

Можливості корекції гормонального дисбалансу натуропатичними препаратами

Г.Б. Бойко, к. мед. н.; С.В. Дудка, к. мед. н., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлено результати застосування фітокомпозиції Феміцикл при порушеннях менструального циклу за наявності функціональних кіст яєчників. Феміцикл може бути рекомендований як у схемах лікування гормонального дисбалансу при функціональних кістах яєчників, так і для профілактики рецидивів вищезазначених патологічних станів.

Ключові слова: порушення менструального циклу, функціональні кісти яєчників, фітокомпозиція Феміцикл.

Сучасна гінекологічна практика, яка базується на численних наукових досягненнях, має широкий арсенал препаратів для лікування порушень менструального циклу (МЦ). На сьогодні основна тенденція терапії таких станів – призначення якомога меншої кількості лікарських засобів із досягненням оптимальних результатів, а також забезпечення довготривалого ефекту й уникнення розвитку рецидиву захворювання. Згідно з медичною статистикою, близько 80% жінок страждають на різноманітні гормональні розлади [1-3].

Найбільш частими причинами гормонального дисбалансу у жінок виступають: хронічний стрес, тривалий прийом комбінованих оральних контрацептивів, безконтрольний прийом засобів екстреної контрацепції, захворювання ендокринної системи (патологія щитоподібної залози, цукровий діабет), наслідки переривання вагітності тощо. Дисбаланс статевих гормонів є провідною ланкою в патогенезі таких захворювань, як порушення МЦ, фіброзно-кістозна мастопатія, ендометріоз, гіперплазія ендометрія, функціональні кісти яєчників, синдром полікістозних яєчників, та багатьох інших [1, 3, 7, 14].

Функціональні кісти яєчників – це доброякісні ретенційні пухлиноподібні утворення, що формуються із природних структур яєчника – фолікула або жовтого тіла. Фолікулярна кіста яєчника утворюється з персистуючого зрілого або незрілого фолікула внаслідок неадекватної гонадотропної стимуляції яєчників або ущільнення оболонки яєчника та утруднення процесу овуляції на фоні запального процесу [1]. Продовження функціонування гранульозних клітин зумовлює подальше зростання фолікула за рахунок накопичення естроген-активної рідини і перетворення його на фолікулярну кісту.

Клінічні прояви фолікулярної кісти включають: порушення регулярності МЦ, поліменорею, ниючий біль униз живота при збільшенні розмірів утворення – посилення больової реакції з відчуттям тиску на задній прохід [1-3].

Кісти жовтого тіла зустрічаються при двофазному МЦ у жінок віком від 16 до 40 років. Це товсто-стінне утворення, розмірами 5-7 см, вистелене лютеїновими та лютеїнізованими тека-клітинами із внутрішньою складчастою поверхнею жовтого кольору та темно-жовтим прозорим або геморагічним вмістом. Лютеїнова кіста є гормонопродукуючою і синтезує всі види стероїдних гормонів, переважно прогестерон. Причиною утворення кіст жовтого тіла може бути неадекватна продукція гонадотропних гормонів у другій фазі МЦ, насамперед лютеїнізуючого гормона (ЛГ). Тривалий вплив ЛГ на жовте тіло призводить до подовження терміну його функціонування, збільшення та утворення кісти. Клінічними проявами кісти жовтого тіла можуть бути подовження МЦ, поліменорея, аномальні маткові кровотечі внаслідок нерівномірного відторгнення ендометрія [1-3]. За наявності функціональних кіст можна спостерігати такі зміни концентрації гормонів:

- при фолікулярних кістах рівні фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу та антимюллерового гормону, як правило, підвищені, показники ЛГ і тестостерону – у нормі;
- при лютеїнових кістах рівні ЛГ і тестостерону підвищені, ФСГ й естрадіолу – зазвичай відповідають нормі [1, 14].

Наявність функціональних кіст яєчників супроводжується порушеннями МЦ, хронічним больовим синдромом, нейросоматичними розладами (депресивний синдром, синдром хронічної втоми, зміна ваги, диспареунія, зниження лібідо). Тому



доцільним є застосування у схемах лікування засобів, які комплексно впливають на нормалізацію всіх вищезгаданих патологічних станів [1, 4].

Особливий інтерес викликає використання в гінекологічній практиці фітоекстрактів (фітокомпозицій). Останні є уособленням багаторічного досвіду ефективного лікування у схемах комплексної терапії. Застосування фітокомпозицій має бути більш тривалим, ніж за традиційної терапії, однак характеризується більш м'якою дією та мінімальним ризиком негативних наслідків [4]. У складі комплексної терапії функціональних кіст яєчників на фоні гормонального дисбалансу можна розглянути призначення фітокомпозиції Феміцикл (виробництво компанії Ananta).

В одній капсулі Феміциклу міститься: екстракту симплокусу кистьового (*Symplocos racemosa*) – 125 мг, екстракту спаржі кистеподібної (*Asparagus racemosus*) – 100 мг, екстракту сараки індійської (*Saraca indica*) – 100 мг, екстракту солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) – 50 мг, екстракту куркуми довгої (*Curcuma longa*) – 40 мг.

Екстракт симплокусу (*Symplocos racemosa*) містить у своєму складі велику кількість фенольних глікозидів та флавоноїдів. У дослідженнях M. Jung et al. (2015) [9] встановлено, що ізофлавоновий глікозид псидобатигенін-7-О- $[\beta$ -D-апіофуранозил], а саме симпрацемозид, відновлює нормальне функціонування осі «гіпофіз – гіпоталамус – яєчники», тобто має здатність нормалізувати рівні ФСГ і ЛГ, підтримувати співвідношення естрогенів і прогестерону у сироватці крові. Про виражену антиандрогенну дію екстракту симплокусу свідчать результати, отримані в дослідженні P.M. Sandeep et al. [14]. Таким чином, аналіз сучасних фармакогностичних та фармакологічних досліджень підтверджує нормалізуючий вплив симплокусу на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, а також його кровоспинну, виражену протизапальну, антибактеріальну, протипухлинну, антиоксидантну та гепатопротекторну активність [5, 9, 14].

Екстракт спаржі кистеподібної (*Asparagus racemosus*). Як було визначено в дослідженні P.L. Srivastava et al. (2018) [15], основними діючими речовинами екстракту спаржі кистеподібної є шатаварин I, IV та V (стероїдні сапоніни), кверцетин-3-О-рутинозид, кверцетин-3-О-галактозид, кверцетин-3-глюкуронід і 13 монотерпеноїдів. Вони нормалізують гормональний дисбаланс, насамперед за рахунок відновлення співвідношення ФСГ-ЛГ, впливають на синтез прогестерону в яєчниках і задіяні у процесі біотрансформації естрогенів, сприяючи стимуляції перетворення естрадіолу на низькоактивний естрон [12]. Екстракт спаржі виявляє спазмолітичний ефект, імуномодуючу та протипухлинну активність, має антиоксидантні, антистресові, антиоксидантні, протизапальні й антибактеріальні властивості за рахунок інгібування прозапальних цитокінів (Plangsombat N. et al., 2016) [13].

Найбільш вивченим складником фітокомпозиції є екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*). Встановлено, що корені солодки містять три-терпенові сапоніни (8–24%), флавоноїди (3–4%), пектинові речовини та ін. Тритерпенові сапоніни представлені гліциризиною, гліцеритиновою та ураленовою кислотами, а також їхніми метиловими ефірами та глюкуронідами. За рахунок того, що тритерпеноїди солодки проявляють значну гіполіпідемічну дію, її екстракт ефективний у терапії метаболічного синдрому та ожиріння [6, 14]. Біологічно активні речовини гліцестрон та ізоліквіритигенін підвищують рівень естрогенів, що важливо при порушеннях МЦ. Ізофлавононі та ізоліквіритигенін мають різний ступінь агонізму до естрогенних рецепторів у тканинах, що проявляється у високому антагонізмі до естрадіолу й вираженому антипроліферативному, протипухлинному ефекті [6, 11]. Також дослідження вказують на спазмолітичну й заспокійливу дію компонентів солодки [8, 11].

Екстракт сараки індійської (*Saraca indica*) містить таніни, катехол, фітостерини, органічні сполуки кальцію. Біологічно активні речовини сараки індійської стимулюють секрецію естрогенів, забезпечують регенерацію ендометрія, мають виражені протизапальні та спазмолітичні властивості. Завдяки цьому відновлюється порушений МЦ, зменшується больовий синдром при альгодисменореї. Сарака індійська характеризується широким спектром антибактеріальної активності по відношенню до низки патогенних бактерій [7]. Процианідин, що входить до складу сараки індійської, має виражений антиоксидантний ефект, який, за окремими даними, переважає такий в аскорбінової кислоти та вітаміну Е [7, 14].

Екстракт куркуми довгої (*Curcuma longa*) володіє вираженою протизапальною дією, яку можна порівняти з ефектом гідрокортизону, пов'язаним із його здатністю пригнічувати біосинтез простагландинів із арахідонової кислоти та активувати функцію нейтрофілів при запальних процесах [4, 7]. Екстракт куркуми довгої має протипухлинну дію. Причому куркумін, який входить до його складу, пригнічує канцерогенез на всіх його етапах – утворення пухлини, ангіогенезу та росту. Вважається, що цей ефект куркуміну зумовлений прямою антиоксидантною дією, яка реалізується за рахунок зменшення утворення реактивних форм кисню. Крім того, куркума має протимікробний та протигрибковий ефекти, а також чинить гепатопротекторну дію, яка за силою подібна до дії силімарину. При застосуванні куркуми зареєстровано значне покращення ліпідного профілю крові, а також зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що приводило до нормалізації їх співвідношення [2, 6, 16].

ФЕМІЦИКЛ

ВСЕ ЗА КАЛЕНДАРЕМ!



- **НОРМАЛІЗУЄ РІВНІ ФСГ І ЛГ^{1,2}**
- **ПІДТРИМУЄ БАЛАНС ЕСТРОГЕНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ^{1,2}**
- **КОМПОНЕНТИ, ЩО ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ ФЕМІЦИКЛУ МАЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, СПАЗМОЛІТИЧНУ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ ДІЮ^{1,2}**

1. Суханова А.А. «ФЕМІЦИКЛ - ЕФЕКТИВНЕ І БЕЗПЕЧНЕ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ», 2018. 2. Листок-вкладиш для застосування дієтичної добавки Феміцикл. Дієтична добавка не є лікарським засобом. Інформація про дієтичну добавку Феміцикл призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників та публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах, присвячених медичній тематиці. За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «Евітас», вул. Іскринська, 37, г. Харків, Україна, 61001, тел.: +38 (057) 766-07-44, www.anantamedicare.com



Враховуючи багатогранність дії фітокомпозиції на різноманітні ланки патогенезу порушень МЦ у пацієнток із функціональними кістами яєчників, Феміцикл може бути рекомендований у комплексній терапії цих патологічних станів.

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування порушень МЦ у жінок із функціональними кістами яєчників та профілактика рецидивів гормонального дисбалансу шляхом включення до схеми терапії фітокомпозиції Феміцикл.

Матеріал та методи дослідження

У дослідження були включені 34 пацієнтки віком 18–45 років (середній вік — $34 \pm 2,1$ року) із функціональними кістами яєчників та порушеннями МЦ.

Критерії включення: наявність функціональних кіст яєчників та порушень менструальної функції.

Критерії виключення: наявність ендометріюїдних або дермоїдних кіст яєчників.

Із супутньої гінекологічної патології у пацієнток досліджуваної групи діагностовано: аденоміоз — у 18 (52,9%) осіб; міому матки — в 11 (32,4%); патологію шийки матки — у 19 (55,8%); гінекологічні операції в анамнезі — у 9 (26,5%), мастопатію — у 10 (32,4%), синдром полікістозних яєчників — у 3 (8,8%). Соматичні захворювання включали наявність патології щитоподібної залози у 5 (14,7%) жінок.

Усім пацієнткам із досліджуваної групи проводилося комплексне гінекологічне обстеження, яке включало трансвагінальне ультразвукове дослідження з верифікацією кіст яєчників та цитологічне дослідження з кольпоскопією. Контрольне ультразвукове дослідження виконували через 3 та 6 міс лікування. Гормональне обстеження пацієнток включало визначення рівнів ФСГ, ЛГ, тестостерону, пролактину на початку дослідження, через 3 та 6 міс від початку лікування.

Скарги пацієнток досліджуваної групи представлені в табл. 1.

Таблиця 1. Перелік симптомів у досліджуваних із функціональними кістами яєчників

Симптоми	Кількість (абс. %)
Порушення МЦ	34 (100)
Больові відчуття різної інтенсивності	20 (58,8)
Диспареунія	11 (32,4)
Масталгія	14 (41,2)
Патологічні виділення зі статевих шляхів	8 (23,5)
Зміни настрою (депресивний стан)	10 (29,5)
Коливання ваги	10 (29,5)

Порушення МЦ проявлялися в його подовженні до 35–58 днів — у 24 (70,5%) жінок, міжменструальних кров'янистих виділеннях — у 10 (29,5%) осіб. При ультразвуковій верифікації було виявлено односторонні кісти яєчників розмірами від 32 до 50 мм.

Усім пацієнткам із функціональними кістами проводилося симптоматичне лікування залежно від скарг та клінічних проявів (спазмолітичні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, вагінальні супозиторії з комплексною антибактеріальною та протизапальною дією) протягом 10–14 днів. Крім того, до схеми терапії було включено прийом фітокомпозиції Феміцикл у режимі 1 таблетка двічі на добу протягом шести МЦ.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час контрольних обстежень пацієнток при застосуванні схеми лікування з фітокомпозицією Феміцикл було відмічено значне суб'єктивне покращення стану (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка симптоматики у пацієнток досліджуваної групи на фоні лікування

Симптоми	Кількість (абс. %)	
	Через 3 міс лікування	Через 6 міс лікування
Порушення МЦ	10 (29,5)	0
Больові відчуття	7 (35)	2 (10)*
Диспареунія	6 (54,5)	2 (18)*
Масталгія	9 (64,2)	1 (7,1)**

Примітки:

* залишкові явища больового синдрому та диспареунії, які зберігалися після 6 міс лікування, пов'язані із супутнім аденоміозом та спайковим процесом як наслідком гінекологічних операцій в анамнезі;

** масталгія після 6 міс лікування, пов'язана з фіброзно-кістозною мастопатією на фоні патології щитоподібної залози.

Через 3 міс комплексного лікування, із застосуванням, зокрема фітокомпозиції Феміцикл, відсутність кіст яєчників діагностовано у 28 (82,3%) пацієнток; наявні, але регресуючі кісти — у 4 (11,8%). У 2 (5,9%) жінок зафіксовано збереження розмірів кіст, у зв'язку із чим їм було призначено гормональне лікування. Через 6 міс терапії за результатами контрольних ультразвукових досліджень функціональних кіст у пацієнток досліджуваної групи не виявлено.

Гормональне обстеження до початку лікування вказувало на підвищення рівнів ФСГ у 24 (70,5%) пацієнток, естрадіолу — у 28 (82,4%), ЛГ — у 10 (29,4%), пролактину — у 17 (50%), тестостерону — у 5 (14,7%) осіб.

Таблиця 3. Показники гормонального статусу досліджуваних на фоні лікування

Показник	Кількість (абс. %)			
	Через 3 міс лікування		Через 6 міс лікування	
	Підвищений	Нормальний	Підвищений	Нормальний
ФСГ	11 (32,3)	23 (67,7)	2 (5,9)	32 (94,1)
ЛГ	2 (5,9)	32 (94,1)	0	34 (100)
Естрадіол	9 (26,5)	25 (73,5)	2 (5,9)	32 (94,1)
Пролактин	5 (14,7)*	29 (85,3)	1 (2,9)*	33 (97)
Тестостерон	4 (11,8)**	30 (88,2)	3 (8,8)**	31 (91,2)

Примітки:

* підвищений рівень пролактину, пов'язаний із фіброзно-кістозною мастопатією на фоні патології щитоподібної залози;

** підвищений рівень тестостерону, пов'язаний із супутнім синдромом полікістозних яєчників.

Дані гормонального статусу пацієнток досліджуваної групи через 3 та 6 міс після початку терапії порушень МЦ із застосуванням фітокомпозиції Феміцикл представлені у табл. 3.

Отже, у процесі терапії, до схеми якої було включено прийом фітокомпозиції Феміцикл, спостерігалися значне зниження суб'єктивних проявів гормонального дисбалансу на фоні функціональних кіст яєчників (нормалізація МЦ, зникнення болювого синдрому), нормалізація гормональних показників у системі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники», а також регрес або елімінація кіст яєчників та відсутність рецидивів захворювання протягом періоду спостереження.

Висновки

- Застосування фітокомпозиції Феміцикл у складі терапії гормонального дисбалансу у пацієнток із функціональними кістами яєчників сприяє регресу або елімінації кіст, дозволяє нормалізувати МЦ та рівні статевих гормонів.
- Завдяки своїй різнобічній дії на всі ланки регуляції гормонального балансу статевих гормонів Феміцикл може бути запропонований для довготривалого прийому з метою профілактики рецидивів функціональних кіст, зокрема у категорії пацієнток із протипоказаннями до гормональної терапії.

Література

1. Герасимова Т.В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників // Репродуктивна ендокринологія, № 5 (25), с. 14-20. doi: 10.18370/2309-4117.2015.25.14-20.
2. Подзолкова Н.Н., Глазкова О.Л. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога. – М.: МЕДпресс-Информ. – 2004. – 80 с.
3. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-Информ. – 2008. – 528 с.

4. Фітотерапія в Україні [Текст] // Наук.-практ. журн. Мед. ін-т Укр. асоц. нар. медицини. – 2011. – № 2.

5. Acharya N., Acharya S., Shah U., Shah R., Hingorani L. A comprehensive analysis on *Symplocos racemosa* Roxb.: Traditional uses, botany, phytochemistry and pharmacological activities // J Ethnopharmacol. 2016 Apr 2;181:236-51. doi: 10.1016/j.jep.2016.01.043.

6. Birari R.B., Gupta S., Mohan C.G., Bhutani K.K. Antiobesity and lipid lowering effects of *Glycyrrhiza chalcones*: Experimental and computational studies. *Phytomedicine*. 2011 Jun 15;18(8-9):795-801. doi: 10.1016/j.phymed.2011.01.002.

7. Hollander F.M., de Roos N.M., Heijerman H.G. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations // *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Nov;23(6):556-561. doi: 10.1097/MCP.0000000000000430.

8. Jiang Y.X., Dai Y.Y., Pan Y.F. et al. Total Flavonoids from *Radix Glycyrrhiza* Exert Anti-Inflammatory and Antitumorigenic Effects by Inactivating iNOS Signaling Pathways // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 May 22;2018:6714282. doi: 10.1155/2018/6714282.

9. Jung M., Choi J., Chae H.S. et al. Flavonoids from *Symplocos racemosa*. *Molecules*. 2015;20(1):358-365. doi: 10.3390/molecules20010358.

10. Karuna D.S., Dey P., Das S., Kundu A., Bhakta T. In vitro antioxidant activities of root extract of *Asparagus racemosus* Linn // *J Tradit Complement Med*. 2017 Mar 9;8(1):60-65. doi:10.1016/j.jtcme.2017.02.004.

11. Li X., Chen W., Chen D. Protective effect against hydroxyl-induced DNA damage and antioxidant activity of *radix Glycyrrhizae* (liquorice root) // *Adv Pharm Bull*. 2013;3(1):167-73. doi: 10.5681/apb.2013.028.

12. Pandey A.K., Gupta A., Tiwari M. et al. Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari



(Asparagus racemosus). Biomed Pharmacother. 2018 Jul;103:46–49. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.003.

13. Plangsombat N, Rungsardthong K, Kongkaneramt L, Waranuch N, Sarisuta N. Anti-inflammatory activity of liposomes of Asparagus racemosus root extracts prepared by various methods. // Exp Ther Med. 2016 Oct;12(4):2790–2796. doi: 10.3892/etm.2016.3661.

14. Sandeep P.M., Bovee T.F., Sreejith K. Anti-Androgenic Activity of Nardostachys jatamansi DC and Tribulus terrestris L. and Their Beneficial Effects on Polycystic Ovary Syndrome-Induced Rat Models. // Metab Syndr Relat Disord. 2015 Aug;13(6):248–54. doi: 10.1089/met.2014.0136.

15. Srivastava P.L., Shukla A., Kalunke R.M. Comprehensive metabolic and transcriptomic profiling of various tissues provide insights for saponin biosynthesis in the medicinally important Asparagus racemosus. // Sci Rep. 2018 Jun 14;8(1):9098. doi: 10.1038/s41598-018-27440-y.

16. Tranchida F, Shintu L., Rakotoniaina Z. et al. Metabolomic and Lipidomic Analysis of Serum Samples following Curcuma longa Extract Supplementation in High-Fructose and Saturated Fat Fed Rats // PLoS One. 2015 Aug 19;10(8): e0135948. doi: 10.1371/journal.pone.0135948.

Возможности коррекции гормонального дисбаланса натуропатическими препаратами

Г.Б. Бойко, С.В. Дудка

В статье представлены результаты применения фитокомпозиции Фемицикл при нарушениях менструального цикла у пациенток с функциональными кистами яичников. Фемицикл может быть рекомендован как в схемах лечения гормонального дисбаланса при функциональных кистах яичников, так и в схемах профилактики.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, функциональные кисты яичников, фитокомпозиция Фемицикл.

Possibilities of hormonal imbalance correction by naturopathic medicines

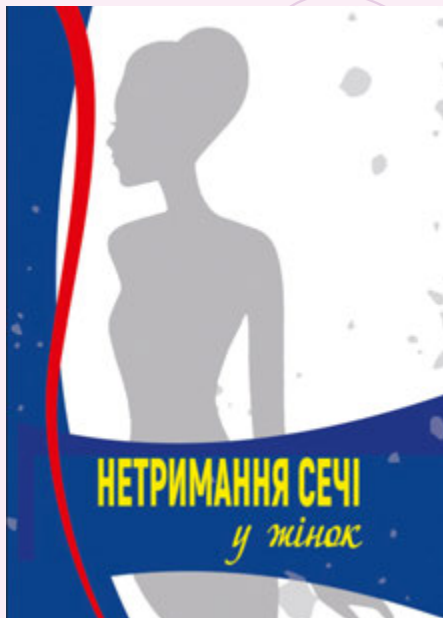
G.B. Boyko, S.V. Dudka

The article presents the results of application the phytocomposition Femicycle for menstrual disorders in patients with functional ovarian cysts. Femicycle could be recommended both in schemes of hormonal imbalance treatment in presence of functional ovarian cysts and for the prevention of cysts recurrence.

Keywords: menstrual disorders, functional ovarian cysts, Femicycle.



КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник

За ред. В.І. Горового, О.І. Яцини. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2020. – 460 с.: іл.

Навчальний посібник висвітлює сучасні питання анатомії, термінології, епідеміології, етіології, патофізіології, діагностики та лікування різних видів нетримання сечі у жінок. Наведена власна оригінальна класифікація стресового нетримання сечі у жінок, а також методи консервативного та хірургічного лікування цього поширеного захворювання з позицій уродинамічних досліджень. Представлено сучасні класифікації пролапсів тазових органів та методи їх корекції у жінок із нетриманням сечі. Описані причини, методи діагностики та лікування імперативного, нейрогенного, парадоксального, коїтального, функціонального та нетримання сечі після завершення акту сечовипускання, які недостатньо повно описані у вітчизняній літературі. Дана характеристика сучасним аб-

сорбуючим захисним гігієнічним засобам для пацієнток із нетриманням сечі.

Пропонується для практичного використання урологам, акушерам-гінекологам, хірургам, невропатологам, сімейним лікарям, фізіотерапевтам, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: 097 751 81 53.