УДК 615.036

# Терапевтична підтримка гепатобіліарної системи у практиці акушера-гінеколога

***О.М. Гопчук***

**Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ**

**У статті наведено сучасні дані про механізми пошкодження печінки при медикаментозній терапії. Представлено інформацію про сучасні гепатопротектори для запобігання гепатотоксичності та їхнє місце у схемах лікування гінекологічних захворювань.**

***Ключові слова:*** *гепатопротектори, печінка, ЛЕСІЛ, есенціальні фосфоліпіди, силімарин, фітосома, лікування, профілактика.*

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі налічується понад 2 млрд людей, які страждають на захворювання печінки. З цією проблемою стикаються практичні лікарі багатьох спеціальностей, серед них і акушери-гінекологи [1, 2].

Патогенетична класифікація медикаментозних пошкоджень печінки передбачає виділення цитолітичного, холестатичного, фібротичного і судинного типів пошкодження печінки. Розвиток холестазу зі зміною характеристик жовчі у бік підвищення її літогенних властивостей і незапального пошкодження гепатоцитів є найбільш типовими гепатотоксичними ефектами переважно ентеральних форм лікарських засобів. Ризик розвитку внутрішньопечінкового холестазу без некрозів і гепатотоксичного ефекту зростає в період постменопаузи та при анамнестичних жовтяницях під час вагітності [3–5].

Умовою нормального функціонування клітин печінки та гепатобіліарної системи в цілому є абсолютна цілісність мембран і органел клітини. Пошкодження гепатоцитів часто супроводжується пошкодженням мембран. Поряд з цим руйнуються десмосоми, а через це слабшає зв'язок між окремими клітинами. Пошкодження мітохондрій зумовлює недостатню ефективність енергетичного обміну клітини печінки. Складність патогенезу, різний рівень та етапність включення окремих патологічних чинників у разі розвитку захворювань печінки утруднюють адекватну фармакологічну корекцію [6].

У сучасній гінекологічній практиці з метою гормональної контрацепції, а також для лікування та профілактики гормонозалежної гінекологічної патології широко застосовують естрогени, гестагени та їхні комбінації. Для більшості стероїдних гормонів характерний високий печінковий кліренс, тобто при пероральному застосуванні вони піддаються активному метаболізму в печінці, а потім надходять в систему кровообігу [3, 4], що створює серйозні передумови для розвитку гепатотоксичних реакцій. У свою чергу, необхідність призначення естроген- і гестагенвмісних препаратів вимагає ретельного динамічного спостереження за пацієнтками, проведення медикаментозних профілактичних заходів за наявності факторів ризику, а також своєчасної діагностики і корекції уражень печінки, що виникають на тлі лікування. Слід звернути увагу, що всі лікарські речовини мають певну гепатотоксичність, яка безпосередньо залежить від рівня біотрансформації препарату в печінці [5, 6]. Функціональне навантаження на печінку посилюється у зв'язку із необхідністю забезпечення метаболізму медикаментозних препаратів, що застосовують для лікування акушерсько-гінекологічної патології та в період вагітності [6].

У гінекологічній практиці широко застосовують нестероїдні протизапальні препарати (комплексне лікування запальних захворювань органів малого таза, ендометріозу, дисменореї та ін.), які, спричинюючи пошкодження мітохондрій, індукцію холестазу, утворення активних метаболітів і пригнічення активності циклооксигенази, призводять до гепатотоксичної дії, порушенню мікроциркуляції та розвитку тканинної гіпоксії [10].

Запальні захворювання органів малого таза потребують призначення як локальних антибактеріальних препаратів, так і системних. У більшості випадків пацієнтки лікуються амбулаторно, тому у лікаря акушера-гінеколога немає можливості регулярно контролювати функції всіх органів і систем, зокрема гепатобіліарної. У той самий час антибіотикотерапія є одним з найбільш значущих факторів медикаментозного ураження печінки [2, 3, 9].

У країнах Західної Європи та США антибактеріальні препарати очолюють список етіологічних факторів медикаментозного ураження печінки і фульмінантної недостатності, та, згідно з літературними даними, 40% гепатитів у людей віком більше 40 років виникає саме на тлі лікування іншої соматичної патології різними комбінаціями лікарських препаратів [9].

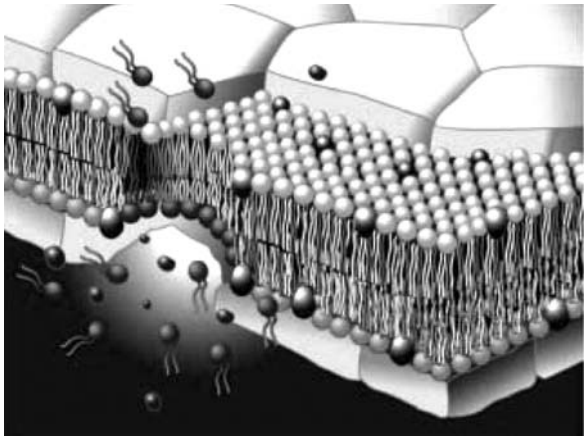
Більшість антибіотиків метаболізуються печінкою та мають подвійний механізм її ураження: цитолітичний, тобто руйнування стінки клітини, що спричинює локальні некрози органу, порушуючи її детоксикаційну та антиоксидантну функцію, і холестатичний, що, по-перше, замикає «порочне коло» за рахунок додаткового пошкодження клітин тиском жовчі, а також зумовлює значні розлади травлення через порушення нормального функціонування білкового та жирового обміну [9].

Більше того, основна функція антибіотиків – пригнічення росту бактерій або їхній лізис – збільшує детоксикаційне навантаження на печінку, що в умовах її пошкодження ще сильніше виснажує її.

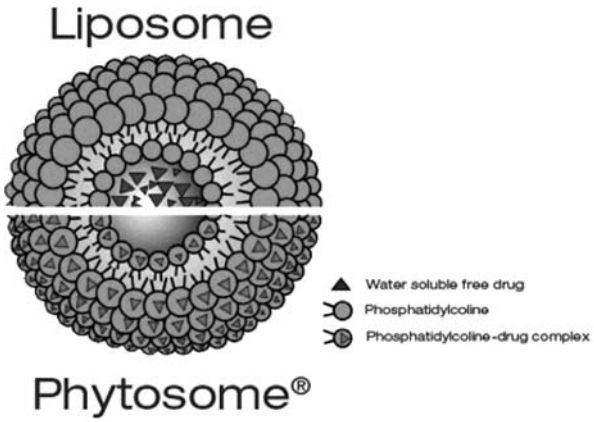
Різні типи антибіотиків мають дещо різні механізми пошкодження печінки: фторхінолони, які найчастіше використовують при інфекціях сечостатевої системи, мають холестатичну дію та безпосередньо пошкоджують гепатоцит, макроліди мають змішаний тип гепатотоксичності, амоксициліну клавулат здебільшого спричинює застій жовчі, що, у свою чергу, призводить до подальшого цитолітичного ефекту. Тому застосування одночасно декількох груп антибактеріальних препаратів, що діють з різних боків, може призвести до більш швидкого та серйозного пошкодження печінки [7].

Окрім безпосередньої гепатотоксичної дії ліків, існують супутні фактори, які значно підвищують вірогідність медикаментозного пошкодження печінки, а саме:

- нерегулярне вживання або повторне призначення ліків;
- використання препаратів з переважно печінковим типом метаболізму;
- жіноча стать (до 70% усіх медикаментозних пошкоджень печінки);
- літній вік.



**Мал. 1. Структурна будова мембрани гепатоцита**




**Мал. 2. Будова фітосоми**

Пряму токсичну дію препаратів на гепатоцити сьогодні діагностують вкрай рідко внаслідок посилення контролю за побічною дією лікарських препаратів. Токсичну дію метаболітів лікарських засобів можна представити у наступній послідовності: перша фаза – метаболізм лікарських препаратів; друга фаза – біотрансформація лікарських метаболітів; екскреція продуктів з жовчю або сечею. У першу фазу основна система, яка відповідає за метаболізм ліків, розташована у мікросомальній фракції гепатоцитів – гладенькій ендоплазматичній сітці. До неї належать монооксигенази зі змішаною функцією, цитохром С-редуктаза, цитохром Р450. Кофактором слугує відновлений НАДФ у цитоплазмі. Ліки піддаються гідроксилюванню або окисненню, що забезпечує посилення їхньої поляризації. Система гемопротеїнів Р450, що розташована в ендоплазматичній сітці мережі гепатоцитів, забезпечує метаболізм ліків. При цьому утворюються токсичні метаболіти [7].

Ураження печінки внаслідок дії медикаментів можуть розвиватися залежно від властивостей лікарського препарату, особливостей хворого та інших факторів. Відомо, що ймовірність побічних реакцій зростає зі збільшенням кількості одночасно прийнятих ліків. Установлено, що якщо пацієнт вживає одночасно шість або більше препаратів, ймовірність побічних дій у нього досягає 80% [8].

Під час лікування різних гінекологічних та акушерських патологій, особливо ліками із доведеною гепатотоксичністю – зокрема системними антимікотиками (кетоконазол, флуконазол), антипротизойними препаратами (метронідазол, тинідазол), гормональними препаратами та антибіотиками, у схему лікування із метою профілактики гепатотоксичності необхідно вводити гепатопротектори.

Гепатопротектори – комплексні препарати, в основному рослинного походження, призначають для підвищення стійкості печінки до токсичного впливу, сприяють відновленню її функцій, нормалізують або посилюють активність ферментів клітин печінки [9].

Механізми дії гепатопротекторів різноманітні [11]:

- посилення знешкоджувальних функцій гепатоцитів у результаті збільшення запасів глютатіону, таурину, сульфатів або підвищення активності ферментів, що беруть участь в окисненні ксенобіотиків;
- гальмування реакцій надмірного перекисного окиснення ліпідів і репарація структур клітинних мембран;
- протизапальна та імуномодулювальна дія;
- блокада фіброгенезу за рахунок зупинення некрозу гепатоцитів;
- перешкода надходженню антигенів з травного тракту в результаті транслокації кишкових бактерій і їхніх токсинів, які є активаторами клітин Купфера;
- стимуляція активності колагенезу у печінці і блокада ферментів, які беруть участь у синтезі компонентів сполучної тканини.

На сьогодні виділяють наступні групи гепатопротекторів:

- препарати рослинного походження біофлавоноїдної структури;
- препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФ);
- препарати жовчних кислот;
- препарати амінокислот;
- синтетичні засоби;
- екстракти печінки;
- препарати із опосередкованою гепатопротекторною дією.

Гепатопротектори, що мають у своєму складі рослинний компонент, також впливають на покращення роботи печінки завдяки відновленню кінетики жовчі, підвищенню внутрішньоклітинного синтезу білка як у непошкоджених клітинах, так і в тих гепатоцитах, що постраждали від гепатотоксичних агентів. Ця властивість сприяє відновленню структури мембрани.

Останньою розробкою фармакології у сфері гепатології є комплексні препарати, які мають у своєму складі декілька гепатопротекторних компонентів (рослинний та фосфоліпідний), що вміщені у фітосоми. Ці структури значно підвищують біодоступність препарату, діючи більш націлено саме на гепатоцити. Представником цієї групи є препарат ЛЕСІЛ / LESIL – оригінальний фітосомальний комплекс, у склад якого входять силімарин (запатентований дериват розторопші (Silybum marianum) SILIPHOS) та соєві фосфоліпіди (ЕФ). Фосфоліпіди відновлюють мембрану печінки, а силімарин нормалізує роботу клітин та відновлює кінетику жовчі. Тобто ЛЕСІЛ захищає гепатоцити зсередини та ззовні.

Антиоксидантний, мембраностабілізувальний, протизапальний, імуномодулювальний, антифібротичний та регенераційний ефекти силімарину підтверджені експертами ВООЗ та міжнародними клінічними дослідженнями [5, 9, 11].

Розторопша – одна із найбільш вивчених рослин, джерело силімарину, що складається із трьох флаволігнанів – силібіну, силідіаніну та силікристину. Їхні властивості [11]:

- пригнічування процесів перекисного окиснення ліпідів й нейтралізація вільних радикалів;
- попередження проникнення токсинів у гепатоцити;
- стимулювання синтезу протеїнів усередині клітин печінки;
- пригнічування утворення лейкотриєнів та сповільнювання розвитку фіброзу печінки.

Другий компонент, що входить до складу комбінованого препарату, – ЕФ. ЕФ – це різновид гепатопротекторів, які найбільш часто призначають гінекологи.

Клітинні мембрани гепатоцитів, як й інших клітин організму, мають типову будову і в середньому на 2/3 складаються з фос-

фоліпідів (мал. 1). Крім структурної функції, фосфоліпіди беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділу та диференціювання клітини, стимулюють активність різних ферментних систем. Різні патогенні фактори та гепатотоксичні речовини зумовлюють пошкодження цитоплазматичної та мітохондріальних мембран гепатоцитів, що закономірно призводить до порушення внутрішньоклітинного метаболізму та загибелі клітини. Передбачуваним механізмом впливу ЕФ є екзогенне заповнення дефіциту фосфоліпідів клітинної стінки, стабілізація мембран гепатоцитів і зменшення цитолізу. Крім того, передбачається антиоксидантний ефект за рахунок участі фосфоліпідів в реакціях перекисного окиснення ліпідів [9, 12, 13].

ЕФ відновлюють структуру та функції клітинної мембрани та забезпечують гальмування процесу деструкції клітин, відновлюють літичність мембран гепатоцитів, тому їхнє використання при захворюваннях печінки є патогенетично обґрунтованим. Згідно із пошуком у базі даних, було проведено 248 клінічних рандомізованих випробувань, ураховуючи подвійні сліпі, з метою оцінювання ефективності ЕФ. У більшості з них використовувалися гістологічні методи діагностики. Клінічно було доведено ефективність гепатопротекторів, що мають у своєму складі ЕФ.

Ще однією особливістю препарату ЛЕСІЛ є те, що активні компоненти вміщені в інноваційні структури для доставки рослинних компонентів у таргетні органи – фітосоми (мал. 2). У цих структурах водорозчинні рослинні компоненти вступають в реакцію з фосфоліпідами; при досягненні рівноваги між гідрофільними і гідрофобними радикалами збільшується здатність подолання ліпідного шару клітинних мембран і розчинення у шлунково-кишкових рідинах [15].

Особливий інтерес представляють фітосоми із флавоноїдами через широкий спектр фармакологічної активності цих з'єднань. У фітосомі активна речовина долає епітеліальний бар'єр і запобігає руйнуванню фітокомпонентів під дією травних ферментів і кишкових бактерій. Це приводить до поліпшення терапевтичної ефективності. Отже, дози, які необхідні для досягнення бажаного ефекту, також можуть бути зниженими [5, 8].

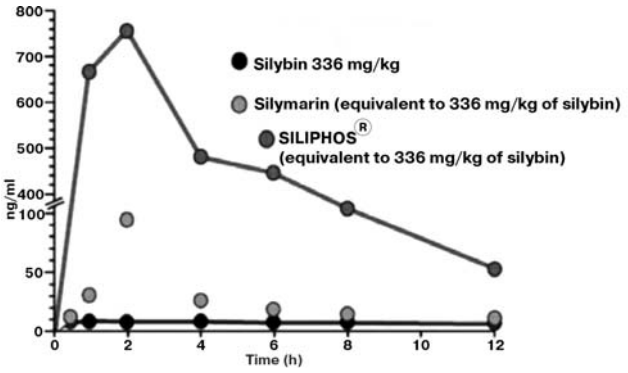
Численні дослідження демонстрували цікаві факти фармакокінетики та фармакодинаміки фітосомального комплексу SILIPHOS. Згідно із N. Barzghi та співавторами [6], рівень концентрації фітосомального силібініну, на відміну від звичайного силібініну, у плазмі крові підвищується одразу після вживання та досягає свого піку уже через 2 год (мал. 3).

Висока біодоступність препарату ЛЕСІЛ може бути доведена тим, що концентрація фітосомального комплексу силібініну у жовчі у 4 рази вища, ніж при вживанні стандартної медикаментозної форми силімарину (мал. 4). Це означає, що тропність до таргетного органа, тобто печінки, значно вища, а тому й ефективність лікування підвищується (мал. 5) [6].

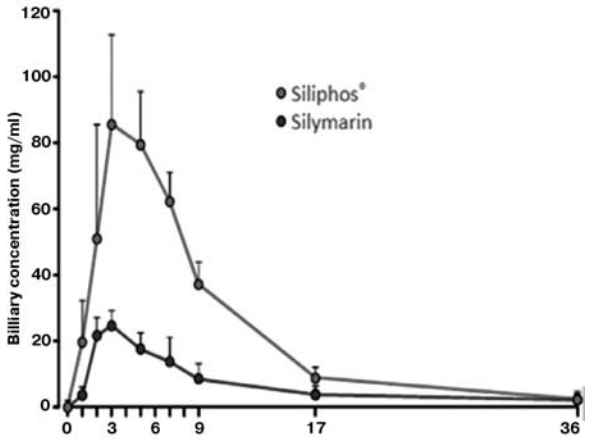
Отже, препарат ЛЕСІЛ можна рекомендувати акушерам-гінекологам у схемах лікування під час проведення гормональної терапії, терапії запальних захворювань органів малого таза (у тому числі й спричинених інфекційними факторами), при лікуванні порушень менструального циклу та у період менопаузи.

Зручність застосування препарату сприяє гарному комплаєнсу, що є досить важливим фактором ефективності терапії. ЛЕСІЛ вживають по 1–2 капсули, 1–2 рази на добу після їди. Завдяки своєму складу препарат добре переноситься і не зумовлює побічних реакцій.

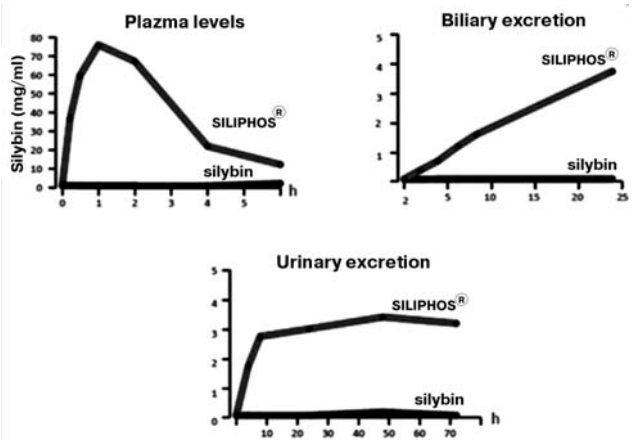
Підсумовуючи усе зазначене, можна констатувати, що патогенетична необхідність гепатопротекторної терапії досить обґрунтована як теоретично, так і експериментально, крім того, для практичного акушера-гінеколога є важливим комплаєнс пацієнта, підвищенню якого сприяє об'єктивне і суб'єктивне клінічне покращання самопочуття. І варто відзначити, що оригінальний фітосомний комплекс силімарину та ЕФ – ЛЕСІЛ можуть використовувати акушери-гінекологи у схемах лікування багатьох гінекологічних патологій (запальні захворювання, порушення менструального циклу, замісна гормональна терапія тощо) з метою нормалізації функціонального стану печінки, підвищення її стійкості до дії негативних факторів навколишнього середовища, відновлення паренхіми печінки та її фізіологічних функцій. А також для зниження ризику розвитку ураження печінки токсичною дією ліків, що є особливо актуальним для жінок дітородного віку.




**Мал. 3. Концентрація різних форм силімарину у плазмі крові**




**Мал. 4. Концентрація силімарину та силібініну у формі фітосомального комплексу SILIPHOS у жовчі після одноразової дози 120 мг**




**Мал. 5. Концентрація фітосомального комплексу SILIPHOS у різних рідинах організму порівняно зі звичайною формою силібініну**

## Терапевтическая поддержка гепатобилиарной системы в практике акушера-гинеколога

*Е.Н. Гопчук*

В статье приведены современные данные о механизмах повреждения печени при медикаментозной терапии. Представлена информация о современных гепатопротекторах для предупреждения гепатотоксичности и их месте в схемах лечения гинекологических заболеваний.

***Ключевые слова:*** *гепатопротекторы, печень, ЛЕСИЛ, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, фитосома, лечение, профилактика.*

## Therapeutic supprot of hepatobiliar system in obsetrician / gynecologist practice

*O. Gopchuk*

The latest data about mechanisms of liver damage due to use of medication treatment is presented in the article. It presents the information about new hepatoprotecive drugs for preventing hepatotoxicity in curative schemes of gynecologic pathologies.

***Key words:*** *hepatoprotectors, liver, LESIL, essential phospholipids, silimarin, phytosome, treatment, prevention.*

### Сведения об авторе

**Гопчук Елена Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: gopchuk@gmail.com*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

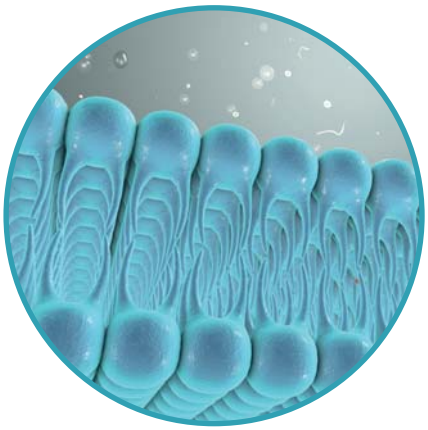
1. Звягинцева Т.Д. Хронические заболевания печени: фокус на поликомпозиционные растительные гепатопротекторы антиоксиданты / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4. – С. 70–76.
2. Verma S. Complementary and alternative medicine in hepatology: review of the evidence of efficacy / S. Verma, P.J. Thuluvath // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 5 (4). – P. 408–416.
3. Flora K. Milk thistle (Silybum marianum) for the therapy of liver disease / K. Flora, M. Hahn, H. Rosen // Am J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 93 (2). – P. 139–143.
4. Осканова Р.С. Хронические заболевания печени – от патогенеза к лечению / Р.С. Оксанова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров // Фарматека. – 2013. – № 14. – С. 62–66.
5. Жилкина В.Ю. Фитосомы – инновационная технология доставки растительных компонентов / В.Ю. Жилкина, А.И. Марахова, П. Кезимана // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 11–1. – С. 31–34.
6. Barzaghi N. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects / N. Barzaghi, F. Crema, G. Gatti // Eur J Drug Metab Pharmacokinet. – 1990. – Vol. 15. – P. 333–338.
7. Чернявский В.В. Воспалительный процесс при хронических заболеваниях печени: возможные терапевтические подходы //Практикуючий лікар. – 2013. – № 3. – С. 38–42.
8. Василевская А.С. Гепатопротекторы в устранении повреждений печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 22–28.
9. Буеверов А.О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова // Клин микробиол. антимикроб. химиотер. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 207–216.
10. Борис О.М. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із прееклампсією та ураженням гепатобіліарної системи / О.М. Борис, О.Я. Тупіс, І.О. Гак [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 79–84.
11. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007.
12. Ferenci P. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver / P. Ferenci, B. Dragosics, H. Dittrich // J Hepatol. – 2016. – Vol. 9 (1). – P. 105–113.
13. Kondrackiene J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems / J. Kondrackiene, L. Kupcinskas // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 14 (38). – P. 5781–5788.
14. Кайынбаева А.К. Гепатопротекторный эффект препарата растительного происхождения / А.К. Кайынабева // Вестник КазНУ; Серия Экологическая. – 2016. – Т. 35, № 3. – С. 42–48.
15. Скрыпник И.Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG_L_04443 / И.Н. Скрыпник // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 2. – С. 64–71.

*Статья поступила в редакцию 19.12.17*

**ТЕКСТ ЕТИКЕТУВАННЯ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ ЛЕСИЛ**

**Склад:** 1 капсула містить: запатентований дериват розторопші (*Silybum marianum*) SILIPHOS® (силібінін – (42,77 – 52,27) мг, соєві фосфоліпіди - до 86,4 мг, у тому числі фосфатидилхоліну - до 25,92 мг) - 144 мг. **Рекомендації щодо застосування:** ЛЕСИЛ (фітосомний комплекс SILIPHOS®) рекомендований як додаткове джерело силібініну, фосфоліпідів, фосфатидилхоліну з метою нормалізації функціонального стану гепатобіліарної системи: підвищення стійкості печінки до дії негативних чинників довкілля, відновлення паренхіми печінки та її фізіологічних функцій, у тому числі при ризику розвитку уражень печінки внаслідок дії токсичних речовин (зокрема алкоголь, токсичні елементи, лікарські засоби та інші), хронічних запальних захворювань і цирозу печінки, після перенесеного інфекційного і токсичного гепатитів. Не є лікарським засобом. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим та дітям віком від 12 років та старше по 1 - 2 капсули 1 - 2 рази на добу. Капсули приймають після прийому їжі, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю питної води. Рекомендований курс застосування – 3 місяці. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. ЛЕСИЛ не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, гострі отруєння різної етіології, вагітність та період лактації. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Лабораторіос Віренс С.Л., Іспанія, Індустрія 48-В, Північно-східний промисловий регіон, 08740 Сент- Андре де ля Барса, Барселона.

Добавка дієтична Лесил. Інформація надана у скороченому вигляді. З повною інформацією про добавку дієтичну Лесил можна ознайомитись у листку-вкладиші (тексті етикетування), що знаходиться в середині упаковки дієтичної добавки. Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Матеріал затверджений до друку: грудень 2017 р. Матеріал дійсний до: грудень 2018 р. Зображення на макеті може відрізнятися від оригінальної упаковки добавки дієтичної Лесил, що є у продажу. Авторські права компанії © 2017 ТОВ «УА «Про-Фарма»». Всі права захищені. ТУ У 10.8-34414427-011:2015; науково-експертна оцінка дієтичної добавки Лесил №47 від 12.07.2017



## ФОСФОЛІПІДИ ВІДНОВЛЮЮТЬ КЛІТИННІ МЕМБРАНИ[2]

## СИЛІМАРИН ПРИСКОРЮЄ РЕГЕНЕРАЦІЮ ТА НОРМАЛІЗУЄ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ[3]

# ЛЕСИЛ®

- **МІСТИТЬ СИЛІМАРИН ТА ФОСФОЛІПІДИ[1]**
- **СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ПЕЧІНКИ ЗОВНІ ТА ЗСЕРЕДИНИ[2,3]**
- **СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ ТА ВІДНОВЛЕННЮ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ[2,3]**

PRO PHARMA

1. Текст етикетування дієтичної добавки Лесил. 2. В.Н. КОРОТКИЙ, И.В. КОЛОСОВИЧ Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении больных с печеночной недостаточностью, вызванной длительной механической желтухой. «Новости медицины и фармации» 10(245) 2008. 3. К.Л. Юрьев. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2 (76) – III/IV 2010