

УДК 615.454.1.615

М. Л. БАВИКІНА, Л. І. ВИШНЕВСЬКА, Т. П. ОСОЛОДЧЕНКО, В. Л. МЕГАЛІНСЬКИЙ  
*Національний фармацевтичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ КОНСЕРВАНТІВ З МЕТОЮ РОЗРОБКИ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ

*У результаті досліджень з вивчення антимікробної активності консервантів, уведених у модельні зразки вагінального гелю з екстрактом шишок хмелю та олією насіння розторопші, встановлена ефективність усіх аналізованих речовин, на тлі застосування яких лікарський засіб відповідає рекомендованим ДФУ величинам логарифму зменшення числа життєздатних мікроорганізмів і витримує визначення за показником «антимікробна ефективність консервантів» для лікарських засобів для зовнішнього застосування. Найбільш прийнятним консервантом у результаті проведених досліджень представляється еуксил у концентрації 0,5 %, що зумовлено його високою антимікробною активністю у даній розробці, фізіологічною безпечністю, органолептичною нейтральністю.*

*Ключові слова:* консервант; вагінальний гель; мікробіологічні дослідження; антимікробна активність

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У фармацевтичному виробництві до складу лікарських препаратів, які містять компоненти природного походження, включаються різноманітні консерванти. Забруднення лікарських засобів може відбуватися у процесі виробництва, зберігання і використання, що призводить до зменшення їх терапевтичної активності та стабільності, тому обов'язковим критерієм якості є мікробіологічна чистота [2, 9, 10, 11]. Завдяки проведеним раніше дослідженням розроблено гель, до складу якого входить екстракт суплідь хмелю та олія насіння розторопші плямистої, рН гелю слабкокислое – 4,0-4,5 (фізіологічне для середовища піхви) [5-8]. Як основу було обрано гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ), яка є біодеградуємою основою, що широко використовується при створенні м'яких лікарських форм для лікування відкритих ран, виразок, опіків та нанесення на слизові оболонки [4].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Був вивчений асортимент найпоширеніших консервантів, дозволених для використання у фармацевтиці в Україні. Для досліджень були обрані похідні парабенів (бензоат натрію, ніпагін, ніпазол,

гермабен) та гліколі (феноксіетанол, еуксил) [1-3]. Визначення ефективності консервантів проводили за методикою ДФУ 1.1 (п. 5.1.4) [2]. Дослідження антимікробної активності консервантів проводили у ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова АМНУ» під керівництвом завідувача лабораторії біохімії мікроорганізмів поживних середовищ, к. б. н., ст. н. с. Осолодченко Т. П. (м. Харків).

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета роботи полягала у дослідженні активності антимікробних консервантів у зразках гелів з екстрактом суплідь хмелю, олією розторопші, молочною кислотою.

### ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

При дослідженнях використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ [2]. У роботі використовували наступні поживні середовища: тіогліколевое напіврідке середовище, рідке середовище Сабуро, поживний агар та агар Сабуро, середовище Чистовича, кров'яний агар, середовища Ендо та Мюллера-Хінтона. Кожна серія поживних середовищ, які використовувались в експерименті, перевірялась на ростові властивості [1].

Для дослідження ефективності антимікробних консервантів кожен дослідний зразок гелю інокулювали (навантаження  $10^5$ - $10^6$  КУО/мл)

© Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Осолодченко Т. П., Мегалінський В. Л., 2016

## ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТІВ, УВЕДЕНИХ ДО СКЛАДУ ЗРАЗКІВ ГЕЛЮ

Консервант	Склад консерванта	Країна-постачальник консерванта
Бензоат натрію	Бензоат натрію (E211)	Emerald Kalama Chemical B. V. SHEQ Dept. Chemical B. V. Rotterdam
Ніпагін / ніпазол	Метилпарабен / пропілпарабен	ООО «Экохиминновации», РФ
Гермабен	Гермаль II / метилпарабен / пропілпарабен / поліетиленгліколь	Wuhu huahai Biology enginnuring Co. LTD, Китай
Феноксіетанол	Феноксіетанол	Німеччина
Еуксил	90 % феноксіетанолу / 10 % етилгексил-гліцерину (Euxyl PE 9010)	Німеччина

тест-культурами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653 та *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, ретельно перемішували для рівномірного розподілення мікроорганізму у зразку. Зразки витримували при температурі 20-25 °C у захищеному від світла місці. З кожного зразка препарату протягом зберігання відбирали проби (1,0 г) і методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища для визначення числа життєздатних клітин і розрахунку логарифму зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів. Обчислення згідно з вимогами ДФУ як для лікарських препаратів для зовнішнього застосування здійснювали відразу після приготування зразків гелю та на 2, 7, 14, 28 добу з моменту внесення мікроорганізмів у модельну систему [2]. Ефективність дії консервантів оцінювали за логарифмом зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за програмою «Statgraphics» згідно з вимогами ДФУ [2].

Попередніми випробуваннями доведено, що зразок гелю без використання консерванта не відповідає вимогам мікробіологічної чистоти ДФУ за критерієм А. Для подальших досліджень з метою ефективного захисту лікарського засобу від мікробного забруднення, зменшення розвитку побічної дії та підвищення безпеки при застосуванні вагінального гелю були виготовлені зразки з мінімальною кількістю консервантів.

Характеристика консервантів, що увійшли до складу експериментальних зразків вагінального гелю, наведена у табл. 1.

Результати дослідження ефективності антимікробних консервантів у зразках гелю із зазначеними тест-культурами наведені у табл. 2.

Як вказують дані табл. 2, у зразках гелю з консервантом бензоатом натрію у концентраціях 0,15 % і 0,25 % через 14 діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів був більше 2,0 і становив для культури *Candida albicans* 3,85, життєздатні клітини *As-*

*pergillus brasiliensis* не були виявлені у зразках. Клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не реєстрували на 28-у добу зберігання зразків вагінального гелю. Через 2 доби культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) був більше 2-х і становив 3,49 і 2,57 відповідно. На 7-у добу логарифм зменшення життєздатних клітин дорівнював 3,97 і 4,44 відповідно. На 14-у і 28-у добу інкубації мікроорганізми не реєструвалися. На 28-у добу клітини грибів і мікроорганізмів не виділялися. Дослідження даних зразків гелю з консервантом бензоатом натрію у різних концентраціях (0,15 % і 0,25 %) показало, що дані зразки відповідають згідно з вимогами ДФУ до показника «антимікробна ефективність консервантів» критерію «А» [2].

Аналізуючи отримані експериментальні дані зразків гелю з комбінацією консервантів ніпагін/ніпазол (0,15/0,5 %), через 7 діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів становив для *Candida albicans* 3,22, для *Aspergillus brasiliensis* – 3,09. Через 2 доби культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) був більше 2-х і становив 2,85 і 2,57 відповідно. На 7-у добу бактеріальна культура *Staphylococcus aureus* не виявлялася, а логарифм зменшення життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* дорівнював 4,05. На 14-у і 28-у добу інкубації клітини грибів і мікроорганізмів не виділялися. Отримані результати свідчать, що зразки гелю з комбінацією консервантів ніпагін/ніпазол (0,15/0,5 %), відповідають критерію «А» згідно з вимогами ДФУ [2].

Результати досліджень зразків гелю з комбінацією консервантів ніпагін/ніпазол (0,3/0,75 %) показали, що через 7 діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* становив 3,22 і 3,37 відповідно. Після 2-х діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) був більше 2-х і стано-

## АКТИВНІСТЬ АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКАХ

Консервант	Концентрація, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus ATCC 6538</i>						
Бензоат натрію	0,15	5,66	2/3,49	3/3,97	НВ	НЗ/НВ
Бензоат натрію	0,25	5,74	2/3,35	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,15/0,5	5,39	2/2,85	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,3/0,75	5,54	2/2,15	3/3,85	НВ	НЗ/НВ
Гермабен	0,8	5,39	2/3,0	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
Гермабен	1,5	5,66	2/2,12	3/3,97	НВ	НЗ/НВ
Феноксіетанол	0,5	5,66	2/2,12	3/3,97	НВ	НЗ/НВ
Феноксіетанол	1,0	5,74	2/2,20	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
Еуксил	0,5	5,47	2/3,0	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
Еуксил	1,0	5,66	2/3,12	3/4,66	НВ	НЗ/НВ
Молочна кислота	0,2	5,39	2/2,85	3/3,22	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027</i>						
Бензоат натрію	0,15	5,74	2/2,57	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
Бензоат натрію	0,25	5,74	2/2,57	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,15/0,5	5,47	2/2,57	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,3/0,75	5,74	2/2,57	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
Гермабен	0,8	5,74	2/2,57	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Гермабен	1,5	5,74	2/2,2	3/3,57	НВ	НЗ/НВ
Феноксіетанол	0,5	5,74	2/2,35	3/3,57	НВ	НЗ/НВ
Феноксіетанол	1,5	5,74	2/2,09	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Еуксил	0,5	5,47	2/2,57	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
Еуксил	1,0	5,74	2/2,35	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
Молочна кислота	0,2	5,74	2/2,09	3/3,09	2,09	НЗ/НВ
<i>Candida albicans ATCC 885-653</i>						
Бензоат натрію	0,15	5,54	1,37	3,37	2/НВ	НЗ/НВ
Бензоат натрію	0,25	5,54	1,24	3,37	2/3,85	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,15/0,5	5,39	1,22	3,22	2/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,3/0,75	5,39	1,22	3,22	2/НВ	НЗ/НВ
Гермабен	0,8	5,66	1,27	3,12	2/ 3,97	НЗ/НВ
Гермабен	1,5	5,66	1,27	2,49	2/ 3,97	НЗ/НВ
Феноксіетанол	0,5	5,39	1,00	2,22	2/ 3,22	НЗ/НВ
Феноксіетанол	1,5	5,74	1,35	2,57	2/ 3,57	НЗ/НВ
Еуксил	0,5	5,39	1,22	3,44	2/ НВ	НЗ/НВ
Еуксил	1,0	5,39	1,92	3,22	2/ 3,7	НЗ/НВ
Молочна кислота	0,2	5,66	1,27	2,49	2/ 3,49	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis ATCC 16404</i>						
Бензоат натрію	0,15	5,69	1,27	3,22	2/ НВ	НЗ/НВ
Бензоат натрію	0,25	5,66	1,35	3,57	2/ НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,15/0,5	5,54	1,35	3,09	2/ НВ	НЗ/НВ
Ніпагін/ніпазол	0,3/0,75	5,47	1,92	3,37	2/ НВ	НЗ/НВ
Гермабен	0,8	5,36	1,35	2,49	2/ НВ	НЗ/НВ
Гермабен	1,5	5,54	1,27	НВ	2/ НВ	НЗ/НВ
Феноксіетанол	0,5	5,39	1,27	3,0	2/ НВ	НЗ/НВ
Феноксіетанол	1,5	5,47	1,92	3,12	2/ НВ	НЗ/НВ
Еуксил	0,5	5,39	1,95	3,97	2/ НВ	НЗ/НВ
Еуксил	1,0	5,66	1,92	НВ	2/ НВ	НЗ/НВ
Молочна кислота	0,2	5,47	1,22	2,85	2/ 3,97	НЗ/НВ

Примітка. НЗ – число мікроорганізмів не збільшується; НВ – життєздатних клітин тест-мікроорганізмів не виявлено.



вив 2,15 і 2,57 відповідно. На 7-у добу логарифм зменшення життєздатних клітин бактеріальних культур *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* дорівнював 3,85 і 4,44 відповідно. На 14-у і 28-у добу інкубації клітини грибів і мікроорганізмів не виділялися. Отримані результати досліджень зразків гелю з даною комбінацією консервантів показало, що вони відповідають вимогам ДФУ (критерій «А») [2].

Згідно з результатами наведених у табл. 2 зразків гелю з консервантом гермабеном у концентраціях 0,8/1,5 % через 14 діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів був більше 2,0, а саме для *Candida albicans* він становив 3,97, клітини культури *Aspergillus brasiliensis* не були виявлені. На 28-у добу зберігання інокульованих зразків вагінального гелю клітини життєздатних грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не реєструвалися. Після 2-х діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) був більше 2-х і становив 3,0 і 2,57 відповідно. На 7-у добу клітини *Staphylococcus aureus* не виділялися, логарифм зменшення життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* дорівнював 4,05. На 14-у і 28-у добу зберігання зразків мікроорганізми не реєструвалися і не виділялися. Проведені дослідження з ефективності консервантів даних зразків гелю свідчать про відповідальність критерію «А» згідно з вимогами ДФУ [2].

Виходячи з даних табл. 2, експериментальні зразки гелю, які містили феноксіетанол у кількості 0,5, 1,5 % відповідно, проявили свою антимікробну активність по відношенню до бактерій та грибів. Так, через 14 діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів *Candida albicans* становив 3,22, клітини *Aspergillus brasiliensis* не виявлялися. Слід зазначити, що на 28-у добу зберігання інокульованих культурами грибів зразків гелю клітини грибів не реєстрували. Через 7 діб культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) був більше 3-х і становив 3,49 і 3,57 відповідно. На 14-е і 28-у добу інкубації мікроорганізми не реєструвалися. На 28-у добу клітини грибів і мікроорганізмів не виділялися. Дослідження даного зразка гелю показало, що він відповідає критерію «А» згідно з вимогами ДФУ [2].

Зразки вагінального гелю з консервантом еуксолом у концентраціях 0,5 % і 1,0 % демонструють наступні результати (табл. 2): після 7-ої доби зберігання логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів *Candida albicans* становив 3,22,

клітин грибів *Aspergillus brasiliensis* – 3,97. Клітини грибів не реєстрували на 14-у добу культивування. Через 2 доби культивування логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) був більше 2-х і становив 3,0 і 2,57. На 7-у добу клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* не виділялися, а логарифм зменшення життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* дорівнював 4,44. На 14-е і 28-у добу інкубації мікроорганізми не реєструвалися. На 28-у добу клітини грибів і мікроорганізмів не виділялися. Результати мікробіологічних досліджень даного зразка демонструють, що за показником «ефективність антимікробних консервантів» згідно з вимогами ДФУ вони відповідають критерію «А» [2].

Зразки гелю з молочною кислотою у концентрації 0,2 % показали дещо менш виражені антимікробні властивості по відношенню до бактеріальних культур (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) і культур грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*), але отримані результати відповідають вимогам ДФУ [2].

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Дослідження з вивчення антимікробної активності консервантів, уведених у модельні зразки вагінального гелю з екстрактом шишок хмелю та олією насіння розторопші, встановили ефективність усіх аналізованих речовин, на тлі застосування яких лікарський засіб відповідає рекомендованим ДФУ величинам логарифму зменшення числа життєздатних мікроорганізмів і витримує визначення за показником «антимікробна ефективність консервантів» для лікарських засобів для зовнішнього застосування.
2. Найбільш прийнятним консервантом у результаті проведених досліджень представляється еуксил у концентрації 0,5 %, що обумовлено його високою антимікробною активністю у даній розробці, фізіологічною безпечністю, органолептичною нейтральністю.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бактеріологічний контроль поживних середовищ: [інформ. лист МОЗ України № 05.4.1/1670]. – К., 2001.
2. Баева В. М. Расторопши семена – Sylibi semen // Лечение растениями : Основы фитотерапии: [учеб. пособ. для студ. медиков и практикующих врачей]. – М. : Астрель; АСТ, 2004. – 202 с.

3. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 520 с.; доп. 4, 2011. – 536 с.
4. Дмитрієвський Д. І. Дослідження активності антимікробних консервантів у дитячому желе з ехінацеєю пурпуровою / Д. І. Дмитрієвський, О. Д. Немятих, Т. П. Осолодченко // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 26-29.
5. Добровольний О. О. Дослідження сортів хмелю як вихідної сировини екстракту з підвищеним вмістом пренілових флавоноїдів / О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, О. П. Шматенко, Л. В. Проценко // Фармац. часопис. – 2014. – № 2. – С. 11-16.
6. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : [навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закладів]. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 492 с.
7. Серов В. Н. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии / В. Н. Серов, С. А. Шаповаленко // Вопросы гинекол., акушерства и перинатол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 27-31.
8. Спиридонова Н. В. Оптимизация терапии вагинальных дисбиозов / Н. В. Спиридонова, М. Е. Шляпников, Е. А. Махлина // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 59-61.
9. Тихомиров А. Л. Рациональная терапия кандидозного и смешанных вульвовагинитов / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 214-218.
10. Heydaryinia A. A comparative study of the effects of the two preservatives, sodium benzoate and potassium sorbate on *Aspergillus niger* and *Penicillium notatum* / A. Heydaryinia, M. Veissi, A. Sadadi // Jundishapur J. of Microbiol. – 2011. – № 4 (4). – P. 301-307.
11. Kunicka-Styczynska A. Preservative activity of lavender hydrosols in moisturizing body gels / A. Kunicka-Styczynska, K. Smigielski, R. Prusinowska, K. Rajkowska // Lett. in Applied Microbiol. – 2014. – № 60. – P. 27-32.
12. Vu N. Quality Control: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 2 / N. Vu, Lou R. J., Kupiec T. C. // Intern. J. of Pharm. Compounding. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 305-310.

**УДК 615.454.1.615****М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишнеvская, Т. П. Осолодченко, В. Л. Мегалинский****ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ КОНСЕРВАНТОВ С ЦЕЛЮ  
РАЗРАБОТКИ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ**

Исследованиями изучения антимикробной активности консервантов, которые вводили в модельные образцы вагинального геля с экстрактом шишек хмеля и маслом семян расторопши, установлена эффективность всех анализируемых веществ, на фоне применения которых лекарственное средство отвечает рекомендуемым ДФУ величинам логарифма уменьшения числа жизнеспособных микроорганизмов и выдерживает определение по показателю «антимикробная эффективность консервантов» для лекарственных средств для внешнего применения. Наиболее приемлемым консервантом в результате проведенных исследований представляется эуксил в концентрации 0,5 %, что обусловлено его высокой антимикробной активностью в данной разработке, физиологической безопасностью и органолептической нейтральностью.

*Ключевые слова:* консервант; вагинальный гель; микробиологические исследования; антимикробная активность

**UDC 615.454.1.615****M. L. Bavykina, L. I. Vyshnevskaya, T. P. Osolodchenko, V. A. Mehalinskyi****STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRESERVATIVES WITH THE AOM OF A VAGINAL  
GEL DESIGN**

Within the study the antimicrobial activity of preservatives, introduced into model samples of vaginal gel with an extract of hop cones and oil of milk thistle seeds, the effectiveness has been established of all analyzed substances, associated with whose application the medication meets logarithm' values recommended by the SPhU of viable microorganisms quantity reduction and stand definition in terms of "antimicrobial preservatives effectiveness" for medicinal products for external use. The most acceptable preservative, as a result of the conducted research, it seems to be the euxyl in a concentration of 0.5 % due to its high antimicrobial activity in this development, physiological safety, organoleptic neutrality.

*Key words:* preservative; vaginal gel; microbiological research; antimicrobial activity

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Тел. (0572) 67-91-82, 67-91-84.

E-mail: atl@nuph.edu.ua,

liliiavyshnevskaya@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 23.12.2015 р.