

Защита печени: профилактика и лечение, доступные каждому



Вардхман Хелскейр
Уважні до комплексного здоров'я

Современный мир диктует человеку новые условия. Фастфуд, алкоголь, газированные напитки на основе подсластителей и прочие гастрономические пристрастия, не всегда качественные продукты питания — все это накладывает отпечаток и негативно сказывается на работе не только пищеварительной, но и других систем организма. Именно поэтому так важно позаботиться об одном из жизненно важных органов, который является своеобразным фильтром нашего организма, — печени.

На сегодняшний день заболевания печени все чаще отмечаются в мировой медицинской практике и становятся глобальным бременем общественного здравоохранения. При этом большинство людей с теми или иными патологическими изменениями в печени зачастую не предъявляют жалоб, отмечая лишь периодическое ощущение тяжести в правом подреберье (Sweet P.H. et al., 2017). При неконтролируемом течении заболевания печени могут переходить в более тяжелые стадии, осложняясь воспалительным процессом (неалкогольный стеатогепатит), ассоциируемым с прогрессирующим фиброзом, в результате трансформироваться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (Santhekadur P.K. et al., 2017). Последнюю чаще выявляют при уже имеющемся циррозе печени, однако есть доказательства того, что она может развиваться при нецирротической неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите, и что сам по себе стеатоз печени может способствовать канцерогенезу. Кроме того, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и другие заболевания являются признанными факторами риска развития различных патологических изменений в печени (Massoud O., Charlton M., 2017).

Первоочередным шагом — причем как лечения, так и профилактики заболеваний печени — является модификация образа жизни. Рекомендации ведущих международных организаций, таких как Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016), основаны преимущественно на коррекции массы тела посредством комбинации физической активности и диетических паттернов с ограничением калорийности пищи. Важна минимизация, а лучше — полный отказ от вредных привычек.

Согласно Глобальным практическим рекомендациям «Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит» Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation) в настоящее время нет одобренных, основанных на доказательствах, фармакологических методов лечения при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите (LaBrecque D.R. et al., 2014). Однако существуют различные фармакологические агенты, благоприятно влияющие на ткань и функцию печени.

В качестве такого вспомогательного средства может быть применен комплекс Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР фармацевтической компании «Vardhman Healthcare», основными компонентами которого являются **N-ацетилцистеин** и **L-орнитин-L-аспартат** (L-ornithine-L-aspartate — LOLA).

Использование N-ацетилцистеина затрагивает несколько направлений в медицине: он является препаратом выбора при интоксикации, вызванной передозировкой парацетамола, у пациентов с респираторными заболеваниями, а также с патологией печени благодаря его антиоксидантным свойствам (Kemp R. et al., 2017). Продемонстрировано, что N-ацетилцистеин снижает проявления гепатотоксичности, обусловленной применением опиоидных анальгетиков (Adikwu E., Bokolo B., 2017).

Установлено, что окислительный стресс может быть основной причиной развития инсулинорезистентности, обусловленной дефицитом витамина D. При этом в исследовании на животных показано, что показатели резистентности к инсулину и нарушения

обмена веществ у мышей в значительной степени улучшились после терапии N-ацетилцистеином (Cui Z.H. et al., 2017). Таким образом, выявлено, что ингибирование окислительного стресса с помощью N-ацетилцистеина уменьшает проявления инсулинорезистентности у мышей с дефицитом витамина D.

Установлено, что N-ацетилцистеин в составе комбинированной терапии при тяжелых идиосинкразических повреждениях ткани печени проявляет эффективность в отношении снижения уровня печеночных ферментов (Borlak J. et al., 2017).

Гепатотоксичность лекарственных средств является актуальной проблемой во всем мире. В настоящее время более 1000 препаратов являются гепатотоксичными и могут стать причиной развития острого фульминантного гепатита и гепатоцеллюлярной недостаточности. Токсичность парацетамола в отношении печени связана с накоплением его токсического метаболита, который является свободным радикалом и усиливает перекисное окисление липидов, что в результате каскада патологических изменений приводит к гибели гепатоцитов. В ходе исследования M. Ghonghadze и соавторов (2017) оценена эффективность N-ацетилцистеина в качестве моно- и в составе комбинированной терапии в модели крыс с острым токсическим гепатитом, индуцированным парацетамолом. Монотерапия N-ацетилцистеином улучшила функцию печени, уменьшила массу органа и снизила смертность животных. При этом достигнуто нормальное значение лабораторных показателей функции печени.

Важнейшую роль в комплексе терапевтических мероприятий играют активные методы детоксикации с применением препаратов, снижающих образование и абсорбцию аммиака в толстом кишечнике, связывающих его в крови и стимулирующих его нейтрализацию в печени и мышцах (Shioya A. et al., 1964; Скворцов В.В. и соавт., 2012). В организме здорового человека при адекватном рационе LOLA, также входящий в состав комплекса Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР, синтезируется *de novo* в достаточном количестве, однако при различных заболеваниях, повреждении тканей, повышенных метаболических требованиях, в частности росте организма, в период беременности или при дефиците ферментов цикла Кребса, необходимо его дополнительное введение (Sikorska H. et al., 2010).

Ежедневное применение LOLA в дозе около 1 г/сут является безопасным и, как показано *in vitro*, достаточным для предотвращения постпрандиальной гипераммониемии и стимуляции регенерации тканей (Sikorska H. et al., 2010). Более того, в высоких (>5 г/сут) дозах LOLA может быть применен в качестве лекарственного средства для снижения уровня аммиака в крови и устранения симптомов печеночной энцефалопатии (Sikorska H. et al., 2010).

Гипоаммониемическое действие LOLA связано с активацией карбамоилфосфатсинтетазы — ведущего фермента орни-



тинового цикла Кребса — в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин) и стимуляцией глутаминсинтеза в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат) (Ларионова В.Б. и соавт., 2004; Зайцев И.А., 2010; Скворцов В.В. и соавт., 2012).

LOLA включается как в общие, так и в специфические для каждой аминокислоты метаболические пути, благодаря чему его успешно применяют в клинической практике при острой и хронической патологии печени (Бурков С.Г. и соавт., 2010). Основываясь на механизмах действия в первую очередь L-орнитина, можно полагать, что этот комплекс аминокислот оказывает анаболическое влияние, блокирует мышечный катаболизм, стимулирует действие гормона роста, секрецию инсулина и потенцирует эффект последнего как анаболического гормона (Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008). При повышении содержания LOLA в организме повышается продукция энергии в орнитиновом цикле Кребса. Аспартат приводит к уменьшению зависимости клеток от получения энергии в процессе гликолиза и повышению получения энергии из жирных кислот, проходящих через печень (Бурков С.Г. и соавт., 2010).

LOLA успешно применяют при заболеваниях печени с 1960–1970-х гг. На фоне его приема отмечено снижение уровня печеночных ферментов, указывающих на наличие воспалительной активности, увеличение синтеза протеинов. В исследованиях *in vivo* показано, что предварительное введение LOLA предотвращает гипераммониемию, экспериментально вызванную эфирным наркозом. Рядом клиницистов отмечено, что при остром токсическом поражении печени применение LOLA приводило к быстрой нормализации клинико-лабораторных показателей, что нельзя было объяснить только вышеуказанным фармакологическим действием. Очевидно, подобный эффект возможен только при условии нормализации портальной гемодинамики (Ермолова Т.В. и соавт., 2009).

Результаты исследований, проведенных в течение последних нескольких десятилетий, подтвердили благоприятный эффект применения (энтерального, парентерального) LOLA у пациентов с патологией печени и печеночной энцефалопатией (Jiang Q. et al., 2009). Как установлено, он способствует достоверному снижению уровня аммиака в крови, улучшению психометрических показателей при печеночной энцефалопатии и функции печени при отсутствии очевидных побочных эффектов (Rees C.J. et al., 2000; Chen M.F. et al., 2005).

Результаты метаанализа трех рандомизированных контролируемых исследований применения LOLA в лечении пациентов с заболеваниями печени (n=212) свидетельствуют о его достоверно большей эффективности по сравнению с плацебо, особенно при выраженной печеночной энцефалопатии (относительный риск 1,87; 95% доверительный интервал 1,30–2,68; p=0,0007), чего, однако, не отмечено при субклинической форме. Побочные эффекты отмечены лишь у 3 пациентов (Jiang Q. et al., 2009).

Еще одним хорошо изученным компонентом Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР является **силимарин**, который представляет собой комплекс флавонолигнанов (силибин (силибинин), силикринин, силидианин, изосилибинин), основных биологически активных веществ плодов расторопши пятнистой (Wellington K., Jarvis B., 2001; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006). Это растение издавна применяют при заболеваниях печени и желчного пузыря, а также при различных отравлениях (Kren V., Walterová D., 2005). Однако с научной точки зрения лекарственные свойства расторопши пятнистой подтверждены с открытием биологически активных веществ и некоторых механизмов их действия, а также началом клинических исследований в Европе (Luper S., 1998; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Лекарственные препараты на основе расторопши пятнистой — одни из наиболее изученных средств растительного происхождения в гепатологии, что подтверждено большим количеством публикаций. Более того, интерес к этому растению и созданным на его основе фармакологическим препаратам неуклонно растет, причем в последние годы не только за счет исследований в традиционной области применения (Kren V., Walterová D., 2005; Greenlee H. et al., 2007; Post-White J. et al., 2007; Tamayo C., Diamond S., 2007).

Показания к применению лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой (силимарина) обобщены в монографии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002):

1. Подтвержденные данными клинических исследований: поддерживающая терапия при острых или хронических гепатитах и циррозе печени, индурцированных алкоголем, лекарственными средствами или токсинами.

2. Представленные в фармакопеех и системах традиционной медицины: диспепсия, желчнокаменная болезнь.

3. Описанные в народной медицине, но не подтвержденные экспериментальными или клиническими исследованиями: аменорея, запор, сахарный диабет, сенная лихорадка, маточные кровотечения, варикозное расширение вен.

Гепатопротекторный эффект силимарина доказан в большом количестве экспериментальных и клинических исследований во всем мире. В его основе — многочисленные, хотя не до конца изученные механизмы действия и свойства: нейтрализация свободных радикалов, подавление процессов перекисного окисления липидов, противодействие истощению запасов глутатиона, блокирование захвата токсинов, подавление образования лейкотриенов из полиненасыщенных жирных кислот в печени, стимуляция синтеза протеинов в гепатоцитах, модуляция иммунных функций и др. (Luper S., 1998; Wellington K., Jarvis B., 2001; Kren V., Walterová D., 2005; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Говоря о любом лекарственном средстве, нельзя обойти вниманием один из главных вопросов — безопасность и переносимость. Высокая безопасность и хорошая переносимость силимарина отмечена во всех публикациях — и в отдельных клинических исследованиях, и в обзорных работах, и в систематических обзорах (метаанализах). В исследованиях продемонстрировано отсутствие токсичности силимарина даже при применении в высоких дозах (>1,5 г/сут) (Luper S., 1998; Pradhan S.C., Girish C., 2006; Hawke R.L. et al., 2010). Стоит уточнить, что при приеме средств на основе расторопши пятнистой в высоких дозах возможен легкий слабительный эффект вследствие усиления секреции и выделения желчи. В клинических исследованиях наиболее часто отмечали побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, сопоставимые по частоте с таковыми при приеме плацебо (2–10%). Также отмечены легкие аллергические реакции, однако побочные эффекты не достигали степени тяжести, требующей прекращения лечения (Luper S., 1998; Saller R. et al., 2001; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Mayer K.E. et al., 2005; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

В монографии ВОЗ также представлены данные двух обсервационных исследований, в которых эффективность и безопасность силимарина оценены у >3500 пациентов. В одном из них 2637 пациентов с различными заболеваниями печени принимали стандартизованный препарат силимарина (в дозе 560 мг/сут, разделенной на 4 приема) на протяжении 8 нед. В результате лечения отмечено уменьшение выраженности субъективных симптомов (на 63%) и улучшение клинической картины заболевания, а также снижение повышенного уровня ферментов печени в крови. Эффективность лечения оценена как «очень хорошая» и «хорошая или удовлетворительная» 88% врачей; легкие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 1% пациентов.

Представленные данные о высокой безопасности и хорошей переносимости силимарина приобретают еще большую значимость с учетом значительных объемов потребления препаратов на его основе — их принимают до 30–40% пациентов с различными заболеваниями печени (Schrieber S.J. et al., 2008). Более того, перечень новых направлений изучения силимарина достаточно внушительный. Прежде всего, это противоопухолевые и онкопротекторные свойства силимарина и лежащие в их основе тонкие молекулярные механизмы модуляции клеточных сигнальных путей, а также регуляция апоптоза и воспаления, взаимодействие с рецепторами стероидных гормонов, модуляция транспортеров лекарственных средств, гипохолестеринемическое действие, противодиабетические и кардиопротекторные свойства, а также нейропротекторная и нейротропная активность (Kren V., Walterová D., 2005; Gazák R. et al., 2007).

Установлено, что силимарин и силибинин способны подавлять индуцированный ультрафиолетом канцерогенез в коже на всех его стадиях (Kren V., Walterová D., 2005; Singh R.P., Agarwal R., 2005; Vaid M., Katiyar S.K., 2010).

Состав комплекса Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР также дополнен витаминами группы В, ведь, как известно, витамины принимают непосредственное участие в нормализации и поддержании различных метаболических процессов в организме человека, а витамины именно этой группы оказывают благоприятное воздействие в аспекте улучшения обмена веществ в клетках организма в целом и гепатоцитах в частности. Так, **витамин В₁ (тиамин)** принимает активное участие в углеводном обмене, синтезе белков и аминокислот, а также участвует в синаптической передаче нервных импульсов, снижает токсичность повышенных количеств глюкозы в крови при сахарном диабете. **Витамин В₂ (рибофлавин)** входит в состав ферментов, участвующих в углеводном, белковом и жировом обмене, в окислительном фосфорилировании в печени и принимает участие в окислительно-восстановительных процессах в нервной системе, а **витамин В₆ (пиридоксин)** выполняет каталитическую функцию жирового и углеводного обменов, ограничивает синтез веществ, повышающих возбудимость центральной нервной системы, а также снижает уровень холестерина и липидов в крови. **Витамин В₁₂ (цианкобаламин)** играет важную роль в иммунологической защите, а его дефицит может быть причиной развития мегалобластной анемии и некоторых неврологических нарушений (Langan R.C., Goodbred A.J., 2017). Более того, в одном из исследований (Россо А. et al., 2017) выявлено, что прием витамина В₁₂ значительно улучшает показатели устойчивого противовирусного ответа у пациентов с вирусным гепатитом С.

Все компоненты Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР представлены в **таблице**. Комплекс рекомендовано употреблять по 1 таблетке за 30 мин до еды 1 раз в день.

Таблица. Состав комплекса Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР

Составляющие	Доза
N-ацетилцистеин	100 мг
LOLA	150 мг
Силимарин	70 мг
Витамины	
В ₁	5 мг
В ₁₂	15 мкг
В ₂	5 мг
В ₃	50 мг
В ₅	10 мг
В ₆	3 мг

Таким образом, состав комплекса Нутранекст™ ГЕПАКЕЙР позволяет рассматривать его в качестве дополнительного источника витаминов группы В и как средство для улучшения функции печени и здоровья в целом.

Список использованной литературы

Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и др. (2010) Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 12(8) (<http://www.consilium-medicum.com/article/19815>).

Бутров А.В., Борисов А.Ю. (2008) Влияние парентерального питания с добавлением триглицеридов орнитина на белковый и углеводный метаболизм у больных с острой кишечной непроходимостью. *Новости анестезиол. реаниматол.*, 1: 38–41.

Ермолова Т.В., Шабров А.В., Ермолов С.Ю., Олейник В.В. (2009) Изучение эффективности L-орнитин-L-аспартата в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени. *Острые и неотложные состояния в практике врача*, 5: 26–29.

Зайцев И.А. (2010) Печеночная энцефалопатия: современное состояние проблемы. *Острые и неотложные состояния в практике врача*, 2: 73–78.

Зингеренко В.Б. (2007) Фармаконутриент – орнитин в полном парентеральном питании больных перитонитом. *Новости анестезиол. реаниматол.*, 3: 22–27.

Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. (2004) Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. *Вестн. интенс. тер.*, 3: 8–15.

Скворцов В.В., Скворцова З.С., Лешина О.А. (2012) Патогенез, клиника, диагностика и лечение печеночной комы. *Поликлиника*, 2(1): 98–103.

Adikwu E., Bokolo B. (2017) Melatonin and N-Acetylcysteine as Remedies for Tramadol-Induced Hepatotoxicity in Albino Rats. *Adv. Pharm. Bull.*, 7(3): 367–374.

Borlak J., van Bömmel F., Berg T. (2017) N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury. *Liver Int.*, Aug. 7 [Epub. ahead of print].

Chen M.F., Li R.C., Chen C.H., Gao X.C. (2005) Therapeutic effect of L-ornithine-L-aspartate on liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy. *Di Yi Yun Yi Da Xue Xue Bao*, 25(6): 718–719, 722.

Cui Z.H., Yuan Q., Mao L. et al. (2017) Insulin resistance in vitamin D-deficient mice is alleviated by n-acetylcysteine. *Oncotarget*, 8(38): 63281–63289.

European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 64(6): 1388–1402.

Gazak R., Walterová D., Kren V. (2007) Silybin and silymarin – new and emerging applications in medicine. *Curr. Med. Chem.*, 14(3): 315–338.

Ghoshgadze M., Antelava N., Liliashvili K. et al. (2017) Effect of acetylcysteine, corvutin and their combination on the functional state of liver in rats with paracetamol induced toxic hepatitis. *Georgian Med. News.*, 263: 99–105.

Greenlee H., Abascal K., Yarnell E., Ladas E. (2007) Clinical applications of Silybum marianum in oncology. *Integr. Cancer Ther.*, 6(2): 158–165.

Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. et al. (2010) Silymarin Ascending Multiple Oral Dosing Phase I Study in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C. *J. Clin. Pharmacol.*, 50(4): 434–449.

Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. (2009) L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 24(1): 9–14.

Kemp R., Mole J., Gomez D.; Nottingham HPB Surgery Group (2017) Current evidence for the use of N-acetylcysteine following liver resection. *ANZ J. Surg.*, Nov. 13 [Epub. ahead of print].

Kren V., Walterová D. (2005) Silybin and silymarin – new effects and applications. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 149(1): 29–41.

LaBrecque D.R., Abbas Z., Anania F. et al.; World Gastroenterology Organisation (2014) World Gastroenterology Organisation global guidelines: Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 48(6): 467–473.

Langan R.C., Goodbred A.J. (2017) Vitamin B₁₂ Deficiency: Recognition and Management. *Am. Fam. Physician*, 96(6): 384–389.

Luper S. (1998) A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern. Med. Rev.*, 3(6): 410–421.

Massoud O., Charlton M. (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Liver Dis.*, 22(1): 201–211.

Mayer K.E., Myers R.P., Lee S.S. (2005) Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J. Viral Hepatol.*, 12(6): 559–567.

Post-White J., Ladas E.J., Kelly K.M. (2007) Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). *Integr. Cancer Ther.*, 6(2): 104–109.

Pradhan S.C., Girish C. (2006) Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J. Med. Res.*, 124(5): 491–504.

Rees C.J., Oppong K., Al Mardini H. et al. (2000) Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 47(4): 571–574.

Rocco A., Compare D., Coccoli P. et al. (2017) Vitamin B₁₂ supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut*, 62(5): 766–773.

Saller R., Meier R., Brignoli R. (2001) The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs*, 61(14): 2035–2063.

Santekadur P.K., Kumar D.P., Sanyal A.J. (2017) Preclinical Models of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Hepatol.*, Nov 8. [Epub. ahead of print].

Schrieber S.J., Wen Z., Vourvahis M. et al. (2008) The pharmacokinetics of silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic Fatty liver disease and correlates with plasma caspase-3/7 activity. *Drug Metab. Dispos.*, 36(9): 1909–1916.

Shioya A., Kuraishi K., Kakimoto M., Tamama Y. (1964) Pharmacological study on L-ornithine L-aspartate. *Jpn. J. Pharmacol.*, 14: 201–214.

Sikorska H., Cianciara J., Wiercińska-Drapała A. (2010) Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. *Pol. Merkur. Lekarski*, 28(168): 490–495.

Singh R.P., Agarwal R. (2005) Mechanisms and preclinical efficacy of silybin in preventing skin cancer. *Eur. J. Cancer*, 41(13): 1969–1979.

Sweet P.H., Khoo T., Nguyen S. (2017) Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Prim. Care*, 44(4): 599–607.

Tamayo C., Diamond S. (2007) Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybum marianum [L.] Gaertn.). *Integr. Cancer Ther.*, 6(2): 146–157.

Vaid M., Katiyar S.K. (2010) Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (Silybum marianum L. Gaertn.). *Int. J. Oncol.*, 36(5): 1053–1060.

Wellington K., Jarvis B. (2001) Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs*, 15(7): 465–489.

WHO monographs on selected medicinal plants (2002) Fructus Silybi Mariae. World Health Organization, Geneva, p. 300–316.

Более детальная информация о компании «Vardman Healthcare» и ее продуктах – на сайте vncare.com.ua