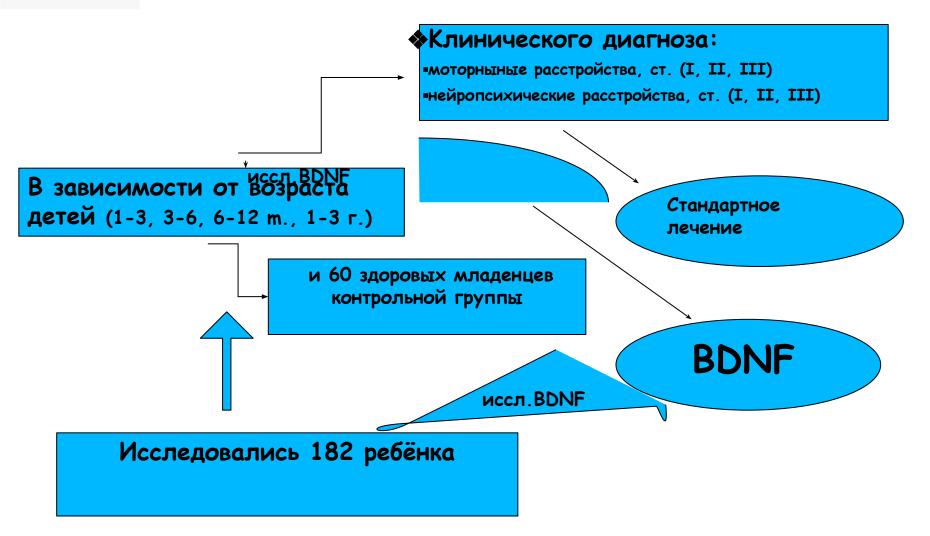
Цели

- ❖ Оценка взаимосвязей между уровнем сывороточного нейротрофичекого фактора BDNF и нейропсихологическими и моторными расстройствами у детей с резидуальными поражениями ЦНС.
- Корректирующие терапевтические перспективы.





Материал и методы исследования





Клинические исследования:

Оценка невроло-гического статуса

С Периодичностью в 3 месяца Scara CAT/CLAMS (Cognitiv Adaptiv Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale)

Оценка когнитивного развития выразительность речи, восприимчивость, сенсориальные и визуальные взаимодействия, моторика и.т.д. путём тестирования

Дополнительно е обследование

 $HC\Gamma$, ЭЭ Γ , TC-скан и MPT гол. мозга

Уровень сывороточного BDNF методом имунноферметативного анализа во всех группах (метод ELIZA, имунный анализатор STAT FAX-303)

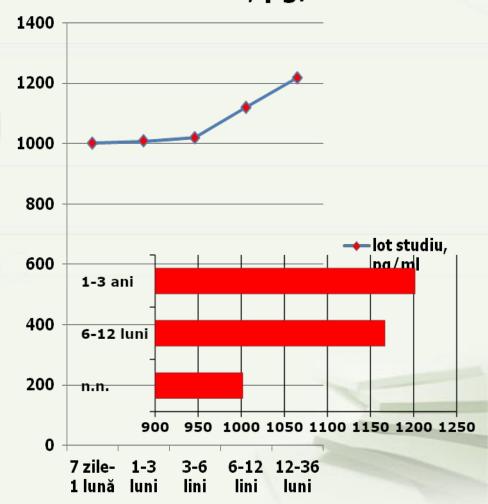


Уровень сыворотночного BDNF контрольная группа

(7 дней - 36 месяцев)

- Было статистически достоверно определено значительные различия сывороточного BDNF: 1002 пг/мл (н.р.), 1167 пг/мл (6-12 месяцев) и 1202 пг/мл (1-3 лет).
- У здоровых детей уровень сыворотночного BDNF увеличился статистически достоверно в первые годы жизни: возраст 1 год (17%), 3-х лет (25%). (Ritsuko Katoh-Semba, Rie Wakako, Taku Komori, Hiroko Shigemi, Noriko Miyazaki, Hironori Ito, Toshiyuki Kumagai, Masako Tsuzuki, Kenji Shigemi, Futoshi Yoshida, Atsuo Nakayama 2007)

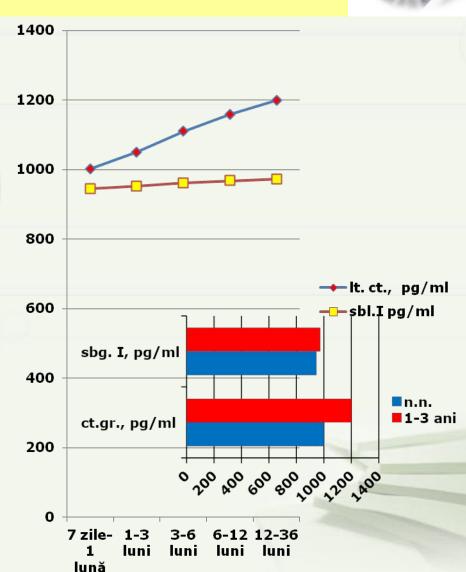
lot studiu, pg/ml



Уровень сыворочного BDNF в пдг.1, (M + m)



- Средний уровень BDNF был значительно ниже по сравнению с КГ на 18,9% .
- Средние статистические колебания: 945,6 пг/мл (н.д., р< 0,05) и 973,4 пг/мл (6-36 мес., р < 0,1) 5,53% < КГ.
- Уровень BDNF в пдг I (6-36 мес.) увеличивался незначительно: 2,7% в возрасте до 3 лет по сравнению с пдг н. д.
- •32% детей из этой подгруппы (с низким уровенем BDNF) имели повышенный риск развития нейропсихологических расстройств лёгкой степени: нарушение поведения, сложности в обучении......

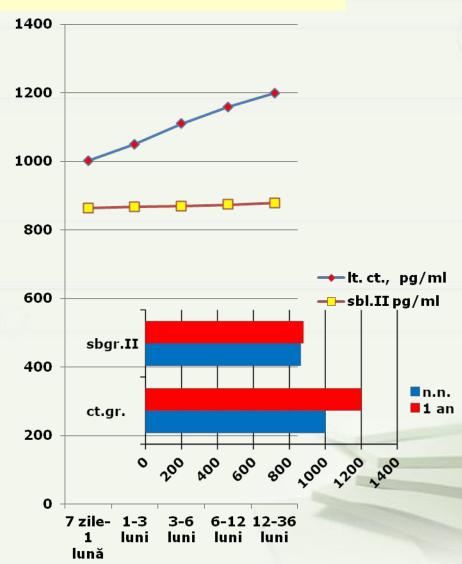




Уровнь сывороточного BDNF пдг.II

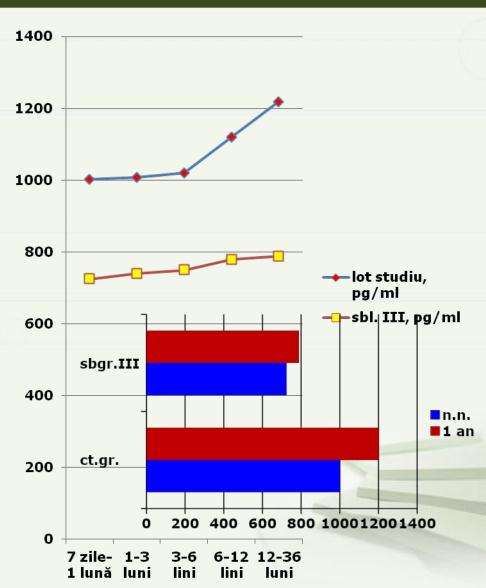
pg/ml, (M+m)

- Средний уровень BDNF был значительно ниже по сравнению с KГ- на 26,75%.
- ■Статистические колебания: между 864 (н.д.) и 879 пг/мл (6-36 мес.), 13,7% < КГ.
- Уровень BDNF вырос на 1,89% к первому году жизни по сравнению с пдг. II (н. д.).
- У 25% детей повышенный риск развития нейропсихомоторных растройств легкой и средней степени, у 4%-минимальные уровени (р< 0,05) (повышенный риск ДЦП).



Уровнь сывороточого BDNF пдг.III pg/ml, $(M\pm m)$

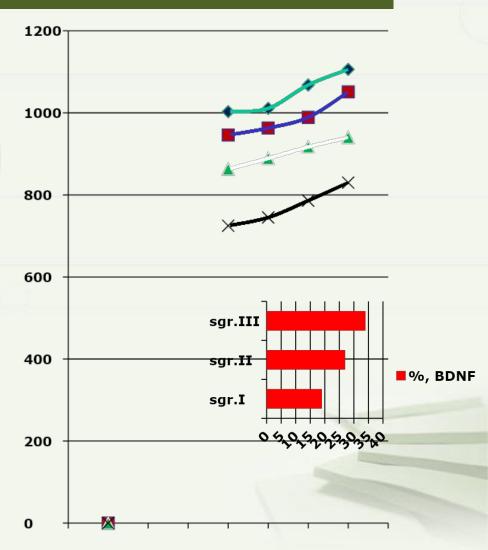
- Средние уровни BDNF были значительно ниже, по сравнению с КГ, статистические колебания: 725 пг/мл (н.д.) и 789 пг/мл (6-36 мес.), 27,57% «КГ.
- Э Увеличение уровня BDNF на 8% к одному году по сравнению с пдг н.д. На 34,25% ниже, чем уровень BDNF в КГ.
- ЭЗначительно низкие уровни BDNF были обнаружены у детей с умственной отсталостью, задержкой моторного и умственного развития, эпилептическими припадками.
- Большинство детей из пдг III представили тяжёлые невроло-гические осложнения к 12-36 месяцев.





Сравнительный анализ уровней сыворотночного BDNF в разных исследуемых группах

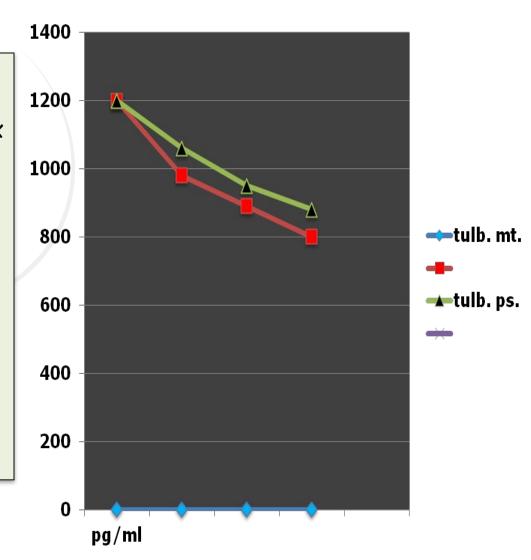
- Было статистически установлено возможность низких уровеней BDNF по сравнению с КГ на 26,75% в пдг.II, на 34,25% пдг.III, пдг. I (18,9%).
- Это указывает на задержку в росте уровня BDNF и замедление созревания нервной системы.
- Таким образом низкий уровень BDNF может быть косвенным показателем тяжести развития психомоторной инвалидности (соответственно, когда уровень BDNF увеличивается, уменьшается и серьезность психомоторных расстройств).





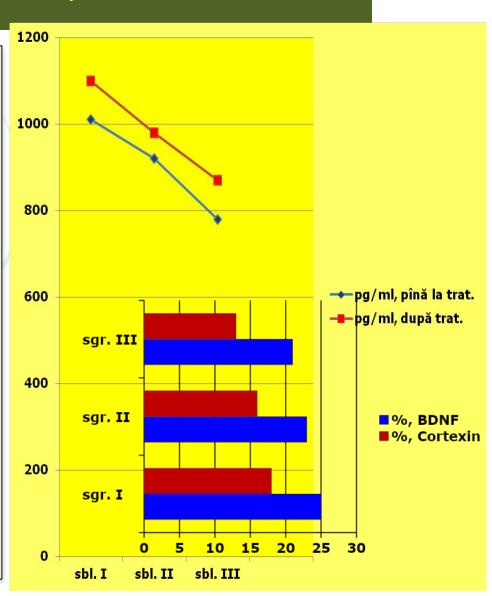
Сравнительный анализ уровней сыворотночного BDNF

- □Установлено, что возможность низких уровней BDNF может выше при тяжёлых нарушениях моторики по сравнению с нейропси-хическими расстройствами (7% пдг. III).
- □ Вероятность пониженного уровеня BDNF выше в пдг. III, особенно у детей с тяжелыми неврологическими расстройствами, по сравнению с легкими формами.



Сравнительный анализ уровней сыворотночного BDNF у детей с моторными расстройствами (получающие BDNF)

- 46 детей (3 мес-1 года) с нарушениями моторики (пдг. I-16, -/II-15, -III-15) получили курс нейротрофических препаратов (BDNF) (от 6 до 12 мес.).
- После 6 месяцев уровень сыровоточного BDNF увеличился на 21% (пдг. III), 23% (пдг. II), 25% (пдг. I).
- Полученные результаты предполагают, что нейротрофики стимулирует секрецию BDNF который играет важную роль в процессах развития моторики.



Сравнительный анализ уровней BDNF у детей с нервно-психическими расстройствами (получающие BDNF)

49 детей (1-3 года) с
нейропсихическими
расстройствами (пдг. I-17,
-I-16, -III-16) получили
курс BDNF.

Сывороточный BDNF
 увеличился на 39% (пдг. I),
 34% (гр. II), 27% (гр.III).

 ВDNF, является нейротрофиком, который более стимулирует нейропсихическое развитие ребёнка, чем развитие моторики.

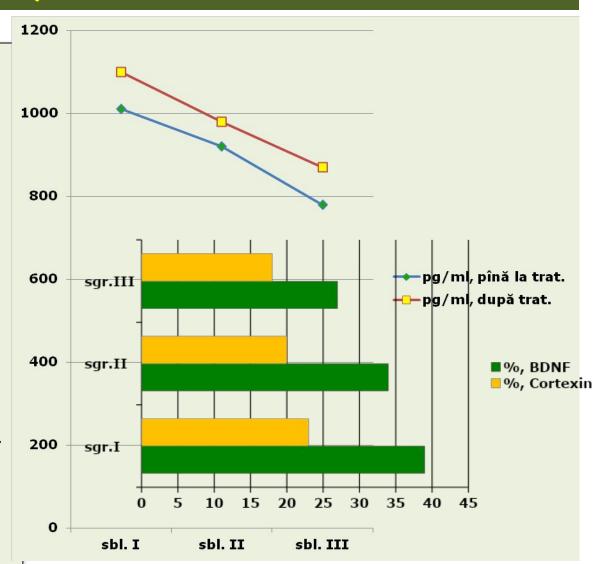




Figura 1. (A) MRI axială în regim T1 efectuat în perioada neonatală, se descriu semnale modificate la nivel cortical și la nivelul ariilor substanței albe, (B) - la 4 luni, în același regim și (C) la vîrsta de 4 ani dezvăluie arii de encefalomalacie și schimbări atrofice (BDNF - 780, 794, 810 pg/ml, 902 pg/ml dup[tratament)

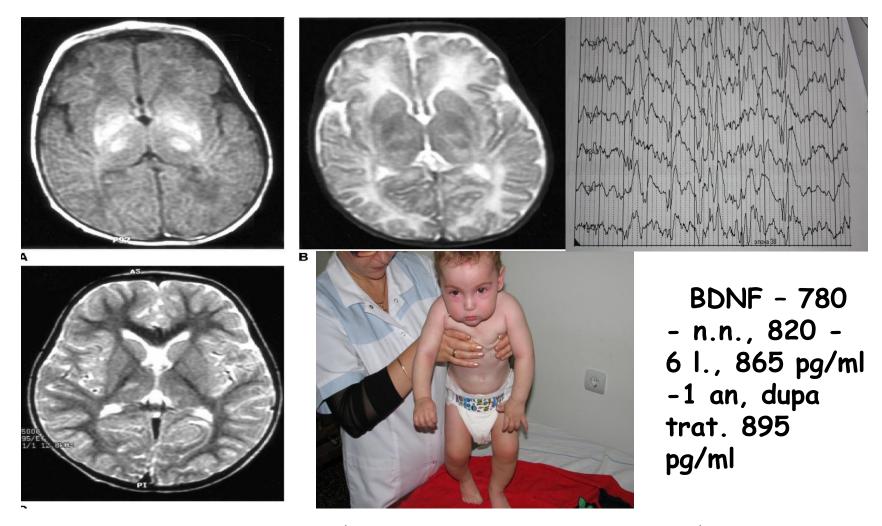


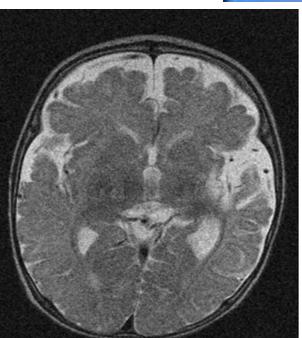
Figura 2, (A) MRI axial în regimul II, relevă arii hiperintense în talamus şi nucleul lenticular, (B) MRI în regimul T2 la acelaşi nivel, în aceleaşi arii se evidenţiază hiposemnal. (C) MRI în T2 la 4 ani se înregistrează semnale hiperintense la acelaşi nivel. BDNF - 780, 820, 865 pg/ml, dupa trat. 895 pg/ml



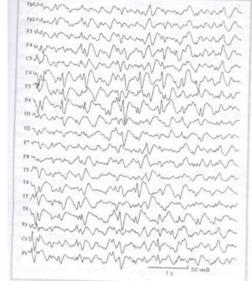
BDNF -780 - n.n., 820 - 6 l., 865 pg/ml -1 an, dupa trat. 895 pg/ml







Hipsarirmie atipică





SHMMARY

In this study we determined the brainderived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of children with various levels of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (PHIE) in acute and retrieval periods.

A higher level of BDNF is associated to a better protection of brain against destruction, maintaining the neuronal survival and differentiation. The low BDNF level in serum of new-borns with PHIE constitutes an objective criterion in prognostic of neuro-psychical and motor disabilities.

In severe PHIE the processes of neurogenesis are decompensated and the cortical neurons are not protected against destruction. In this case, the low BDNF level is not sufficient to maintain efficiently the processes of neuro-trophicity and neuro-regeneration. Administration of the neurotrophic factor protects sensible cerebral tissues against hypoxicischemic injuries.

KEY WORDS BDNF, NEUROTRO-PHIC FACTORS, PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY, CEN-TRAL NERVOUS SYSTEM



From: http://brainconnection.positscience.com/med /edimg/l/child-brain.jpg

THE ROLE OF THE NEUROTROPHIC FACTOR BDNF IN PERINATAL HYPOXICISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

NOVELTY OF THE TOPIC

Neuropsychical pathology (npp) represents one of the most frequent causes of invalidation in children from Republic of Moldova.

Perinatal hypoxic-ischemic injury (PHIE) constitutes the most important cause of invalidity and infantile mortality because of its consequences on the central neurvous system (CNS) [4, 6, 13, 23]

They have estimated that 2 to 4 % of in term newborns (**n.b**) present hypoxia during birth or shortly before birth [23].

– After years of experimental research on animals with a series of pharmacological agents (free radical synthesis inhibitors, free radical sweepers, antagonists of glutamate-type amino acid excitators, blockers of calcium canals, inhibitors of nitric oxide), glucocorticoids, and Phenobarbital, they have shown the inefficiency of the latest in prevention and treatment of secondary cerebral iniuries PHIE.

- Hereby, the most important problem of neonatology and neuropediatries remains unsolved [8, 21, 23, 26].

At the present time, a number of studies confirms the role of neurotrophic factors in the maintenance of neurotrophicity in hypoxic-ischemic

injuries of the brain [3, 21, 26]. Though, until now, no estimative clinical studies regarding neurotrophic disorders correlated with PHIE have been done.

The experimental studies on neurotrophic factors represent the main part of all fundamental researches in neurobiology.

Experimental results on animals and cells' cultures have shown that these factors have spectacular effects with perspectives of therapeutic application in the near future [21].

► The present study is an important scientific value due to the actuality of the broached direction, therapeutic and prophylactic perspectives in the treatment of child neurologic pathology.

The physicians will be able to use the obtained results in order to see more clearly the injury mechanisms of PHIE.

STUDY OBJECTIVES

Assessment of BDNF level in the serum of children with diverse grade perinatal hypoxic-ischemic injuries in acute and recovery periods. The study will confirm the neuroprotective, neurotrophic, neuroregenerative, neurometabolic roles and the therapeutic and prophylactic perspectives of BDNF.





SHMMARY

In this study we determined the brainderived neurotrophic factor (BDNF) in the serum, of children with various levels of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (PHIE) in acute and retrieval periods.

A higher level of BDNF is associated to a better protection of brain against de struction, maintaining the neuronal survival and differentiation. The low BDNF level in serum of new-borns with PHIE constitutes an objective criterion in prognostic of neuro-psychical and motor disabilities.

In severe PHIE the processes of neurogenesis are decompensated and the cortical neurons are not protected against destruction. In this case, the low BDNF level is not sufficient to maintain efficiently the processes of neuro-trophicity and neuro-regeneration. Administration of the neurotrophic factor protects sensible cerebral tissues against hypoxicischemic injuries.

KEY WORDS

BDNF, NEUROTROPHIC FACTORS, PERINATAL HYPOXICISCHEMIC ENCEPHALOPATHY, CENTRAL NERVOUS SYSTEM



From: http://brainconnection.positscience.com/med /edimg/l/child-brain.jpg

THE ROLE OF THE NEUROTROPHIC FACTOR BDNF IN PERINATAL HYPOXICISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

NOVELTY OF THE TOPIC

Neuropsychical pathology (npp) represents one of the most frequent causes of invalidation in children from Republic of Moldova.

Perinatal hypoxic-ischemic injury (PHIE) constitutes the most important cause of invalidity and infantile mortality because of its consequences on the central neurvous system (CNS) [4, 6, 13, 23].

They have estimated that 2 to 4 % of in term newborns (**n.b**) present hypoxia during birth or shortly before birth [23].

– After years of experimental research on animals with a series of pharmacological agents (free radical synthesis inhibitors, free radical sweepers, antagonists of glutamate-type amino acid excitators, blockers of calcium canals, inhibitors of nitric oxide), glucocorticoids, and Phenobarbital, they have shown the inefficiency of the latest in prevention and treatment of secondary cerebral iniuries PHIE.

- Hereby, the most important problem of neonatology and neuropediatries remains unsolved [8, 21, 23, 26].

At the present time, a number of studies confirms the role of neurotrophic factors in the maintenance of neurotrophicity in hypoxic-ischemic

injuries of the brain [3, 21, 26]. Though, until now, no estimative clinical studies regarding neurotrophic disorders correlated with PHIE have been done.

The experimental studies on neurotrophic factors represent the main part of all fundamental researches in neurobiology.

Experimental results on animals and cells' cultures have shown that these factors have spectacular effects with perspectives of therapeutic application in the near future [21].

► The present study is an important scientific value due to the actuality of the broached direction, therapeutic and prophylactic perspectives in the treatment of child neurologic pathology.

The physicians will be able to use the

The physicians will be able to use the obtained results in order to see more clearly the injury mechanisms of PHIE.

STUDY OBJECTIVES

Assessment of BDNF level in the serum of children with diverse grade perinatal hypoxic-ischemic injuries in acute and recovery periods. The study will confirm the neuroprotective, neurotrophic, neuroregenerative, neurometabolic roles and the therapeutic and prophylactic perspectives of BDNF.



заключения:



- Накопленные результаты преполагают возможность взаимосвязи между уровнем концентрации сывороточного BDNF и нарушениями психомоторного развития у детей с аномалиями процессов созревания нервной системы.
- № Результаты исследования показало, низкие уровни сывороточного BDNF у детей с тяжелыми нарушениями моторики по сравнению с контрольной группой; у детей с легкими расстройствами эти отклонения были незначительными.
- ✓ Предположено значительное повышение уровня BDNF в контрольной группе в первые годы жизни ребёнка, по сравнению с возростом 1-3 месяцев, что доказывает участие BDNF в поддержании процессов созревания нервной системы, нейропластичности и нейротрофичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ:



- Предполагаем роль BDNF на нейропсическое развитие ребенка (особенно на созревание нервных волокон в таких участках мозга как: лобные, височные и подкорковые центры, отвечающие за развитие речи, поведения, эмоций и т.д.).
- Низкие концентрации нейротрофических факторов влияют на синаптическую пластичность и взаимодействие нервных и глиальных клеток, играя ключевую роль в комплексном поведении ребенка, в том числе в приобретении новых слов, познания, эмоциональности и др.
- Ишемические поражения нервной системы в перинатальном периоде стигмируют нейропсихическое развитие ребёнка (двигательные навыки, поведение, речь, когнитивные функции, и т.д.).
- Для улучшения нейропсихомоторного развития и снижения инвалидности мы рекомендуем назначение экзогенных нейротрофических факторов.

Что мы должны делать?

Как сказал Merilyn Albert, профессор неврологии и психиатрии Университета Медицины Johns Hopkins-«если мы поддерживаем когнитивную функцию во времени, будем функционально независимы длительное время»

Исследования нескольких стран - четыре фактора, которые могут предсказать поддерживание когнитивной функции:

1. Увеличение умственной активности, устраняя психический стресс и хороший ночной сон.

3. Повышение уровня социальной адаптации.

- 2. Увеличение физической активности путем активных и пассивных движений.
 - 4. Контроль риска поражения сосудов:

уровня BDNF, фактора роста

Увеличение числа глиальных клеток

 Преимущества этой практики будут чувствоваться на уровнях всего мозга синапсов и нейронов, осушествляя улучшение познавательной и двигательной функции.

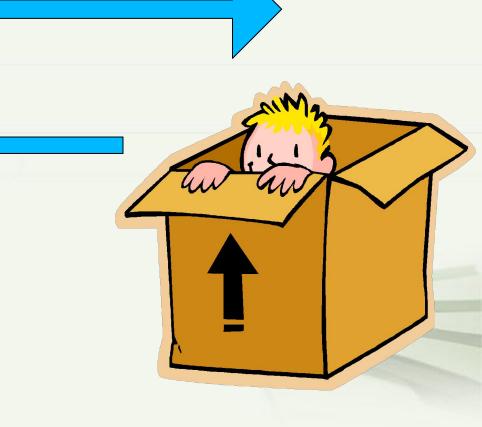


Терапевтические перспективы

Начни как можно раньше комплексное лечение!

Ты можешь мне помочь?







«И если вы не готовы изменить свое мышление, ничего больше не поможет» Ніростат 460-377 до н.э.

СПАСИБО ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ!



