

# Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов

**Т.С. Перепанова**

Д.м.н., Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт урологии росмедтехнологий» МЗ РФ, г. Москва

Инфекции мочевых путей (ИМП) представляют серьезную проблему для здоровья миллионов людей: ежегодно в Западной Европе регистрируется свыше 10 млн случаев ИМП. При ИМП отмечается высокий уровень рецидивов инфекции, которая принимает характер хронической с частыми обострениями. При неосложненной инфекции нижних мочевых путей в воспалительный процесс вовлекается слизистая оболочка уретры и мочевого пузыря, однако в дальнейшем может вовлекаться и лоханка почки при восходящем пути инфицирования. Поражение почечной паренхимы инфекционно-воспалительным процессом может привести к развитию пиелонефрита, хронической почечной недостаточности и bacteriemia.

➔ Различают неосложненные и осложненные инфекции верхних или нижних мочевых путей. К неосложненным относят острые циститы, пиелонефриты и уретриты у больных, чаще женщин, при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или из мочевого пузыря и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Это обычный острый восходящий цистит или пиелонефрит без нарушения оттока мочи у здоровых (в других отношениях) женщин с нарушениями мочеиспускания, наличием примесей гноя в моче, иногда сопровождающийся примесью крови в моче, субфебрильной температурой тела и болями в боку. Острый неосложненный бактериальный цистит в 80% случаев вызывается *E. coli* и в 15% — другими возбудителями: *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. В большинстве случаев острый цистит представляет собой поверхностные инфекции слизистой мочевого пузыря, легко поддающиеся терапии антимикробными препаратами. В то же время, несмотря на легкость купирования острого цистита, заболевание очень часто рецидивирует, даже у пациентов с анатомически нормальными мочевыми путями.

Осложненные ИМП (ОИМП) возникают на фоне анатомических нарушений и обструкции мочевыводящих путей (камни, стриктуры, опухоли, кисты,

фистулы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), а также на фоне функциональных нарушений, таких как нейрогенный мочевой пузырь и везикоуретеральный рефлюкс. На инородных телах в мочевых путях (катетерах, стентах, дренажах, камнях) микроорганизмы формируют биопленки, т. е. скопления микроорганизмов из различных семейств с особыми механизмами самозащиты, что приводит к развитию катетерассоциированной ИМП. Таким образом, инородное тело становится очагом инфекции для организма, и бактериурия в таких случаях неизбежна.

Наличие в моче микроорганизмов при отсутствии клинических симптомов называется асимптоматической бактериурией (АСБ). АСБ встречается у 6% здоровых людей и у 20% пожилых граждан. При АСБ понимают выделение микроорганизмов в  $10^5$  КОЕ/мл в 2 последовательных анализах средней порции утренней мочи, взятых через 24 ч. Большинство пациентов с АСБ не требует лечения, т. к. у них нет клинических проявлений инфекции.

*Escherichia coli* ответственна за развитие более 80% всех ИМП и вызывает как АСБ, так и симптоматическую ИМП. Способность уропатогенной *E. coli* (UPEC) вызывать симптоматическую инфекцию связывают с экспрессией различных факторов вирулентности, таких как адгезины (фимбрии I и P) и токсины (например, гемолизин).

Бактериальная адгезия является основным моментом в колонизации тканевых поверхностей организма хозяина. Адгезия бактерий, которая дает им возможность противостоять удалению потоком мочи, не только способствует колонизации, но также благоприятствует инвазии, формированию биопленок и повреждению клеток хозяина.

Оба типа фимбрий (I и P) запускают воспалительный ответ организма хозяина, который включает продукцию цитокинов, воспалительную реакцию и отшелушивание инфицированных клеток уротелия.

Возбудителями ОИМП являются многочисленные резистентные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, а также синегнойная палочка.

В ситуациях частых рецидивов инфекция нижних мочевых путей, когда вновь выделяется первоначальный патогенный возбудитель, необходимо урологическое обследование с целью выявления аномалий развития или диагностики сопутствующих заболеваний с соответствующей их коррекцией и обязательным подбором адекватного антибиотика.

Эффективное лечение ОИМП возможно только при условии восстановления нормальной уродинамики и коррекции осложняющих факторов и сопутствующих заболеваний. Они характеризуется частыми обострениями заболевания, причем необходимо дифференцировать реактивацию существующего очага инфекции от реинфекции (новый возбудитель).

Целью терапии ОИМП является профилактика уросепсиса, рецидива заболевания, развития осложнений и повреждения паренхимы почек.

Из антибактериальных препаратов для лечения ОИМП рекомендуются фторхинолоны, защищенные  $\beta$ -лактамы, цефалоспорины, аминогликозиды, комбинации антибиотиков. Однако длительная непрерывная антибактериальная терапия приводит к дисбиозу кишечника, влагалища, алергизации организма и селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Персистенция бактерий в мочевых путях представляет одну из наибольших проблем в лечении ИМП. При катетерассоциированной ИМП, биофильм-инфекции, инфекции инородного тела быстрая (в течение 24–72 ч) колонизация поверхностей инородных тел микроорганизмами приводит к формированию биопленок. Чаще всего после удаления инородных тел из мочевых путей бактериурия исчезает.

Однако наибольшую трудность представляет персистенция микроорганизмов в слизистой оболочке мочевых путей без наличия или после удаления катетеров, инородных тел. Так называемый рецидивирующий, или

персистирующий, бактериальный цистит (свыше 3 обострений в год) наблюдается у 25–40% женщин после однократного эпизода острого цистита.

Многие виды бактерий способны паразитировать внутриклеточно, проявляя тропность к различным клеткам хозяина (факультативный паразитизм). Кишечная палочка, например, может паразитировать в клетках эпителия и макрофагов, создавая внутриклеточные бактериальные сообщества (ВБС). Наличие фимбрий и ферментативная активность микроорганизмов обеспечивают им проникновение в клетку или межклеточное пространство. Необходимым условием персистенции являются определенные биологические свойства микроорганизма и дефектность защиты хозяина, что обуславливает бактерионосительство (персистенция возбудителей) и хронизацию воспалительного процесса (частые рецидивы заболевания).

Снижая вирулентность или изолируясь в очагах локального иммунодефицита, бактерии могут уклоняться от факторов защиты человека. Подавление же защитных факторов происходит за счет повышения вирулентных свойств бактерий или в результате диссеминации в иммуноскомпрометированном организме. Способность микроорганизмов приспосабливаться к постоянно меняющимся условиям существования особенно проявляется при антибиотикотерапии – обесцениваются целые классы антибиотиков в результате селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Лечение персистирующей или хронической ИМП и эффективная санация при бактерионосительстве представляют большую проблему. Во ВБС резистентность к антибиотикам обусловлена:

- ограниченным проникновением противомикробных веществ в биопленки;
- различием в метаболической активности и скорости роста отдельных клеток бактерий, т. к. многие антибиотики не действуют на клетки, находящиеся в покое;
- уменьшением диффузии антибактериального препарата внутрь;
- инаktivацией антибиотика внутри матрикса.

Однако выяснено, что низкие концентрации антибактериальных препаратов вызывают существенные изменения в морфологии и биохимии бактерий. Суббактериостатические концентрации (1/4 МПК) пенициллина, гентамицина, ванкомицина и других антибиотиков обуславливают резкое подавление адгезии стрептококков разных видов к слизистой оболочке. В то же время длительное антибактериальное лечение в суббактериостатических дозах чревато селекцией резистентных штаммов микроорганизмов.

Известно подавляющее действие фитотерапевтических препаратов на персистенцию уропатогенов.

Выяснено, что ингибирующее действие различается в отношении разных возбудителей инфекции: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* – в зависимости от механизма персистенции микроорганизмов, их антилизоцимной или антиинтерфероновой активности.

Одна из задач растительных диуретиков заключается в стимуляции диуреза и улучшении механизма самоочищения мочевых путей. Сам акт мочеиспускания является естественным механизмом защиты от внедрения возбудителей мочевой инфекции, поэтому увеличение диуреза на фоне увеличенного количества выпиваемой жидкости (соответственно, при хорошей переносимости) являются обязательными мерами при лечении мочевой инфекции. Растительные диуретики больше влияют на водный диурез (акварез), чем на диурез как таковой, за счет увеличения почечного кровотока или участия в осмотических процессах. Действующими веществами, ответственными за акваретический эффект растительных препаратов, обычно выступают эфирные масла, флавоноиды, сапонины, производные ксантины и гликозиды. Прием растительных препаратов, обеспечивающих как диуретический, так и комбинированный антисептический, противовоспалительный и спазмолитический эффект, наилучшим образом подходит для лечения и профилактики ИМП.

Канефрон Н («Бионорика АГ», Германия) – комбинированный препарат растительного происхождения. В его состав входят: золототысячник (*Herba Centaurii*), обладающий диуретическим и антибактериальным действиями; любисток (*Radix Levistici*), оказывающий диуретический (акваретический), спазмолитический и антибактериальный эффект, а также розмарин (*Folia Rosmarini*), который обладает еще и противовоспалительной активностью. Компоненты препарата оказывают выраженное антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, улучшают кровоток и уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают диуретическим (акваретическим) свойством, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии.

Водный диурез (акварез) – важный эффект препарата. Значительное мочеотделение, вызванное эфирным маслом (терпеном) любистка, происходит за счет расширения почечных сосудов, благодаря чему улучшается кровоток. Было также показано, что секоиридоидные горечи (золототысячника малого) обладают сосудорасширяющими свойствами наряду с положительным инотропным эффектом. Рассматривается также действие эфирных масел на реабсорбционную способность эпителиальных клеток канальцев. Диуретический эффект фенолкарбоновых кислот связывают с тем, что нерасщепляющиеся кислоты попадают в кровь,

снижая щелочной резерв и смещая реакцию крови в кислую сторону. Смещение кислотно-щелочного баланса в крови и тканях приводит к тканевому эксикозу, и освобождающаяся из тканей жидкость выводится с мочой. Спазмолитический (антихолинергический) эффект, помимо фенолкарбоновых кислот, оказывают и фталиды любистка: бутилиденфталид и лигустилид. Розмариновая кислота ответственна за противовоспалительный эффект: она ингибирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназы и в результате тормозит синтез лейкотриенов.

Все компоненты препарата Канефрон Н содержат активные вещества с противомикробным действием (фенолкарбоновые кислоты, секоиридоиды и др). Экскреция нерасщепляемых органических (фенол-) карбоновых кислот и их метилированных, глюкуронидированных и сульфатированных продуктов элиминации может провоцировать ацидификацию мочи, препятствуя росту бактерий.

Клинические исследования Канефрона Н охватывают период с 1973 г. до настоящего времени. За последние годы проведено несколько отечественных исследований по оценке эффективности Канефрона Н у больных с ИМП или в профилактике ИМП.

Исследования эффективности Канефрона Н в течение 2 мес при лечении хронической инфекции мочевых путей и пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни у 371 пациента показали его противомикробное действие, спазмолитический эффект, уменьшение процессов кристаллизации в моче, усиление отхождения кристаллов с мочой, увеличение диуреза. Эти данные согласуются с исследованиями Ю.Г. Аляева и соавт., в котором наблюдались 55 женщин с хроническим циститом и 79 пациентов с мочекаменной болезнью. Больным с циститом назначали фосфомицин (2 дозы) вместе с Канефроном Н (30 дней), в контрольной группе пациентки получали только фосфомицин (2 дозы). Авторы отмечают отсутствие рецидивов цистита в течение месяца приема Канефрона Н, в то время как в контрольной группе у 30% женщин отмечены рецидивы. В течение следующего месяца наблюдения рецидив заболеваний отмечался у 21% больных контрольной группы, в то время как в основной группе – только у 7,2% пациенток. Камнеизгоняющее действие Канефрона Н подтверждено в этом исследовании у 73% пациентов в течение первых 5 сут после дистанционной ударно-волновой литотрипсии, в то время как в контрольной группе, получавшей стандартную спазмолитическую терапию, – лишь у 33% пациентов. Ни у одного пациента не отмечено осложнений и нежелательных побочных реакций после приема Канефрона Н.

Осложненные госпитальные ИМП у больных с цистостомическими дренажами (катетерассоциированной бактериурией) обычно вызываются несколькими возбудителями, характеризующимися множественной устойчивостью к противомикробным препаратам. Частота бактериурии у таких больных приближается к 100%, что требует длительного проведения противомикробной терапии. В исследовании в урологической клинике Российского государственного медицинского университета (Е.Б. Мазо, С.В. Попов, 2006) было показано, что препарат Канефрон Н повышает эффективность лечения таких больных, способствуя уменьшению выраженности кристаллурии, а также лейкоцитурии и бактериурии. На основании полученных результатов авторы рекомендуют применение этого препарата в интервалах между повторными курсами антибактериальной терапии или вслед за назначением антибиотиков при долгосрочном лечении больных с постоянным цистостомическим дренажом.

Известно, что сахарный диабет (СД) существенно усугубляет патологические процессы в мочевыводящих путях и способствует их прогрессированию: частота пиелонефрита у больных СД достигает 35%, что в 7-8 раз выше, чем в общей популяции. Причиной этого является не только глюкозурия, создающая благоприятные условия для размножения микрофлоры в мочевом тракте, но и нарушение уродинамики вследствие диабетической нейропатии, ухудшение кровоснабжения почек (интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы) и даже иммунологические нарушения. С целью оценить эффективность препарата Канефрон Н в терапии ИМП у больных с метаболическим синдромом (МС) или СД 2 типа Д.Д. Иванов и соавт. (2005) провели многоцентровое открытое контролируемое рандомизированное исследование с участием 302 пациентов в возрасте от 15 до 58 лет. Отдельно анализировались группы больных с инфекцией нижних и верхних мочевых путей в сравнении с соответствующими контрольными группами. Из исследования были исключены лица с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

Критериями оценки эффективности применения Канефрона Н были отсутствие бактериурии, лейкоцитурии, а также клинических проявлений ИМП после проведенного курса лечения антибиотиками через 3 мес — при инфекции нижних мочевых путей и через 6 мес — при инфекции верхних мочевых путей. Оценка результатов лечения осуществлялась по первичной конечной точке — частоте реинфекции органов мочевой системы.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении частоты реинфекции

нижних мочевых путей у больных с МС/СД 2 типа, получавших Канефрон Н в виде профилактического лечения, по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат. Аналогичная закономерность прослеживается в отношении результатов сохранения ремиссии после проведенного курса лечения: 94,1% — в группе, получавшей Канефрон Н, по сравнению с 78,2% в группе контроля. Отличий в результатах терапии инфекции нижних мочевыводящих путей Канефроном Н и профилактического лечения уроантисептиками выявлено не было. По мнению авторов, это свидетельствует в пользу сравнимой эффективности фитопрепарата и химиопрепаратов в профилактическом лечении инфекций нижних мочевых путей.

Для оптимизации результатов лечения и уменьшения риска рецидивирования пиелонефрита в этом же исследовании пациенты на этапе реабилитации с профилактической целью получали Канефрон Н или 1/3-1/4 терапевтической дозы уроантисептика. При этом в процессе 6-месячного наблюдения количество больных с наличием реинфекции пиелонефрита не увеличилось при назначении профилактического лечения уроантисептиком или Канефроном Н. Это свидетельствует о схожей эффективности фитопрепарата и химиопрепаратов, назначаемых для профилактического лечения после перенесенного пиелонефрита у больных с МС/СД 2 типа. При этом частота рецидивов пиелонефрита у пациентов, не получавших профилактического лечения уроантисептиком, в 5 раз превышала таковую у лиц, принимавших Канефрон Н. В ходе исследования не было выявлено ни одного случая нежелательной побочной реакции при использовании Канефрона Н.

В клинике кафедры урологии Российской медицинской академии последипломного образования было проведено исследование по изучению эффективности растительных препаратов в качестве метода профилактики рецидивов инфекции мочевых путей и на этапе амбулаторного лечения при поражении верхних мочевых путей. Препарат Канефрон Н применяли для лечения 2 групп больных: у пациентов с острым необструктивным пиелонефритом ( $n=30$ ) на этапе амбулаторного долечивания и у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ИППП ( $n=60$ ). Отмечено, что бактериурия у пациентов обеих групп выявлена только в 55,8% ( $n=62$ ), а *E. coli* выявлена в 58% ( $n=36$ ). Отсутствие бактериурии (в основном в группе больных хроническим циститом) исследователи объяснили бесконтрольным применением антибактериальных препаратов и постоянным приемом уроантисептиков такими больными. В качестве эмпирической терапии больным острым необструктивным пиелонефритом назначались

фторхинолоны, а больным с выявленными атипичными возбудителями проводился курс специфической терапии. Далее на амбулаторном этапе все пациенты получали Канефрон Н в течение 1 мес. При контрольном обследовании через 1 мес после окончания терапии лейкоцитурии, бактериурии не было выявлено ни у одной пациентки.

Больным хроническим циститом и с наличием ИППП (длительность заболевания от 1 до 8 лет) после проведения курса специфической терапии выполнялась цистоскопия. Тем пациентам, у которых была выявлена плоскоклеточная метаплазия (лейкоплакия) слизистой шейки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника (83,3%; n=50), проводилась терапия, направленная на восстановление слоя гликозаминогликанов: три курса внутривезикулярных инстилляций гепарина — на все время внутривезикулярной терапии и до следующего курса больным назначался Канефрон Н (1 мес). За время лечения ни у одной пациентки не было обострения цистита, больные хорошо перенесли курс внутривезикулярной терапии, при контрольном обследовании через 30 дней у 90% больных посев мочи был стерильным. Таким образом, Канефрон Н

обеспечил надежную «антибактериальную защиту» при выполнении таких инвазивных манипуляций, как внутривезикулярные инстилляции. Длительный прием Канефрона Н оказал устойчивое противорецидивное действие. Авторы особо отметили, что ни в одном случае не было отмечено побочных реакций или непереносимости препарата.

В клинической практике ФГУ НИИ урологии МЗ РФ мы постоянно применяем Канефрон Н как у пациентов с рецидивирующими циститами и уретритами, так и при хронической инфекции мочевых путей, почек и мочеполовых органов. Предварительно проведенные исследования в нашей клинике в 2004 г. показали эффективность и безопасность использования Канефрона Н у пациентов с хронической персистирующей инфекцией нижних мочевых путей и с бактериальным простатитом.

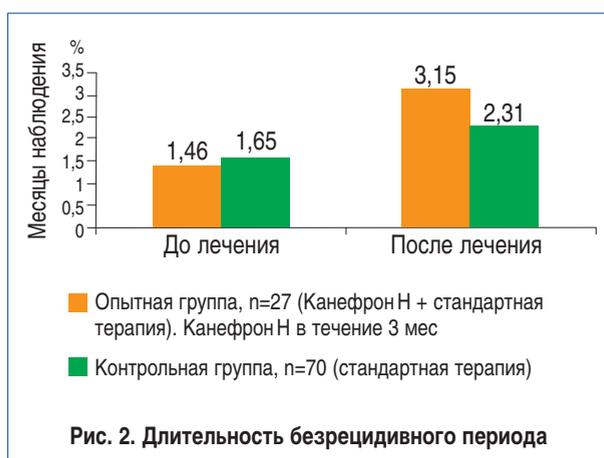
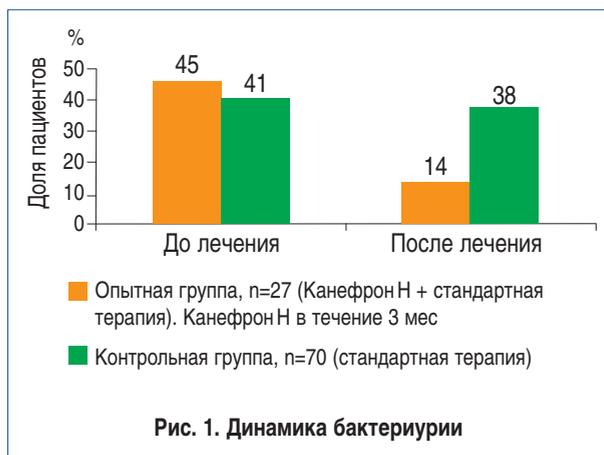
Контрольную группу составили пациентки с хроническим циститом, не получавшие лечение Канефроном Н. Им проводилась стандартная антибактериальная терапия при обострениях (фторхинолоны по 3-5 дней или фосфомицин трометамол 3 г однократно), клюквенный морс.

Клинические, клиничко-лабораторные, биохимические исследования включали: осмотр уролога с обязательным влагалищным или ректальным исследованием; общеклинический анализ крови и мочи; микроскопическое исследование мазков из уретры, влагалища и шейки матки; бактериологическое исследование мочи и кала (по показаниям); ПЦР на заболевания, передающиеся половым путем (микоплазмы, вирус простого герпеса, хламидии). Проводилось уродинамическое исследование; больные вели дневник мочеиспусканий в течение 3 мес.

Пациенты (n=27) получали Канефрон Н в течение 3 мес: 16 пациентов получали лечение Канефроном Н в виде монотерапии, а 11 пациентов — в сочетании с антибиотиками: фосфомицин трометамол по 3 г 1 р/сут. Ни один из пациентов не был исключен из исследования.

Средний объем диуреза в группе наблюдения составил 1,6 л до лечения Канефроном Н и 1,9 л после лечения; в контрольной группе — 1,6 и 1,6 л соответственно (различия статистически достоверны;  $p < 0,05$ ). В группе больных, получавших лечение Канефроном Н, диурез после лечения увеличился на 0,27 л против 0,04 л в контрольной группе.

Бактериурия была выявлена у 46% пациентов из группы наблюдения до лечения и лишь у 14% после лечения. В контрольной группе (n=70) бактериурия отмечалась у 41% участников до лечения и у 38% через 3 мес (различия статистически достоверны;  $p < 0,05$ ).



В группе пациентов, получавших лечение Канефроном Н, статистически достоверно снизился процент бактериурии после лечения: разница составила 32%, а в контрольной группе – лишь 3% (рис. 1).

Безрецидивный период в группе, получавшей лечение Канефроном Н, до лечения составлял 1,5 мес, после лечения – 3,2 мес; в контрольной группе эти показатели составили соответственно 1,7 и 2,3 мес ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в группе Канефрона Н средний интервал между обострениями увеличился на 1,7 мес, в контрольной – на 0,7 мес (рис. 2).

Всего проведено 27 стандартных курсов лечения Канефроном Н: 5 пациенток (18,5%) отмечали отличный клинический эффект, 17 (63,0%) – хороший, 5 (18,5%) – удовлетворительный. У всех больных наблюдалось уменьшение симптоматики, болей в области мочевого пузыря; исчезновение резей, связанных с мочеиспусканием, а также увеличение интервалов между обострениями заболеваний, при этом сами обострения протекали в более легкой форме, чем до лечения Канефроном Н.

Препарат показал хорошую безопасность и переносимость у всех пациенток; побочных эффектов,

аллергических реакций за время наблюдения отмечено не было.

Таким образом, при лечении как острой ИМП, так и персистирующей бактериальной инфекции нижних мочевых путей, являющейся одной из проблемных тем в урологической практике, растительный препарат Канефрон Н выступает эффективным и безопасным средством. Он значительно увеличивает диурез, что является одним из ключевых моментов при лечении больных с мочевой инфекцией (антиадгезивное действие, «самопромывание организма»). Снижение бактериурии способствует уменьшению персистенции микроорганизмов в мочевых путях, что приводит к увеличению безрецидивного периода. Следует отметить противовоспалительный эффект препарата, особо ценный в лечении острой симптоматики. Удобство применения (пероральная форма) обеспечивает высокий комплаенс пациентов с урологической инфекцией, способствуя повышению эффективности лечения. ■

*Статья печатается в сокращении.*

*Список литературы находится в редакции.*

*Русский медицинский журнал, 2009, т. 17, № 2.*

## Новое об известном

### Экстракт горькой дыни замедляет рост раковых клеток молочной железы

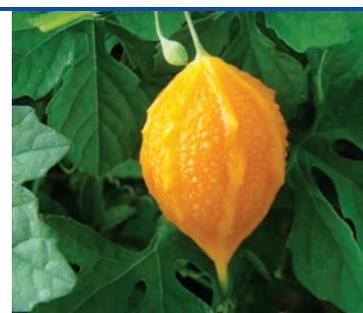
Известно, что *Momordica charantia* – китайская горькая дыня – проявляет гипогликемические и гиполипидемические эффекты, что объясняет ее широкое применение в качестве средства для лечения сахарного диабета в народной медицине Индии, Китая и Центральной Америки.

Согласно результатам недавнего исследования, экстракт китайской горькой дыни оказывает существенное влияние на рост раковых клеток молочной железы и со временем может стать профилактическим средством для борьбы с этой формой рака. «Наши результаты показывают, что экстракт горькой дыни модулирует несколько сигнальных путей, вовлеченных в процесс гибели раковых клеток молочной железы, – заявил профессор Ратна Рэй из отделения патологии университета г. Сент-Луиса (США). – Этот экстракт может быть использован для профилактики рака молочной железы».

Используя человеческие клетки рака молочной железы, Р. Рэй и его коллеги обнаружили, что экстракт китайской горькой дыни значительно сокращает их пролиферацию и индуцирует гибель.

Однако эта работа – лишь шаг на пути к созданию новой терапии рака молочной железы. Для более глубокого понимания молекулярных механизмов действия экстракта горькой дыни, а также для установления его эффективности в естественных условиях необходимы дополнительные исследования.

В настоящее время продолжается изучение антипролиферативного действия экстракта этого растения, также запланировано проведение доклинических исследований для оценки химиопрофилактической эффективности экстракта китайской горькой дыни при пероральном применении.



<http://cancerres.aacrjournals.org/>