УДК 591. 1±577. 353

С. В. Пилипенко, Т. В. Берегова, О. В. Кабанов, Д. С. Янковський

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА «АПІБАКТ» НА МОТОРНУ ФУНКЦІЮ ТОВСТОЇ КИШКИ У ЩУРІВ В УМОВАХ ТРИВАЛОЇ ГІПОАЦИДНОСТІ ШЛУНКОВОГО СОКУ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

(м. Київ)

Робота є фрагментом планової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № державної реєстрації 0104U009878.

Вступ. Відомо, що у щурів після 28-ми денного пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку шляхом щоденного введення блокатора Н±-К±-АТФази омепразолу в товстій кишці розвивається запалення [5]. Нами показано, що запальний процес в товстій кишці, індукований тривалим введенням омепразолу, супроводжується пригніченням моторної активності товстої кишки: амплітуда спонтанних скорочень зменшувалась в 3 рази, а амплітуда скорочень, стимульованих карбахоліном, зменшувалась в 8,5 разів [3]. Ми припустили, що однією з причин такої реакції моторики товстої кишки на тривалу гіпоацидність шлункового соку є розвиток дисбактеріозу в кишківнику, що було показано нами раніше [1]. Дисбактеріоз може бути причиною порушення моторики кишечника, так як зниження симбіонтної мікрофлори приводить до порушення регуляції моторики кишечника насамперед шляхом зменшення утворення коротколанцюгових жирних кислот [2, 17]. Для перевірки гіпотези про залучення дисбактеріозу у розвиток порушення моторики товстої кишки після 28-денного введення омепразолу ми провели дослідження, в яких одночасно з введенням омепразолу щурам для відновлення мікробіоценозу вводили мультипробіотик «Симбітер® ацидофільний» концентрований. Нами було показано, що після 28 днів одночасного введення омепразолу та мультипробіотика «Симбітер® ацидофільний» концентрований амплітуда скорочень, стимульованих карбахоліном, та моторний індекс були достовірно більшими, ніж у щурів, яким вводили лише омепразол, проте контрольних значень вони не досягали [3]. Таким чином, дисбактеріоз не єдина причина порушення моторної функції товстої кишки. Так як усунення дисбактеріозу не повністю усувало запальний процес в товстій кишці [5], ми вирішили застосувати інший мультипробіотик – «Апібакт®», який на противагу мультипробіотику «Симбітер® ацидофільний» концентрований містить 2,5% екстракту прополісу, що володіє антизапальними властивостями [12]. Прополіс належить до надзвичайно цінних і корисних продуктів бджільництва. У складі прополісу знайдено близько 50 різноманітних сполук. Основну частину сполук, що утворюють прополіс, складають сполуки флавоноїдної та терпенової природи. У значній кількості містяться рослинні смоли і бальзами, ефірні олії, віск, бензойна кислота, вітаміни та мікроелементи [4]. На сьогодні накопичилась велика кількість літератури, присвяченої біологічним властивостям прополісу. Доведена його антисептична, антибактеріальна, антигерпесна, протигрибкова, спазмолітична, протизапальна, анестезуюча, антиоксидантна, противиразкова, протипухлинна і імуномодулююча дія [6, 7, 10, 11, 13-15, 18].

Як в складі мультипробіотика «Симбітер® ацидофільний» концентрований, так і в складі мультипробіотика «Апібакт®» міститься лише концентрована жива біомаса клітин пробіотичних бактерій 14 штамів (концентрація клітин сахаролітичних анаеробів 10^{12} КУО/дозі) та їх фізіологічно цінні метаболіти (вітаміни, полісахариди, коротколанцюгові жирні кислоти, ферменти, незамінні амінокислоти, пептиди та ін.).

Метою даної **роботи** було дослідити вплив мультипробіотика «Апібакт®» на зміни в моторній функції товстої кишки щурів, викликані тривалим введенням омепразолу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах масою 170-200 г згідно у відповідності з положеннями етичного комітету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Щури рандомізовано були розділені на 3 групи по 10 тварин в кожній. Щури І групи слугували контролем, їм упродовж 28 днів щоденно внутрішньоочеревинно (в/о) та перорально (п/о) вводили відповідно 0,2 та 0,5 мл води для ін'єкцій. Щурам ІІ групи протягом 28 днів щоденно в/о вводили омепразол (0,14 мл/кг) («Sigma-Aldrich», USA). Щурам ІІІ групи протягом 28 днів одночасно з омепразолом вводили вводили мультипробіотик «Апібакт®» (0,14 мл/кг, п/о) (ТОВ «О. Д. Пролісок»). За 24 години до проведення експерименту щурів відсаджували на голод, проте вони мали вільний доступ до води. На 29-й день експерименту тварин наркотизували уретаном (1,1 г/кг, в/о) та досліджували моторику товстої кишки балонографічним методом [9, 16]. Після години запису спонтанних скорочень в товстій кишці щурам в/о вводили стандартний стимулятор моторики неселективний агоніст ацетилхолінових рецепторів карбахолін в дозі 10 мкг/кг та реєстрували скорочувальну активність товстої кишки ще упродовж однієї години. Обчислювали наступні параметри моторики: частоту та амплітуду скорочень, індекс моторної активності.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету математичних програм StatisticSoft 6. 0. У зв'язку з невеликим об'ємом вибірок, для перевірки розподілу на нормальність було застосовано W тест Шапіро-Вілка. Ймовірність похибки першого роду $\alpha > 0{,}05$. Оскільки одержані дані були розподілені за нормальним законом, то були використані параметричні методи порівняння вибірок. Для статистичної обробки параметричних даних був використаний t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для наших даних ми брали рівень значущості $p < 0{,}05$. Розраховували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього (m).

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень нами показано, що у щурів контрольної групи частота спонтанних скорочень в товстій кишці складала 3 скорочення в хвилину, середня амплітуда цих скорочень була 2,4±0,4 см. вод. ст, а індекс моторної активності дорівнював 678,0±25,1 см. вод. ст. ·хв. (**рис. А**). Введення карбахоліну стимулювало виражену скорочувальну реакцію товстої кишки, яка на фоні незміненої частоти скорочень характеризувалась зростанням амплітуди скорочень та індексу моторної активності до 9,9±0,4 см. вод. ст. і 948,8±50,3 см. вод. ст. •хв., відповідно.

Після 28-денного введення омепразолу частота спонтанних скорочень в товстій кишці не змінювалась (**рис. Б**). При цьому амплітуда спонтанних скорочень зменшувались до 0,8±0,1 см. вод. ст., або на 66,7% ($p < 0{,}01$). Індекс спонтанної моторної активності зменшувався до 603,6±12,1 см. вод. ст.•хв., або на 11% ($p < 0{,}05$). Моторна реакція на карбахолін у товстій кищці щурів у даній групі щурів була значно слабшою у порівнянні з контролем: амплітуда скорочень дорівнювала 1,98±0,03 см. вод. ст. ($p < 0{,}001$), а індекс моторної активності – 780,6±30,6 см. вод. ст. •хв. ($p < 0{,}05$). Тобто, амплітуда скорочень та індекс моторної активності товстої кишки, стимульованої карбахоліном, зменшувались відповідно на 80% та 17,7% у порівнянні з контролем. Якщо у щурів контрольної групи карбахолін збільшував амплітуду скорочень та індекс моторної активності на 312,5% ($p < 0{,}001$) та 39,9% ($p < 0{,}05$) відповідно, то після 28-денного введення омепразолу дані показники зростали лише на 147,5% ($p < 0{,}001$) та 29,3% ($p < 0{,}05$) відповідно. Таким чином, тривале пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку приводило послаблення як спонтанної, так і стимульованої моторики товстої кишки.

Після 28-денного одночасного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт®» амплітуда

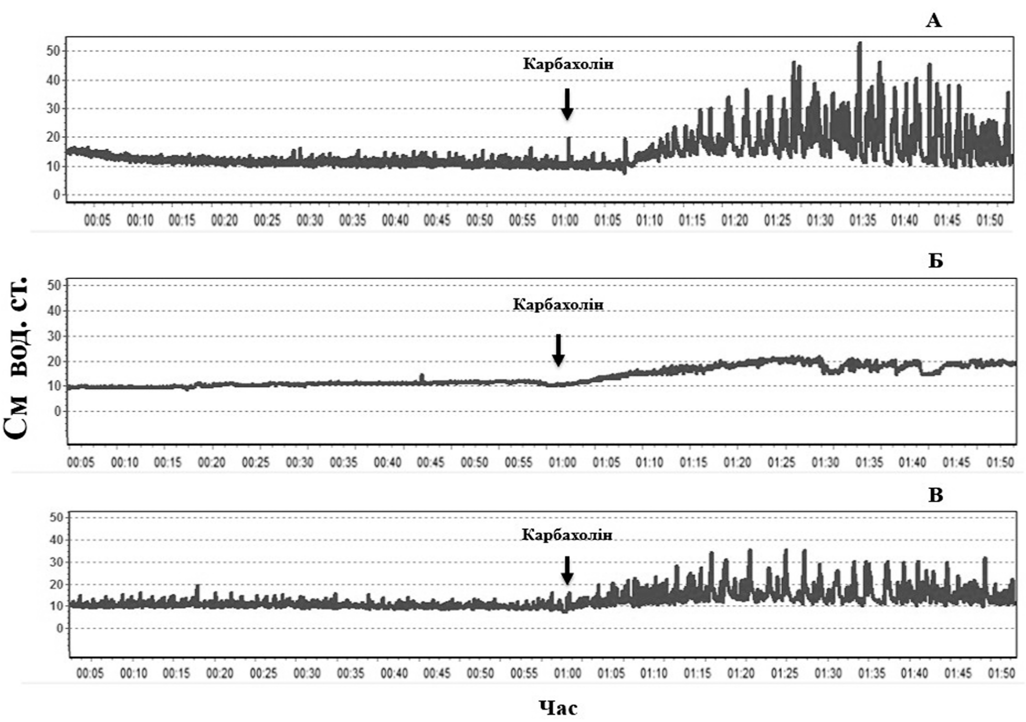

Рис. Репрезентативна крива спонтанної та стимульованої карбахоліном (10 мкг/кг, внутрішньоочеревинно) моторики товстої кишки у щурів контрольної групи (А), в групі щурів після 28-ми денного введення омепразолу (14 мг/кг, внутрішньоочеревинно) (Б), в групі щурів після 28-ми денного одночасного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт®» (0,14 мл/кг, per os) (В).

спонтанних скорочень зростала до 1,68±0,02 см. вод. ст., або на 110% ($p<0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили лише омепразол (**рис. В**). Проте, вона залишалася меншою у порівнянні з контролем на 30% ($p<0,05$). Індекс спонтанної моторної активності зростав до 630,5±23,1 см. вод. ст. •хв., що статистично достовірно не відрізнялося від контролю. Після введення карбахоліну амплітуда скорочень в товстій кишці у цих щурів зростала до 7,2±0,2 см. вод. ст., або на 263,6% ($p<0,001$) у порівнянні з щурами, яким вводили один омепразол. При цьому вона залишалася меншою у порівнянні з контролем лише на 27,3% ($p<0,05$). Індекс моторної активності, стимульованої карбахоліном, зростав до 929,5±24,5 см. вод. ст. •хв., що статистично достовірно не відрізнялось від контролю.

Відновлення стимулюючої дії карбахоліну на скорочувальну активність товстої кишки у щурів після одночасного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт®» свідчить, що він володіє більш сильною прокінетичною дією, ніж мультипробіотик «Симбітер® ацидофільний» концентрований, що, очевидно, пов»язано з додаванням прополісу до складу мультипробіотика. Стимулююча ж дія пробіотиків на моторику товстої кишки обумовлена зростанням нормофлори в товстій кишці, що веде до збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот. Відомо, що вивільнення серотоніну з ентерохромафінних клітин у відповідь на коротколанцюгові жирні кислоти стимулює 5-HT_3 серотонінові рецептори, локалізовані на вагальних сенсорних нервових волокнах. Сенсорна інформація передається на вагальні еференти і стимулює виділення ацетилхоліну з мієнтеральних плетив товстої кишки, в результаті чого посилюються скорочення товстої кишки [8].

Висновки.

1. Пригнічення шлункової секреції омепразолом упродовж 28-ми днів не впливало на частоту спонтанних скорочень в товстій кишці, проте зменшувало амплітуду їх скорочень на 66,7% ($p<0,01$), а індекс моторної активності – на 11% ($p<0,05$).
2. Після 28-ми днів введення омепразолу моторика товстої кишки, стимульована карбахоліном, суттєво послаблювалася: амплітуда скорочень та індекс моторної активності зменшувались відповідно на 80% ($p<0,001$) та 17,7% ($p<0,05$) у порівнянні з контролем.
3. Після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт®» амплітуда спонтанних скорочень зростала на 110% ($p<0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили лише омепразол, але залишалася меншою у порівнянні з контролем на 30% ($p<0,05$). Індекс спонтанної моторної відновлювався до контрольних значень.
4. У щурів, яким упродовж 28-ми днів одночасно вводили омепразол та мультипробіотик «Апібакт®», моторна реакція товстої кишки на карбахолін була суттєво більшою у порівнянні з щурами, яким вводили лише омепразол. Амплітуда скорочень зростала на 263,6% ($p<0,001$), хоча вона залишалася меншою у порівнянні з контролем на 27,3% ($p<0,05$). Індекс моторної активності зростав до контрольних значень.

Перспективним напрямком подальших досліджень є з'ясування ефективності застосування мультипробіотика «Апібакт®» у хворих з гіпоацидністю шлункового соку та у хворих, яким тривало призначають омепразол (хворі з гастро-езофагальною рефлюксною хворобою; хворі з ерозивно-виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту, викликані нестероїдними протизапальними засобами та ін.), як засобу корекції порушення моторно-евакуаторної функції шлунка.

Література

1. Берегова Т. В. Профілактична дія мультипробіотиків групи «Симбітер» на структурно-функціональні зміни в травному тракті, викликані тривалим зниженням секреції соляної кислоти / Т. В. Берегова, Л. І. Остапченко, О. І. Цирюк [та ін.] // Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества:фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», Новый Свет, Крым, Украина, 25-30 мая 2009. – С. 225-226.
2. Звягинцева Т. Д. Коррекция моторно-эвакуаторных нарушений кишечника при синдроме раздраженного кишечника с запором / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 87-94.
3. Пилипенко С. В. / С. В. Пилипенко, Т. В. Береговая, Ю. В. Цейслер [и др.] // Моторика толстой кишки в условиях длительного введения омепразола и ее коррекция мультипробиотиком // Биотехнология. – 2014. (в печати).
4. Пчелиный мед / Прополис. Эл. ресурс http://www. beehoney. ru/propolis_sostavbee. html].
5. Радчук О. М. Морфометричні показники слизової оболонки товстої кишки щурів за умов тривалої гіпергастринемії та при введенні мультипробіотика «Симбітер® ацидофільний» і масляної кислоти / О. М. Радчук, О. Г. Короткий, О. І. Цирюк // «Біологія: від молекули до біосфери». Матеріали ІІІ Міжнародної конференції молодих науковців (18-21 листопада 2008р., м. Харків, Україна). – Харків : СПД ФО Михайлов Г. Г., 2008. – С. 154-155.
6. Basnet P. Potent free radical scavenging activity of propol isolated from Brazilian propolis / P. Basnet, T. Matsuno, R. Neidlein // Zeitschrift fьr Naturforschung C. – 1997. – Vol. 52, № 11-12. – P. 828–833.
7. Dobrowolski J. W. Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products / J. W. Dobrowolski, S. B. Vohora, K. Sharma [et al.]// Journal of Ethnopharmacology. – 1991. – Vol. 35, № 1. – P. 77–82.
8. Fukumoto S. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats / S. Fukumoto, M. Tatewaki, T. Yamada [et al.]// American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2003. – Vol. 284. – R1269-R1276.
9. Fьцр K. Characterisation of α-2-adrenoreceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosa defence / K. Fьцр, Z. Zбdori, A. Z. Rбnai, K. Gyires // European Journal of Pharmacology. – 2005. – Vol. 528. – P. 150-157.
10. Kimoto T. Apoptosis of human leukemia cells induced by Artepillin C, an active ingredient of Brazilian propolis / T. Kimoto, M. Aga, K. Hino [et al.] // Anticancer Research // 2001. – Vol. 21, № 1A. – P. 221–228.

11. Kimoto T. Apoptosis and suppression of tumor growth by Artepillin C extracted from Brazilian propolis / T. Kimoto, S. Arai, M. Kohguchi [et al.] // Cancer Detection and Prevention. – 1998. – Vol. 22, №6. – P. 506–515.
12. Machado J. L. Brazilian Green Propolis: Anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity / J. L. Machado, A. K. M. Assunзгo, M. C. P. da Silva [et al.] //Evid Based Complement Alternat Med. – 2012; 2012: 157652. Published online 2012 December 19. doi: 10. 1155/2012/157652.
13. Marcucci M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity / M. C. Marcucci // Apidologie. – 1995. – Vol. 26, №2. – P. 83–99.
14. Matsuno T. Isolation and characterization of cytotoxic diterpenoid isomers from propolis / T. Matsuno, Y. Matsumoto, M. Saito, J. Morikawa// Zeitschrift fьr Naturforschung C. – 1997. – Vol. 52, №9-10. – P. 702–704.
15. Park Y. K. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms / Y. K. Park, M. H. Koo, J. A. S. Abreu [et al.]// Current Microbiology. –1998. – Vol. 36, №1. – P. 24–28.
16. Takeuchi K. Role of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage / K. Takeuchi, A. Tanaka, R. Ohno, A. Yokota// J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 54, Suppl. 4. – P. 165-182.
17. Tazoe H. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions / H. Tazoe, Y. Otomo, I. Kaji [et al.]// J Physiol Pharmacol. – 2008. – Vol. 59, Suppl. 2. – P. 251-262.
18. Vynograd N. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV) / N. Vynograd, I. Vynograd, Z. Sosnowski // Phytomedicine. – 2000. – Vol. 7, №1. – P. 1–6.

УДК 591. 1±577. 353

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА «АПІБАКТ®» НА МОТОРНУ ФУНКЦІЮ ТОВСТОЇ КИШКИ У ЩУРІВ В УМОВАХ ТРИВАЛОЇ ГІПОАЦИДНОСТІ ШЛУНКОВОГО СОКУ

Пилипенко С. В., Берегова Т. В., Кабанов О. В., Янковський Д. С.

Резюме. Досліджено спонтанну та стимульовану карбахоліном моторику товстої кишки (ТК) у щурів після 28-ми денного введення блокатора $H^{\pm}$-$K^{\pm}$-АТФази омепразолу (ОМ) та після після 28-ми денного одночасного введення ОМ і мультипробіотика «Апібакт®». 28-ми денне введення ОМ не впливало на частоту спонтанних скорочень в ТК та зменшувало амплітуду їх скорочень і індекс моторної активності (ІМА) на 66,7% ($p<0,01$) та 11% ($p<0,05$), відповідно. Моторика ТК, стимульована карбахоліном, також послаблювалася. У порівнянні з контролем амплітуда скорочень та ІМА зменшувались відповідно на 80% ($p<0,001$) та 17,7% ($p<0,05$). Після 28-ми денного сумісного введення ОМ та мультипробіотика амплітуда спонтанних скорочень зростала на 110% ($p<0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили лише ОМ, але залишалася меншою від контролю на 30% ($p<0,05$). ІМА відновлювався до контрольних значень. Зростала моторна реакція ТК на карбахолін: амплітуда скорочень збільшувалася на 263,6% ($p<0,001$), хоча вона залишалася меншою у порівнянні з контролем на 27,3% ($p<0,05$). ІМА зростав до контрольних значень.

Ключові слова: товста кишка, моторика, омепразол, мультипробіотик.

УДК 591. 1±577. 353

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА «АПИБАКТ®» НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОАЦИДНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

Пилипенко С. В., Береговая Т. В., Кабанов А. В., Янковский Д. С.

Резюме. Исследована спонтанная и стимулированная карбахолином сократительная активность толстой кишки (ТК) у крыс после длительного введения блокатора $H\pm$-$K\pm$-АТФазы омепразола (ОМ) и после одновременного введения ОМ и мультипробиотика «Апибакт®». 28-ми дневное введение ОМ не влияло на частоту спонтанных сокращений, уменьшало амплитуду их сокращений и индекс моторной активности (ИМА) на 66,7% ($p<0,01$) и 11% ($p<0,05$), соответственно. Моторика ТК, стимулированная карбахолином, ослаблялась: амплитуда сокращений и ИМА уменьшались соответственно на 80% ($p<0,001$) и 17,7% ($p<0,05$). После 28-дневного совместного введения ОМ и мультипробиотика амплитуда спонтанных сокращений возростала на 110% ($p<0,05$) в сравнении с группой крыс, которым вводили только ОМ, но оставалась меньше от контроля на 30% ($p<0,05$). Амплитуда сокращений, стимулированных карбахолином, увеличивалась на 263,6% ($p<0,001$), но оставалась меньшей в сравнении с контролем на 27,3% ($p<0,05$). ИМА спонтанной и стимулированной моторики ТК возрастав до контрольных значений.

Ключевые слова: толстая кишка, моторика, омепразол, мультипробиотик.

UDC 591. 1±577. 353

The Influence of Multiprobiotoc «Apibact®» on Colon Motility in the Rats in Conditions of Long-Term Hypoacidty of Gastric Juice

Pilipenko S. V., Beregova T. V., Kabanov A. V., Yankovskiy D. S.

Abstract. The aim of the study was to investigate the influence of multiprobiotic “Apibact®” on changes in colon motility in the rats evoked by long-term injection of omeprazole.

The research was conducted on 30 white nonlinear rats (males) weighing 170-200 grams which were divided into 3 groups. Animals of the 1st group (control) during 28 days were injected with H_2O: 0,2 ml intraperitoneally (i. p.) and 0,5 ml per os. Animals of the 2nd group during 28 days were treated with omeprazole (Omez®, Sigma-Aldrich,

USA) (14 mg/kg, diluted in 0,2 ml of H_2O, per os) and 0,5 ml H_2O i. p. Animals of the 3rd group during 28 days were simultaneously treated with omeprazole and multiprobiotic "Apibact®" (Limited company "O. D. Prolisok", Ukraine). Multiprobiotic "Apibact®" is concentrated fluid biomass of bioplasts of symbiosis of 14 probiotic microorganisms strains (cell concentration saccharolytic anaerobes 10^{12} CFU / dose) and their physiologically valuable metabolites (vitamins, polysaccharides, short chain fatty acids, enzymes, essential amino acids, peptides, etc.). Also Multiprobiotic "Apibact®" contains 2,5% extract of propolis that increased its anti-inflammatory action. In a day after last introduction of omeprazole, omeprazole ± multiprobiotic or water, an experiment was carried out to determine the spontaneous and stimulated colon motility. Each experiment started in the morning, on an empty stomach, after a day of starvation and free access to water. Animals were anesthetized with urethane (Sigma-Aldrich, USA) in dose 1,1 g/kg (i. p.). Colon motility was investigated by balloon-graphyc method. In a one hour of record of spontaneous contractions the rats were treated with standard stimulant of colon nonselective agonist of acetylcholine receptors carbachol (10 mkg/kg i. p.) and recorded colon motility yet during one hour. The following parameters were calculated motility: the frequency and amplitude of contractions, the index of motor activity.

The decrease of gastric secretion by omeprazole during 28 days didn't influence on frequency of spontaneous contractions in colon but diminished amplitude of contractions by 66,7% ($p<0,01$) and index of motor activity – by 11 ($p<0,05$). After 28 days of omeprazole injection colon motility stimulated by carbahol was significantly diminished: amplitude of contractions and the index of motor activity decreased respectively by 80% ($p<0,001$) and 17,7% ($p<0,05$) in comparison with control.

After 28 days of coadministration of omeprazole and multiprobiotic "Apibact®" amplitude of spontaneous contractions increased by 110% ($p<0,05$) versus a control group of rats treated with omeprazole alone but it remained below control values on 30% ($p<0,05$). The index of motor activity was restored to control values. In rats treated during 28 days with omeprazole and multiprobiotic "Apibact®" colon motor reaction on carbachol was significantly higher versus the rats treated only omeprazole. Amplitude of contractions enhanced by 263,6% ($p<0,001$) also it remained below in comparison with control by 27,3% ($p<0,05$). The index of motor activity enhanced to control level.

We concluded: 1) multiprobiotic prevents the development of dysbiosis in colon that maintains normal short-chain fatty acids levels which have an important role in the regulation of motility; 2) multiprobiotics are preventative measures to eliminate the negative effects of long-term of gastric hypoacidity on colon motility.

Key words: colon, motility, omeprazole, multiprobiotic.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 3. 02. 2014 р.