

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

nazarchukoa@gmail.com

Дана робота виконана в рамках НДР «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину», № державної реєстрації 0115U006000.

Вступ. Формування мікроорганізмами стійкості до лікарських антисептичних препаратів потрібно розглядати як універсальне біологічне явище, що забезпечує збереження цих видів у несприятливих умовах існування. Збудники інфекційних хвороб людини володіють природною здатністю набувати резистентність до різних фізичних, хімічних, біологічних факторів та чинників. У бактерій захисна здатність реалізується швидше, ніж у інших видів мікроорганізмів. Антисептичні лікарські препарати та їх генерики згубно впливають на мікроорганізми, тому їх адаптаційна здатність реалізується через резистентність до антисептиків [6].

Набуту стійкість бактерій до антисептиків, антибіотиків забезпечують модифікація мішеней дії, інактивація антисептичних препаратів, порушення проникності анатомічних зовнішніх структур бактерій. Внаслідок селективної дії антимікробних засобів відбувається елімінація чутливих особин мікробної популяції і розмноження резистентних до ліків варіантів збудників захворювань [2,8].

З високим ступенем вірогідності доведено поширення стійких варіантів мікроорганізмів, їх циркуляцію в лікувальних закладах. Резистентність до антибіотиків, антисептиків супроводжується зміною властивостей мікробних клітин. Одночасно можливе поступове формування стійкості до лікарських антисептичних препаратів, яка виникає внаслідок багатоступеневих мутацій повільно (пеніциліновий тип резистентності). Резистентні мутанти бактерій виявляють в процесі тривалого пасажування їх на поживних середовищах з наростаючими концентраціями антимікробного препарату [3-5].

В сучасних умовах актуальним є подальше дослідження процесів формування резистентних варіантів стафілококів, *Candida albicans* та інших мікроорганізмів до лікарських препаратів, що містять в якості діючої речовини вітчизняний протимікробний лікарський засіб декаметоксин[®], оскільки такі відомості важливі для раціонального застосування антисептиків для профілактики, лікування інфекційних захворювань [7].

Мета дослідження. Вивчити мікробіологічну характеристику формування резистентності

у *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* до лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин[®].

Об'єкт і методи дослідження. В роботі проведено дослідження резистентності у штамів *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27; *Candida albicans* 14, *C. albicans* 51 до субстанції декаметоксину, виготовленої Дослідним виробництвом Інституту органічної хімії Національної Академії Наук України (ДКМ[®]), горостену (ГС[®]), декасану (ДС[®]), септефрилу (СФ) [1].

Культури мікроорганізмів ізолювали з однієї мікробної клітини. Тест-культури *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27, *C. albicans* 14, *Candida albicans* 51 володіли типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними ознаками. Стафілококи культивували на м'ясо-пептонному бульйоні, м'ясо-пептонному агарі; *Candida albicans* вирощували на рідкому і твердому середовищах Сабуро. Формування резистентних варіантів до антимікробних препаратів вивчали *in vitro* методом пасажів. За загальновідомими методами визначали мінімальну бактеріостатичну/фунгістатичну концентрацію (МБсК/МФсК) протимікробного препарату на тест-культури. Добові культури штамів стафілококу і штамів *Candida albicans* пересівали на середовища, які містили суббактеріостатичні/фунгістатичні концентрації лікарських препаратів ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], СФ. Матеріалом для подальшого пасажу були культури, які давали ріст на середовищі із найвищою концентрацією препарату. Інтервали між пасажами визначали швидкістю росту культури. Після кожних 5 пасажів досліджували морфологію, тинкторіальні, культуральні, біохімічні ознаки вихідних і пасажованих варіантів мікроорганізмів. Всього було проведено 30 пасажів мікроорганізмів в присутності кожного лікарського протимікробного препарату [6].

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що штами стафілококів повільно формували стійкість до ДКМ[®]. Після п'яти пасажів резистентність двох штамів стафілококу збільшилась у два рази, після 10 пасажів – у чотири рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів – у 8-16 разів, після 25 пасажів – у 32 рази. 30-ти кратне пасажування показало, що резистентність до ДКМ[®] у *S. aureus* ATCC 25923 зростає в 64 рази, а в *S. aureus* 27 – у 32 рази (табл. 1).

Одержані дані свідчать, що резистентність штамів стафілококу до ДКМ[®] формувалась в результаті

Таблиця 1.
Мікробіологічна характеристика формування резистентності у штамів стафілококу до ДКМ® в процесі пасажування

Пасажі	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>S. aureus</i> 27	
	МБцК, мкг/мл	Кратність до контролю	МБцК, мкг/мл	Кратність до контролю
Вихідна чутливість (контроль)	0,12	-	0,12	-
Чутливість після 5 пасажів	0,24	2	0,12	-
Чутливість після 10 пасажів	0,48	4	0,48	4
Чутливість після 15 пасажів	0,96	8	0,96	8
Чутливість після 20 пасажів	1,95	16	0,96	8
Чутливість після 25 пасажів	3,90	32	3,90	32
Чутливість після 30 пасажів	7,80	64	3,90	32

багатоступеневих мутацій. Встановлено, що чутливість штамів стафілококу до ДКМ® в присутності мінімальних бактерицидних концентрацій (МБцК) знаходилась в межах 3,9-7,8 мкг/мл, які забезпечували ефективне застосування в клініці.

Відомо, що крім бактерій (стафілококи, стрептококи, корінебактерії) з високою чутливістю до лікарських антисептичних засобів, які містять в молекулі чотирихвалентний азот, існують інші мікроорганізми з природною чутливістю до цих препаратів. До них належать *Candida albicans*, які мають інші біологічні ознаки, тому було цікаво дослідити формування резистентності у штамів *Candida albicans* до препаратів ДКМ®.

Доведено, що резистентність до ДКМ® у *Candida albicans* формувалася повільно. Так, після 30 пасажів на поживних середовищах в присутності ДКМ® стійкість у *Candida albicans* зросла в 16 разів (табл. 2).

Таблиця 2.
Мікробіологічна характеристика формування резистентності у штамів *Candida albicans* до ДКМ®

Пасажі	<i>C. albicans</i> 14		<i>C. albicans</i> 51	
	МФцК, мкг/мл	Кратність до контролю	МФцК, мкг/мл	Кратність до контролю
Вихідна чутливість (контроль)	1,95	-	3,90	-
Чутливість після 5 пасажів	1,95	-	3,90	-
Чутливість після 10 пасажів	3,90	2	7,80	2
Чутливість після 15 пасажів	3,90	2	7,80	2
Чутливість після 20 пасажів	7,80	4	15,60	4
Чутливість після 25 пасажів	15,60	8	31,25	8
Чутливість після 30 пасажів	31,25	16	62,50	16

Показано, що в процесі формування резистентності до ДКМ® мали місце зміни морфології мікроорганізмів з утворенням поліморфних мікробних клітин. Резистентні біовари стафілококу втрачали здатність утворювати золотисті пігменти. На твердих поживних середовищах повільно (2-3 доба) утворювали в 2 рази дрібніші колонії в порівнянні з колоніями в контрольних посівах без антисептиків. В процесі формування резистентності штамів стафілококу втрачали здатність утворювати гемолізину, лецитовітазу; повільно гідролізували вуглеводи, багатомірні спирти порівняно з контрольними дослідними.

Встановлено, що дослідні штамів *Candida albicans* в процесі формування резистентності до ДКМ® змінювали морфологію, культуральні властивості на середовищах з антисептиком. Характеризувались повільним ростом. Мікроскопічно визначали поліморфні за формою та розмірами клітини грибів (гігантські, сигароподібні клітини, ниткоподібні форми). Резистентні штамів грибів проростали в два рази повільніше контрольних культур. На щільному поживному середовищі Сабуро відмічали дисоціацію штамів *Candida albicans* з гладеньких (S-форма) в шорсткі (R-форма) колонії. Важливо підкреслити, що штамів *Candida albicans* повільніше (6-7 доба) ферментували вуглеводи, ніж в контролі (24-28 годин).

На лікувальну та профілактичну активність ліків можуть впливати технологія виготовлення лікарських препаратів, їх склад, лікарська форма (таблетки, капсули, розчини, мазі і т. ін.), тому цікаво було дослідити формування резистентності мікроорганізмів до ДКМ® та ГС®, ДС®, СФ.

Результати дослідження формування стійкості до лікарських форм ДКМ® показало, що *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 формували резистентність до горостену®, яка зросла в 4-8 разів (1,95 мкг/мл) після 10 пасажів культивування. Після 20 пасажів стійкість стафілококів до ГС® зростала в 16 разів (МБсК – 3,90 мкг/мл); після 30 пасажів зросла в 64 рази, відповідно. МБсК ГС® при цьому не перевищувала – 15,60 мкг/мл (табл. 3).

S. aureus ATCC 25923, *S. aureus* 27 після 5 пасажу набули резистентність до декасану® в 2 і 4 рази (МБсК – 0,48 мкг/мл) в порівнянні з вихідним рівнем чутливості. Після 10 і 15 пасажів стійкість до ДС® зросла в 4 рази 8 і 16 разів (1,95 мкг/мл); після 20 пасажів – в 8 та 32 рази, після 25 пасажів – в 32 рази; після 30 пасажів – в 64 рази. Резистентні варіанти стафілококів були чутливі до 7,80 мкг/мл декасану® (табл. 3).

Резистентність до септефрилу стафілококи формували повільно. Так, після п'яти, 10-ти кратного пасажування стійкість *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27

Мікробіологічна характеристика формування резистентності у штамів стафілококу догоростену®, декасану®, септефрилу

Пасажі	S. aureus ATCC 25923		S. aureus 27	
	МБсК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)	МБсК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)
1	2	3	4	5
Горостен®				
Вихідна чутливість (контроль)	0,12	-	0,12	-
Чутливість після 5 пасажів	0,48	4	0,48	4
Чутливість після 10 пасажів	1,95	8	0,96	8
Чутливість після 15 пасажів	1,95	8	0,96	8
Чутливість після 20 пасажів	3,90	16	1,95	16
Чутливість після 25 пасажів	7,80	32	1,95	16
Чутливість після 30 пасажів	15,60	64	3,90	32
Декасан®				
Вихідна чутливість (контроль)	0,12	-	0,12	-
Чутливість після 5 пасажів	0,48	4	0,24	2
Чутливість після 10 пасажів	0,96	8	0,48	4
Чутливість після 15 пасажів	1,95	16	0,96	8
Чутливість після 20 пасажів	3,90	32	0,96	8
Чутливість після 25 пасажів	3,90	32	3,90	32
Чутливість після 30 пасажів	7,80	64	7,80	64
Септефрил				
Вихідна чутливість (контроль)	0,24	-	0,24	-
Чутливість після 5 пасажів	0,96	4	0,48	2
Чутливість після 10 пасажів	1,95	4	0,96	4
Чутливість після 15 пасажів	3,90	8	1,95	8
Чутливість після 20 пасажів	7,80	16	3,90	16
Чутливість після 25 пасажів	15,60	32	7,80	32
Чутливість після 30 пасажів	31,25	64	15,60	64

зросла лише в 4 рази. Діючі концентрації препарату септефрилу для *S. aureus ATCC 25923*, *S. aureus 27* МБсК не перевищували 1,95 мкг/мл в цих випадках. Подальше пасажування показало поступове формування стійкості *S. aureus ATCC 25923*, *S. aureus 27* до СФ. Після 30 пасажів резистентність зросла в 64 рази в обох випадках (МБсК до 31,25 мкг/мл).

В наступних дослідженнях формування резистентності штамів *C. albicans 14*, *C. albicans 51* до ГС® доведено, що їх стійкість збільшилась після 10 пасажу лише в 2 рази, після 15-20 в 4-16 разів (МФсК 7,80 – 31,25 мкг/мл). Після 30 пасажів тест-штами *C. albicans* були в 16-32 рази стійкішими порівняно з вихідним рівнем. МФсК щодо досліджуваних кандид становили 31,25-62,50 мкг/мл (табл. 4).

Одержані результати вивчення стійкості до ДС® дозволили довести, що стійкість штамів *C. albicans* збільшилась після 30 пасажу в 32 рази, а МФсК знаходилась на рівні 62,50 мкг/мл, що свідчило про достатню діючу концентрацію лікарського антисептичного препарату ДС® для профілактики, лікування кандидозної інфекції (табл. 4).

Встановлено, що вихідна чутливість *C. albicans 14*, *C. albicans 51* до септефрилу становила 3,90 та 1,95 мкг/мл. Культивування *C. albicans* в рідкому поживному середовищі Сабуро з септефрилом виявило повільне формування у *C. albicans* резистентності

до лікарського препарату СФ. Доведено, що стійкість *C. albicans* до септефрилу після 5 пасажів збільшилась в два рази і досягла 3,90 та 7,80 мкг/мл; після 10 пасажу зросла в 4 рази, після 15 пасажу – в 8 разів; після 20; 25 та 30 пасажів – в 16-32 рази та дорівнювала 62,50-125 мкг/мл відповідно.

Висновки

1. Лікарські препарати декаметоксин®, горостен®, декасан®, септефрил проявляють високі протимікробні властивості до штамів стафілококів, *Candida albicans*.

2. Доведено, що у стафілококів, *C. albicans* повільно формується стійкість *in vitro* до генеричного препарату декаметоксину®, горостену®, декасану®, септефрилу, яка після 30 пасажів збільшується у 16-64 рази, не перевищуючи діючі концентрації антисептичного лікарського препарату декаметоксину®.

3. В процесі формування резистентності у стафілококів, *C. albicans* має місце значне пригнічення їх біологічних властивостей, що зумовлено порушенням функціональної активності ферментів мікробних клітин.

Перспективи подальших досліджень. Виходячи з повільного утворення стійких варіантів мікроорганізмів, декаметоксин®, горостен®, декасан®, септефрил мають стабільну перспективу для місцевого застосування у пацієнтів із стафілоковою інфекцією та кандидозом.

Мікробіологічна характеристика формування стійкості у штамів *S. albicans* до горостену®, декасану®, септефрилу

Пасажі	<i>S. albicans</i> 19		<i>S. albicans</i> 51	
	МФцК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)	МФцК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)
1	2	3	4	5
Горостен®				
Вихідна чутливість (контроль)	1,95	-	1,95	-
Чутливість після 5 пасажів	1,95	-	3,90	2
Чутливість після 10 пасажів	3,90	2	3,90	2
Чутливість після 15 пасажів	7,80	4	7,80	4
Чутливість після 20 пасажів	7,80	4	31,25	16
Чутливість після 25 пасажів	15,60	8	31,25	16
Чутливість після 30 пасажів	31,25	16	62,50	32
Декасан®				
Вихідна чутливість (контроль)	1,95	-	1,95	-
Чутливість після 5 пасажів	7,80	4	3,90	2
Чутливість після 10 пасажів	15,60	4	3,90	2
Чутливість після 15 пасажів	15,60	4	7,80	4
Чутливість після 20 пасажів	31,25	8	15,60	8
Чутливість після 25 пасажів	62,50	16	31,25	16
Чутливість після 30 пасажів	62,50	32	62,50	32
Септефрил				
Вихідна чутливість (контроль)	3,90	-	1,95	-
Чутливість після 5 пасажів	7,80	2	3,90	2
Чутливість після 10 пасажів	15,60	4	7,80	4
Чутливість після 15 пасажів	31,25	8	15,60	8
Чутливість після 20 пасажів	62,50	16	31,25	16
Чутливість після 25 пасажів	62,50	16	31,25	16
Чутливість після 30 пасажів	125	32	62,50	32

Література

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 15 издание, переработанное, исправленное и дополненное / М. Д. Машковский. – М., Новая волна. Издатель Умеренков. 2007. – С. 953.
2. Навашин С. М. Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности / С. М. Навашин, Ю. О. Сазыкин // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 3-6.
3. Назарчук О. А. Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів / О. А. Назарчук, Д.В. Палій, Г. Г. Назарчук // Аналі Мечниковського інституту. – 2012. – № 4.– С. 133-139.
4. Палій Д. В. Дослідження антисептиків в умовах формування резистентності у мікроорганізмів / Д. В. Палій, О. К. Стукан // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 54-57.
5. Руденко С. С. Ступінь впливу гетероциклічних похідних аміноцукрохінолінію на елімінацію плазмід антибіотикорезистентності мікроорганізмів [Електронний ресурс] / С. С. Руденко // Анналі Мечниковського Інституту. – 2009. – № 1. – С. 53-59.
6. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Палій Г. К., Назарчук О. А., Гончар О. О. [та ін.] // Вісник морфології. – Вінниця, 2013. – № 2 (Т. 19). – С. 286-289.
7. Microbiology study of modern antiseptic remedies / Kovalenko I., Paliy D., Nazarchuk O. [et al.] // Actual problems of microbiology and biotechnology: abstracts of the International conference for young scientists – (June 1st – 4th, 2015). – Odesa, 2015. – P. 43.
8. Schmieder R. Insights into Antibiotic Resistance Through Metagenomic Approaches / R. Schmieder, R. Edwards // Future Microbiology. – 2012. – Vol. 7 N. 1. – P. 73-89.

УДК: 615.015.8:615.28

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Назарчук О. А., Палій Д. В., Коваленко І. В., Гончар О. О., Яцула О. В.

Резюме. В роботі наведені нові дані про формування резистентності штамів *S. aureus* та *Candida albicans* до генеричної субстанції декаметоксину® та його лікарських форм горостену®, декасану®, септефрилу. Показано, що *S. aureus*, *C. albicans* повільно формують стійкість до препаратів декаметоксину. Так, резистентність стафілококів, *C. albicans* до генеричного декаметоксину та його лікарських форм горостену®, декасану®, септефрилу збільшувалась у 16-64 рази лише після 30 пасажів культивування мікроорганізмів в присутності зростаючих суббактеріостатичних концентрацій антисептичних препаратів. Встановлено, що діючі концентрації антисептичних лікарських препаратів декаметоксину значно перевершують концентрації,

до яких стафілококи та *C. albicans* проявляють резистентні властивості, що свідчить про перспективу їх застосування для профілактики, лікування пацієнтів із стафілококовою інфекцією та кандидозом.

Ключові слова: резистентність, стафілококи, *Candida albicans*, декаметоксин®, горостен®, декасан®, септефрил.

УДК: 615.015.8:615.28

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИ-СЕПТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Назарчук А. А., Палий Д. В., Коваленко И. В., Гончар О. О., Яцула О. В.

Резюме. В работе приведены новые данные о формировании резистентности у штаммов *S. aureus* и *Candida albicans* к генерической субстанции декаметоксина® и его лекарственным формам горостену®, декасану®, септефрилу. Показано, что *S. aureus*, *C. albicans* медленно формируют устойчивость к препаратам декаметоксина®. Так, резистентность стафилококков, *C. albicans* к генерическому декаметоксину и его лекарственным формам горостену®, декасану®, септефрилу увеличивалась в 16-64 раза после 30 пассажей культивирования микроорганизмов в присутствии возрастающих суббактериостатических концентраций антисептических препаратов. Установлено, что действующие концентрации антисептических лекарственных препаратов декаметоксина существенно превосходят концентрации, к которым стафилококки и *C. albicans* проявляют резистентные свойства, что свидетельствует о перспективах применения для профилактики, лечения пациентов со стафилококковой инфекцией и кандидозом.

Ключевые слова: резистентность, стафилококки, *Candida albicans*, декаметоксин®, горостен®, декасан®, септефрил.

UDC: 615.015.8:615.28

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS TO ANTISEPTIC MEDICINES

Nazarchuk A. A., Paliy D. V., Kovalenko I. V., Gonchar O. O., Yatsula O. V.

Abstract. Microorganisms are known to form resistance to antimicrobials. This ability in microbes is known as the universal phenomenon for the existence of the species. Nowadays further research of processes of forming resistant variants of *Staphylococcus* and *Candida albicans* to antiseptics, containing decamehtoxin® is actual. The aim of the research is to study microbiological characteristics of forming the resistance in *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* to antiseptic medicines, containing decamehtoxin®.

Materials and methods. Antiseptics as generic substance of decamehtoxin®, horosten®, decasan®, septefril were used in the research. We studied the forming of resistant variants in stains of *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 and strains of *C. albicans* 14, *C. albicans* 51 *in vitro* using the standard method of passages with increasing concentrations of antiseptics. Morphology, tectorial, cultural and biochemical features of studied strains of bacteria were typical for al studied strains of *S. aureus* and *C. albicans*. We determined minimal inhibitory concentration (MIC) of every antiseptic, involved into the research, according to the test-strains of *S. aureus* and *C. albicans*. After 24 hours cultures of studied *S. aureus* and *C. albicans* were reseeded on the medium with sub-inhibitory concentrations of antiseptics. Morphology, tectorial, cultural and biochemical features of *S. aureus* and *C. albicans* were examined every 5 passages. We carried out 30 passages at all.

Results and discussion. We found step by step forming of resistance to antiseptics in *S. aureus* and *C. albicans*. Resistant variants of *S. aureus* appeared slowly. After the 30th passage of cultivation MIC of decamehtoxin® were 3,9 – 7,8 mkg/ml according to studied strains of *S. aureus*. MIC of horosten® (3,9 – 15,60 mkg/ml), decasan® (7,80 mkg/ml), septefril (15,60 – 31,25 mkg/ml) after the 30th passage were also no higher than therapeutic ones. It was found, that the resistance of *S. aureus* raised up no more than in 64 times.

According to the results of the research slowly forming of resistance was found in *C. albicans* 14, *C. albicans* 51 when decamehtoxin® was used. Basic level of MIC was accordingly 1,95 and 3,90 mkg/ml, but 20 – 30 times cultivation of *C. albicans* in the medium with increasing concentration of decamehtoxin® caused decrease of their sensitivity to antiseptic only in 16 times (MIC – 31,25 mkg/ml).

The data of our study show that cultivation of *C. albicans* in the presence of other antiseptics increased to the maximum into 16 – 32 times after the 30th passage of cultivation then control ones. After the 30th passage strains of *C. albicans* were sensitive to horosten® (MIC 31,25 – 62,50 mkg/ml), decasan® (MIC 62,50 mkg/ml), septefril (MIC 62,50 – 125 mkg/ml).

Conclusions. The resistance of strains of *S. aureus* and *C. albicans* to generic substance of decamehtoxin®, horosten®, decasan®, septefril forms slowly *in vitro*, no more than 16 – 64 times after the 30th passage. While forming the resistance, high suppression of biological qualities of *S. aureus* and *C. albicans* happens under the action of antiseptics with decamehtoxin®, functional activity failure of enzymes of microorganisms also take place.

Keywords: resistance, *Staphylococcus*, *Candida albicans*, decamehtoxin®, horosten®, decasan®, septefril.

Рецензент – проф. Палий Г. К.

Стаття надійшла 27.10.2015 року