

INFLUENCE ON THE PROPERTIES OF THE SHELF LIFE OF MUSEUM STRAINS OF BACTERIA OF THE GENERA PROTEUS AND MORGANELLA

Brych O.I., Synetar E.A., Loskutova M.N., Garnytska O.G., Skuratova O.G.

ВПЛИВ ТЕРМІНУ ЗБЕРІГАННЯ НА ВЛАСТИВОСТІ МУЗЕЙНИХ ШТАМІВ БАКТЕРІЙ РОДІВ PROTEUS ТА MORGANELLA



**БРИЧ О.І.,
СИНЕТАР Е.О.,
ЛОСКУТОВА М.М.,
ГАРНИЦЬКА О.Г.,
СКУРАТОВА О.Г.**

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ", м. Київ

УДК:
579.84.004.12:069.004.4

Ключові слова:
ліофілізація,
життєздатність
штамів, біологічні
властивості,
чутливість до
антибіотиків.

Тривале зберігання різних видів мікроорганізмів без втрат їхніх вихідних характеристик є актуальною проблемою при підтриманні колекційних зразків культур у депозитаріях [1]. Так, представники родів *Proteus* та *Morganella* належать до категорії поширених умовно патогенних збудників гнійно-запальних, ранових (у тому числі внутрішньолікарняних) інфекцій людини [2]. Значну кількість цих мікроорганізмів було виділено та ідентифіковано у 60-х роках минулого століття. Частина клінічних ізолятів зазначених вище родів, що увійшла до основного фонду Музею патогенних для людини мікроорганізмів (Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, надалі — ІЕІХ), зберігалася двома способами: у вигляді культур у напіврідкому середовищі під вазеліновим маслом у запаяних пробірках за температури 4-8°C та у вигляді ліофілізованих зразків. Таким чином, у рамках планових наукових досліджень одним з напрямків роботи була перевірка морфологічних, культуральних, біохімічних властивостей та визначення чутливості до антибіотиків штамів родів *Proteus* та *Morganella*, що зберігалися у музеї протягом 25-48 років.

Мета роботи — перевірка життєздатності, таксономічного положення музейних штамів родів *Proteus* та *Morganella* у процесі тривалого зберігання, вивчення їхніх біохімічних властивостей та чутливості до антибіотиків.

Матеріали і методи. Об'єктом досліджень були 33 музейні штамми *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* та *Morganella morganii*, виділені з клінічного матеріалу у 60-70-х роках минулого століття, ідентифіковані рутинними методами згідно з діючими у зазначений період нормативними документами. Одразу після одержання культури були перевірені на відповідність за культурально-морфологічними характеристиками. Відомості у паспортах про біохімічні властивості та чутливість штамів до антибіотиків були відсутніми. У період 1966-1968 рр. та 1989 р. методом ліофілізації виготовлено 25 препаратів цих культур та закладено на зберігання у Музеї ІЕІХ. Також у 1975-1976 роках було виготовлено 21 зразок культур *P.vulgaris*, *P.mirabilis* та *M. morganii*, які зберігалися у напіврідкому агарі під вазеліновою олією у запаяних пробірках за температури 4-8°C. Загалом з 33-х відібраних для досліджень клінічних ізолятів 12 штамів

ВЛИЯНИЕ СРОКА ХРАНЕНИЯ НА СВОЙСТВА МУЗЕЙНЫХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДОВ PROTEUS И MORGANELLA

Брич О.И., Синетар Э.А., Лоскутова М.Н., Гарницкая О.Г., Скуратова О.Г.

ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины", г. Киев

Цель: проверить жизнеспособность, таксономическое положение музейных штаммов родов *Proteus* и *Morganella* в процессе длительного хранения (на протяжении 25-48 лет), изучить их морфологические, культуральные, биохимические свойства и чувствительность к антибиотикам.

Материалы и методы: исследования проводили с применением культуральных, микроскопических, бактериологических, биохимических и статистических методов.

Результаты. Установлено, что среди исследованных 25 лиофилизированных штаммов *P.vulgaris*, *P.mirabilis* и *M.morganii* после 25-48 лет хранения жизнеспособными были 84%. Биохимическая идентификация музейных штаммов позволила уточнить таксономическое положение трех изолятов. Проведен ретроспективный анализ данных чувствительности жизнеспособных штаммов к антибиотикам. Все штаммы *P.vulgaris* и *M.morganii* были устойчивы к ампициллину, цефалотину, цефуроксиму и цефуроксим ацетилу. Все исследованные штаммы оказались чувствительными к аминогликозидам, фторхинолонам, меропенему и триметоприм/сульфаметоксазолу.

Ключевые слова: лиофилизация, жизнеспособность штаммов, биологические свойства, чувствительность к антибиотикам.

© Брич О.И., Синетар Э.О., Лоскутова М.М., Гарницкая О.Г., Скуратова О.Г.
СТАТТЯ, 2014.

**INFLUENCE ON THE PROPERTIES
OF THE SHELF LIFE OF MUSEUM STRAINS
OF BACTERIA OF THE GENERA PROTEUS
AND MORGANELLA**

**Brych O.I., Synetar E.A., Loskutova M.N.,
Garnytska O.G., Skuratova O.G.**

*Gromashevsky Institute for Epidemiology and
Infectious Diseases of NAMSU, Kyiv, Ukraine*

Objective: to test the viability, taxonomic position of museum strains genera *Proteus* and *Morganella* during long-term storage — for 25-48 years, to examine their morphological, cultural, biochemical properties and sensitivity to antibiotics.

Materials and methods: studies were performed using cultural, microscopic, bacterio-

logical, biochemical and statistical methods.

Results: found that among the studied strains of lyophilized *P.vulgaris*, *P.mirabilis* and *M.morganii* after 25-48 years of storage 84% was viable. Biochemical identification of museum strains helped to clarify the taxonomic position of the three isolates. A retrospective analysis of data sensitivity viable strains to antibiotics was made. All strains *P.vulgaris* and *M.morganii* were resistant to ampicillin, cefalotin, cefuroxim, cefuroxim acetyl. All investigated strains were sensitive to aminoglycosides, quinolones, meropenem and trimethoprim/sulfamethoxazole.

Keywords: lyophilization, viability of the strains, biological properties, sensitivity to antibiotics.

зберігалися двома вищезазначеними способами.

Для перевірки життєздатності бактерій після відкриття ампули в асептичних умовах ліофілізовані штами розчиляли в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону (МПБ), переносили до стерильної пробірки з 2 мл МПБ та інкубували за температури 37°C протягом доби для одержання біомаси. Аналогічно в асептичних умовах вскривали запаяні пробірки, видаляли стерильною пастерівською піпеткою шар вазелінової олії та здійснювали засів культури у стерильний МПБ [3, 4]. У разі наявності росту проводили висів культур по 0,1 мл на тверді живильні середовища (м'ясо-пептонний агар, середовище Ендо, 5% кров'яний агар, скошений живильний агар), перевіряли мікробіологічну чистоту культур, відповідність культурально-морфологічним, тинкторіальним характеристикам. Контроль якості поживних середовищ проводили згідно з інформаційним листом "Бактеріологічний контроль поживних середовищ" [5].

Біохімічні властивості та чутливість до антибіотиків досліджуваних штамів визначали за допомогою автоматичного баканалізатора Vitek 2TM — compact 15 (виробництва bioMérieux, Франція) з використанням GN-карт для ідентифікації № 21341 та AST-GN-карт № 22244 для визначення антибіотикочутливості. Контроль якості досліджень здійснювали з використанням музейних еталонних штамів *P.vulgaris* ATCC 6896, *P.mirabilis* SS F 403, *Morganella morganii* LI 1707.

Результати та їх обговорення. У результаті проведених етапів оживлення, пасажування

штамів родів *Proteus* та *Morganella* встановлено, що всі культури (21 штам), які зберігалися у напіврідкому агаризованому середовищі під шаром вазелінової олії у запаяних пробірках 39 років, виявилися нежиттєздатними. Водночас відновлення зі стану анабіозу 25 ліофілізованих штамів, що зберігалися 46-48 років, показали високу життєздатність переважної більшості зразків (табл. 1).

Так, ліофілізовані препарати штамів *P.vulgaris* після 46-річного зберігання на 100% були відновлені зі стану анабіозу, а з 11 штамів *P.mirabilis* лише 2 ліофілізовані зразки характеризувалися відсутністю росту на твердих поживних середовищах. Щодо п'яти штамів *M.morganii* — 2 ізоляти, ліофілізовані у 1967 та 1989 роках, виявилися нежиттєздатними; решта штамів, ліофілізованих 1967 року, зберегли високу життєздатність, яку показала наявність значної кількості характерних для даного виду колоній на селективних середовищах.

У подальшому здійснювали перевірку чистоти культури за культуральними, морфологічними, тинкторіальними власти-

востями. Встановлено, що з 25 ліофілізованих зразків 21 штам (84%) викликав помутніння МПБ. На МПА колонії протеїв давали суцільний ріст, який супроводжувався гнилісним запахом. Феномен роїння колоніями морганел, на відміну від протеїв, не був властивий. На середовищі Ендо всі життєздатні штами протеїв та морганел формували безбарвні колонії. На кров'яному агарі через добу інкубації морганели утворювали негемолітичні сірувато-бежеві опуклі колонії до 2-3 мм у діаметрі. Гемолітичну активність протеїв на кров'яному агарі було виявлено за 48 годин інкубації. Притаманна протеям рухливість визначалася також шляхом засіву культури у конденсаційну воду скошеного живильного агару за Шукевичем. При мікроскопії препаратів, приготованих із досліджуваних культур та пофарбованих за методом Грама, виявлено однотипні грамнегативні палички, що вкривали все поле зору.

Проведено дослідження біохімічних властивостей 21 зразка музейних штамів, які виявилися життєздатними, мікробіологічно чистими та за культу-

Таблиця 1

Вплив терміну зберігання на життєздатність музейних штамів протеїв та морганел

Вид	Спосіб зберігання	Термін зберігання	Кількість досліджуваних зразків	Кількість життєздатних зразків
<i>P.vulgaris</i>	ліофілізація	46 років	9	9
	у напіврідкому агарі у запаяних пробірках	39 років	6	0
<i>P.mirabilis</i>	ліофілізація	46-48 років	11	9
	у напіврідкому агарі у запаяних пробірках	39 років	5	0
<i>M.morganii</i>	ліофілізація	25-47 років	5	3
	у напіврідкому агарі у запаяних пробірках	39 років	10	0

Таблиця 2
Біохімічні властивості музейних штамів роду *Proteus* (n=18)

№ лунки	Біохімічні ідентифікаційні тести (ензиматичні реакції та ферментація вуглеводів)	Характерні ознаки бактерій	Результати тестів	
			Кількість позитивних тестів	Кількість негативних тестів
2	Ala-Phe-Pro-Аріламідаза	-	-	18
3	Адонітол	-	-	18
4	L-піролідон-аріламідаза	-	-	18
5	L-арабіт	-	-	18
7	D-целобіоза	-	-	18
9	Бета-галактозидаза	-	-	18
10	Продукція H ₂ S	+	18	-
11	Бета-N-ацетил-глюкозамінідаза	-	-	18
12	Глютаміл-аріламідаза рNA	-	-	18
13	D-глюкоза	+	18	-
14	Гамма-глютамілтрансфераза	±	17	1
15	Зброджування глюкози	±	9	9
17	Бета-глюкозидаза	±	2	16
18	D-мальтоза	±	5	13
19	D-маніт	-	-	18
20	D-маноза	-	-	18
21	Бета-ксилозидаза	-	-	18
22	Бета-аланінаріламідаза рNA	-	-	18
23	L-пролін аріламідаза	-	-	18
26	Ліпаза	-	-	18
27	Палатиноза	±	2	16
29	Тирозинаріламідаза	±	12	6
31	Уреаза	±	16	2
32	D-сорбіт	-	-	18
33	Сахароза	±	6	12
34	D-тагатоza	-	-	18
35	D-трегалоза	±	12	6
36	Цитрат (натрію)	±	2	16
37	Малонат	-	-	18
39	5-кето-D-глюконат	-	-	18
40	L-лактат	±	5	13
41	Альфа-глюкозидаза	±	3	15
42	Сукцинат	±	12	6
43	Бета-N-ацетилгалактозамінідаза	±	1	17
44	Альфа-галактозидаза	-	-	18
45	Фосфатаза	+	18	-
46	Гліцин-аріламідаза	±	1	17
47	Орнітіндекарбоксилаза	±	10	8
48	Лізііндекарбоксилаза	-	-	18
53	L-гістидін, асиміляція	-	-	18
56	Кумарат	±	16	2
57	Бета-глюкуронідаза	-	-	18
58	O/129 стійкість	±	4	14
59	Glu-Gly-Arg-аріламідаза	±	3	15
61	L-малат, асиміляція	-	-	18
62	Елман	±	16	2
64	L-лактат, асиміляція	-	-	18

ральною характеристиками відповідали первинній ідентифікації таксономічного положення ізолятів (табл. 2, 3).

Аналіз отриманих даних щодо біохімічних властивостей досліджуваних штамів бактерій дозволив підтвердити належність мікроорганізмів до видів *P.vulgaris* і *P.mirabilis*. Проведені дослідження також дали змогу уточнити таксономічне положення трьох ізолятів, які у 1960-х роках були ідентифіковані як *P.vulgaris*, проте насправді ці штами належали до виду *P.mirabilis*.

Отже, біохімічна ідентифікація трьох життєздатних штамів *M.morganii*, що зберігались у ліофілізованому стані 47 років, цілком підтвердила їхнє систематичне положення.

Дослідження резистентності мікроорганізмів важливе для розуміння епідеміології резистентності. Так, протеї характеризуються природною стійкістю до деяких антибіотиків, зокрема до препаратів групи нітрофуранів. Антибіотики по-різному впливають на види *P.vulgaris* і *P.mirabilis*. Найбільш частий механізм розвитку стійкості *P.mirabilis*, який викликає 75-90% нозокоміальних інфекцій у відділеннях реанімації стаціонарів Російської Федерації, це продукція БЛРС — бета-лактамаз розширеного спектра. Щодо механізмів розвитку резистентності *M.morganii* до антибіотиків нині відомо, що даний вид має здатність до продукції "індуцибельних" хромосомних цефалоспориноз, які характеризуються високою спорідненістю до цефаміцинів та цефалоспориноз 3-го покоління. Індукція цих хромосомних бета-лактамаз у період застосування цефаміцинів або цефалоспориноз 3-го покоління у кінцевому результаті призведе до формування резистентності до усіх доступних

цефалоспоринів [6]. Таким чином, визначення чутливості штамів до антибіотиків може бути використане для отримання точних епідеміологічних маркерів, які дозволяють контролювати зміни, що відбуваються у мікробних популяціях.

Нами проведено дослідження чутливості відновлених штамів мікроорганізмів до антибіотиків з використанням автоматичного баканалізатора Vitek 2TM-compact 15. Одержані результати наведено у таблиці 4.

Ретроспективний аналіз даних чутливості досліджуваних штамів до протимікробних препаратів показав, що всі штами *P.vulgaris* та *M.morganii* були резистентними до ампіциліну, цефалотину, цефуроксиму та цефуроксим аксетилу. Усі штами *M.morganii* виявилися стійкими до амоксицилін/клавуланової кислоти та піперациліну, помірно стійкими до зазначених вище препаратів відповідно були 2 і 1 штам *P.vulgaris*. До піперацилін/тазобактаму резистентність визначено у 2 штамів *P.vulgaris* та 1 штаму *M.morganii*. Стійкий один штам *M.morganii* та помірно стійкий один штам *P.vulgaris* виявилися до цефокситину. Також один штам *M.morganii* та 2 штами *P.vulgaris* були помірно стійкими до цефотаксиму, цефтазідиму та цефепіму.

Усі штами *P.vulgaris*, *P.mirabilis* та *M.morganii* виявилися стійкими до нітрофурантоїну та чутливими до меропенему, амікацину, гентаміцину, тобраміцину, ципрофлоксацину, норфлоксацину та триметоприм/сульфаметоксазолу.

Висновки

1. Ліофілізація є найефективнішим способом зберігання музейних культур у незмінному стані протягом тривалого часу. Серед досліджених 25 зразків ліофілізованих штамів *P.vulgaris*, *P.mirabilis* та *M.morganii* після 25-48 років зберігання життездатними були 84%.

2. За результатами вивчення біохімічних властивостей первинну ідентифікацію таксономічного положення досліджуваних ізолятів підтверджено у 85,7% випадків. Три штами, які у 1960-х роках були ідентифіковані як *P.vulgaris*, належали до виду *P.mirabilis*.

3. Встановлено стовідсоткову чутливість усіх досліджуваних життездатних штамів до

Таблиця 3
Біохімічні властивості музейних штамів роду *Morganella* (n=3)

№ лунки	Біохімічні ідентифікаційні тести (ензиматичні реакції та ферментація вуглеводів)	Характерні ознаки бактерій	Результати тестів	
			Кількість позитивних тестів	Кількість негативних тестів
2	Ala-Phe-Pro-Аріламідаза	-	-	3
3	Адонітол	-	-	3
4	L-піролідон-аріламідаза	-	-	3
5	L-арабіт	-	-	3
7	D-целобіоза	-	-	3
9	Бета-галактозидаза	-	-	3
10	Продукція H ₂ S	+	3	-
11	Бета-N-ацетил-глюкозаміназа	-	-	3
12	Глютамиларіламідаза рNA	-	-	3
13	D-глюкоза	+	3	-
14	Гамма-глютамілтрансфераза	+	3	-
15	Зброджування глюкози	+	3	-
17	Бета-глюкозидаза	-	-	3
18	D-мальтоза	-	-	3
19	D-маніт	-	-	3
20	D-маноза	+	3	-
21	Бета-ксилозидаза	-	-	3
22	Бета-аланінаріламідаза рNA	-	-	3
23	L-пролін аріламідаза	-	-	3
26	Ліпаза	-	-	3
27	Палатиноза	-	-	3
29	Тирозинаріламідаза	+	3	-
31	Уреаза	+	3	-
32	D-сорбіт	-	-	3
33	Сахароза	-	-	3
34	D-тагатоza	-	-	3
35	D-трегалоза	-	-	3
36	Цитрат (натрію)	-	-	3
37	Малонат	-	-	3
39	5-кето-D-глюконат	-	-	3
40	L-лактат	+	3	-
41	Альфа-глюкозидаза	-	-	3
42	Сукцинат	±	2	1
43	Бета-N-ацетилгалактозаміназа	-	-	3
44	Альфа-галактозидаза	-	-	3
45	Фосфатаза	+	3	-
46	Гліцин-аріламідаза	-	-	3
47	Орнітіндекарбоксилаза	+	3	-
48	Лізіндекарбоксилаза	-	-	3
53	L-гістідін, асиміляція	-	-	3
56	Кумарат	+	3	-
57	Бета-глюкуронідаза	-	-	3
58	O/129 стійкість	+	3	-
59	Glu-Gly-Arg-аріламідаза	-	-	3
61	L-малат, асиміляція	-	-	3
62	Елман	+	3	-
64	L-лактат, асиміляція	-	-	3

ліну та цефалоспоринів I покоління, які у 60-70-х роках минулого століття були вже досить поширеними препаратами у клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Застосування наноаквехелатів металів для тривалого зберігання грамнегативних бактерій / О.І. Брич, О.І. Поліщук, Е.О. Синетар, М.М. Колесніков, В.Г. Каплуненко // Довкілля та здоров'я. — 2013. — № 3 (66). — С. 43-47.

2. Авдеева Л.В. Надзор и контроль над резистентностью к антибиотикам микроорганизмов, изолированных у иммунокомпромированных больных / Л.В. Авдеева, А.В. Шапиро, С.Л. Рыбалко // Научные труды. Избранное. — Севастополь: РИБЭСТ, 2006. — С. 376-385.

3. Про затвердження порядку одержання, обліку, зберігання та утримання тест-штамів мікроорганізмів для проведення контролю якості лікарських засобів за мікробіологічними показниками: наказ МОЗ України від 14.01.2004 р. № 5.

4. Методы общей бактериологии / под ред. Ф. Герхардта и др. — М.: Мир, 1983. — Т. 1. — С. 512-526.

5. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. — Київ, 2000. — (Інформ. лист № 05.4.1/1670).

6. Эйдельштейн М.В. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антибиотикам в ОРИТ России / М.В. Эйдельштейн, Л.С. Стречунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 323-336.

REFERENCES

1. Brych O.I., Polishchuk O.I., Synetar E.O., Kolesnikov M.M., Kaplunenko V.H. Dovkillia ta zdorovia. 2013; 3 (66) : 43-47. (in Ukrainian)

2. Avdeeva L.V., Shapiro A.V., Rybalko S.L. Nadzor i kontrol za rezistentnostiu k antibiotikam mikroorganizmov, izolirovannykh u immunokompromissnykh bolnykh [Supervision and Control of Antibiotic Resistance of Microorganisms Isolated in Immunocompromised Patients]. In: Nauchnye trudy. Izbrannoe [Scientific Works. Favorites]. Sevastopol: RIBEST; 2006 : 376-385. (in Russian)

3. Pro zatverdzhennia poryadku oderzhannia, obliku, zberihannia ta utrymannia test-shtamiv mikroorganizmiv dlia provedennia kontroliu yakosti likarskykh zasobiv za mikrobiolohichnymy pokaznykamy [On Approval of the Receiving, Recording, Storage and Maintenance of Test Strains of Microorganisms for Quality Control of Medicines for Microbiological Parameters: the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 14.01.2004, № 5]. — Available at: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0473-04> (in Ukrainian).

4. Gerhardt F.G. et al. (eds.) Metody obshchei bakteriologii [Methods for General Bacteriology]. Moscow: Mir; 1980; 1 : 512-526. (in Russian)

5. Bakteriologichnyi kontrol pozhvyvnykh seredovyshch [Bacteriological Control of Nutrient Media (Newsletter № 05.4.1/1670 I)]. Kyiv, 2000. (in Ukrainian)

6. Eidelshstein M.V., Strachunskii L.S. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. 2005; 7(4) : 323-336. (in Russian)

Надійшла до редакції 07.04.2014.

аміноглікозидів (амікацину, гентаміцину, тобраміцину), фторхінолонів (ципрофлоксацину, норфлоксацину), меропенему та триметоприм/сульфаметоксазолу. Виявлено чутливість переважної більшості штамів до інгібіторозахищених пеніцилінів (амоксцилін/клавуланату, піперацилін/тазобактаму), цефалоспоринів III, IV покоління та цефаміцинів (цефотаксим, цефподоксим, цефтазідім, цефепім, цефокситін).

4. Цілком обґрунтовано резистентність майже половини досліджених штамів до ампіци-

Таблиця 4

Чутливість до антибіотиків штамів протеїв та морганел (n=21)

Антибіотик	Розподіл за чутливістю, %					
	Стойкі		Помірно стойкі		Чутливі	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ампіцилін	9	42,9	-	-	12	57,1
Амоксицилін/клавуланова кислота	3	14,3	2	9,5	16	76,2
Піперацилін	6	28,6	1	4,8	14	66,6
Піперацилін/тазобактам	3	14,3	-	-	18	85,7
Цефалотін	9	42,9	-	-	12	57,1
Цефуросксим	9	42,9	-	-	12	57,1
Цефуросксим аксетил	9	42,9	-	-	12	57,1
Цефокситін	1	4,8	1	4,8	19	90,5
Цефподоксим	2	9,5	-	-	19	90,5
Цефотаксим	-	-	3	14,3	18	85,7
Цефтазідім	-	-	3	14,3	18	85,7
Цефепім	-	-	3	14,3	18	85,7
Меропенем	-	-	-	-	21	100
Амікацин	-	-	-	-	21	100
Гентаміцин	-	-	-	-	21	100
Тобраміцин	-	-	-	-	21	100
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	21	100
Норфлоксацин	-	-	-	-	21	100
Нітрофурантоїн	21	100	-	-	-	-
Триметоприм/сульфаметоксазол	-	-	-	-	21	100