



**ВВЕДЕНИЕ. ОБЩАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ:  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ОСНОВНЫЕ  
ПОЛОЖЕНИЯ  
ФАРМАКОДИНАМИКИ И  
ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ИХ  
ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОМ  
ИСПОЛЬЗОВАНИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.**

# ФАРМАКОЛОГИЯ

наука о лекарствах

*Pharmakon* – лекарство, яд  
*logos* – учение

это наука о взаимодействии лекарственных  
веществ и организма

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

изучает перемещение лекарственного вещества в организме человека и включает:

Всасывание

Распределение

Метаболизм

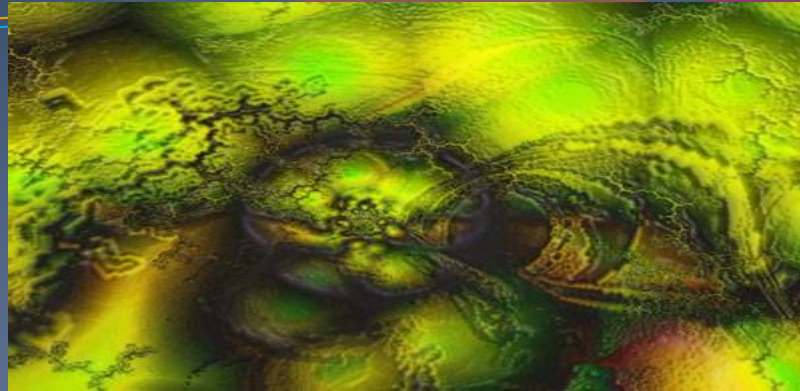
Эскрецию

Т.о. фармакокинетика отвечает на вопрос:  
«Что организм делает с лекарством?»

# ФАРМАКОДИНАМИКА

изучает эффекты  
и механизмы действия ЛВ

Фармакодинамика отвечает на вопрос:  
«Что ЛВ делает с организмом?»



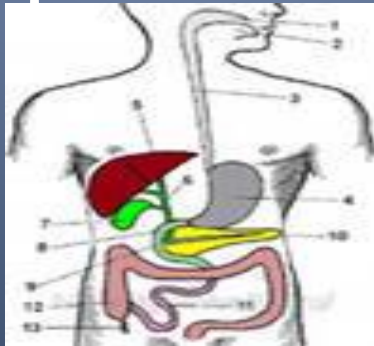
# Значение фармакокинетики

На основе фармакокинетики следует подбирать дозу вещества, использовать оптимальные пути введения, режим и длительность назначения препаратов



# 1. Всасывание

- это процесс проникновения лекарственного вещества через неповрежденные ткани организма в кровотоки





# Механизмы всасывания:

## Пассивная диффузия

- По градиенту концентрации
- Не требует затрат энергии
- Липидорастворимые вещества растворяются в липидном слое мембраны (липофильны ингаляционные наркотические средства, этиловый спирт)



# Пассивная диффузия

- Большинство лекарственных веществ относятся к слабым кислотам или слабым основаниям; липидорастворимы – нейтральные молекулы, а ионизированные – плохо проходят через мембраны
- У кислот нейтральных молекул всасывание больше в кислой среде, а у оснований – в щелочной
- Полярные вещества плохо растворимы в липидах и меньше всасываются путем диффузии



# Фильтрация

- Происходит с током воды через поры мембраны, зависит от гидростатического, осмотического давления
- Возможна для нейтральных молекул с молекулярной массой не более 100-200 Да
- Обусловлена размером пор (0,35 – 0,4 нм) и наличием в них фиксированных зарядов (мочевина, тиомочевина, глюкоза в почках)



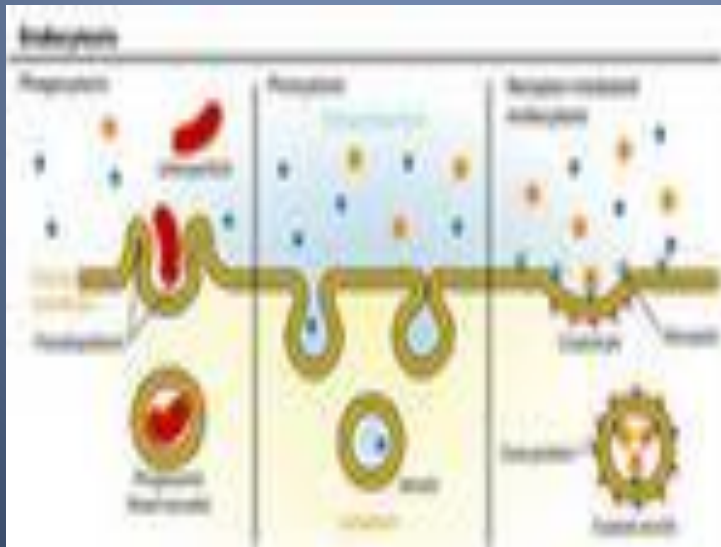
# Активный транспорт

- Происходит против градиента концентрации
- С затратой энергии и при участии белков-переносчиков
- Переносятся лекарства, которые относятся к аналогам метаболитов организма и используют естественные системы переноса (иод – в фолликулы щитовидной железы; норадреналин – в нервные окончания)



# Пиноцитоз

- Характерен для высокомолекулярных лекарств (полипептиды)
- Происходит инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, содержащей лекарство (витамин В12 с фактором Касла)



# Биодоступность

Это часть дозы лекарственного вещества, поступившая в кровь и биофазу циторецепторов, отражает скорость и степень всасывания

# Биодоступность

зависит:

- От физико-химических свойств лекарственного вещества
- От лекарственной формы и технологии ее приготовления
- От пути введения
- Интенсивности кровотока
- Площади всасывающей поверхности

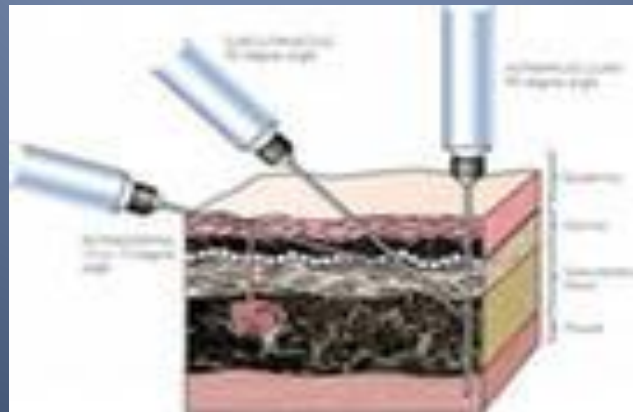
При внутривенном введении биодоступность  
составляет 100%

При других путях введения она меньше

При приеме внутрь – значение имеет  
лекарственная форма:

Лучше – растворы, взвеси, микрогранулы, порошки

Хуже – таблетки, драже, капсулы





# Пути введения ЛС



Энтеральные:

Прием внутрь

Сублингвальный

Ректальный

Через зонд – в 12-  
перстную кишку

# Пути введения ЛС

Парентеральные:

Введение подкожное

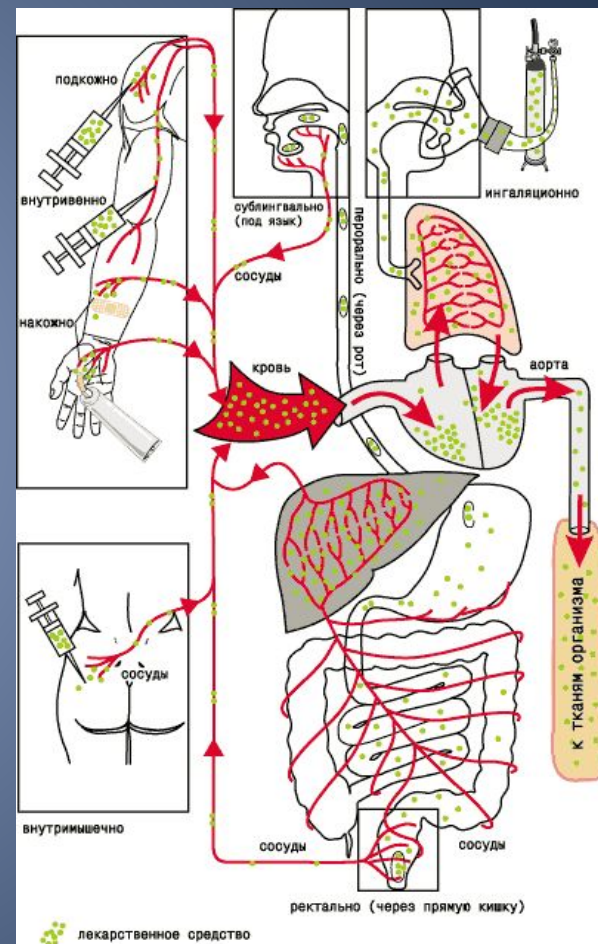
Введение внутримышечное

Введение внутривенное

(одномоментное: струйное – болюсом; длительное капельное введение – инфузия)

Введение в артерию

Введение внутрисердечное



# Пути введения ЛС

**Парентеральные:**

Введение в губчатое вещество кости

Введение субарахноидальное и эпидуральное

Ингаляционное введение

Накожное назначение лекарств для местного воздействия и трансдермальные терапевтические системы резорбтивного действия

Я тоже уснул на лекции  
по фармакокинетике.  
Ха-ха-ха



## 2. Распределение

После всасывания в кровь или внутривенного введения лекарственное вещество распределяется в водной фазе организма, включая кровь, внеклеточную жидкость и внутриклеточную (70% массы тела)

Кровь и хорошо перфузируемые органы  
центральная камера

Мышцы, кожа, жировые депо  
периферическая камера

Деление условно

Это фармакокинетическая модель  
распределения



# Гистогематические барьеры

Капиллярная стенка  
Гематоэнцефалический  
Гематоофтальмический  
Плацентарный





# Объем распределения, $V_d$

Это гипотетический объем, необходимый для равномерного распределения вещества в концентрации, равной его концентрации в плазме

# Объем распределения, Vd



# Объем распределения,

$V_d$

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

Выражается в литрах на 1 кг массы тела

$V_d$  – объем распределения

$D$  – доза вещества

$C_p$  – концентрация в плазме

# Объем распределения,

$V_d$

позволяет рассчитать нагрузочную дозу, т.е. дозу, которая необходима для скорейшего достижения желаемой концентрации препарата в плазме ( $C_p$ )

$$D_n = V_d \times C_p$$

# 3. Метаболизм



-Метаболическая биотрансформация превращает лекарственные препараты в более полярные и легче выводящиеся формы

- Процесс метаболизма лекарств происходит в основном в печени, но может в почках, в ротовой полости, на слизистой ЖКТ, в плазме, ЦНС и во многих других тканях

# Реакции 1 типа

Реакция окисления

Деалкилирование

Гидроксилирование

Дезаминирование

Дисульфирование

Большинство идет при участии цитохрома Р-450



# Реакции 2 типа

Конъюгация с глюкуроновой кислотой

Ацетилирование

Сульфирование

Метилирование

Наиболее важным является конъюгация с глюкуроновой кислотой

# Примеры реакций

Цитохром Р-450 зависимое окисление:

- ароматическое гидроксирование:

Фенобарбитал

Пропранолол

Дифенин

Амфетамин

Варфарин

- окислительное N-дезалкилирование:

морфин

# Примеры реакций

- **Конъюгация:**

- Метилирование:**

- Гистамин
    - Катехоламин

- Ацетилирование:**

- Сульфаниламиды
    - ГИНК

- Глюкуронизация:**

- Оксазепам
    - Морфин

- Сульфатирование:**

- Левомецетин
    - Фенол

- Присоединение глутатиона:**

- парацетамол

# 4. Экскреция

Основные пути выведения лекарственных веществ, их метаболитов и конъюгатов:

Почки

Печень

Выводятся путем:

Фильтрации

Секреции

Возможна реабсорбция липофильных веществ неполярных с небольшой величиной молекулы



# Принципы элиминации

Полярные соединения плохо реабсорбируются и для ускорения выведения их изменяют Рh мочи:

Щелочная среда повышает выведение кислых соединений (барбитуратов, салицилатов, нитратов)

Кислая среда повышает выведение оснований (фенамин, имизин)

Некоторые лекарственные вещества и продукты их биотрансформации выводятся с желчью в просвет кишечника:

Липофильные вещества всасываются из кишечника повторно

# Принципы

## ЭЛИМИНАЦИИ

Гидрофильные полярные вещества выводятся через кишечник

Газообразные вещества, летучие жидкости (наркозные средства) выводятся через легкие

Слюной выводятся – иодиды

Железы желудка выделяют – хинин, никотин, морфин

Слезная жидкость – рифампицин

В период лактации часть лекарственных веществ выделяется молочными железами: снотворные, анальгетики, спирт этиловый, никотин, резерпин



# Основные параметры фармакокинетики

Период полувыведения вещества,  
обозначается  $T_{1/2}$

Он характеризует время, за которое количество лекарственного вещества в крови уменьшается на 50% (в 2 раза), выражается в часах, минутах, секундах

Константа, связывающая скорость выведения препарата с его концентрацией в плазме называется **клиренс** (Cl)

**Скорость выведения** =  $Cl \times C_p$

Клиренс (Cl) препарата из плазмы определяется как объем плазмы, освобождаемый от препарата в единицу времени; выражается в единицах объем/время (л/ч)

## Скорость выведения

$$Cl \text{ (л/ч)} = \frac{\text{-----}}{C_p \text{ (мг/л)}}$$

$$Cl_T = V_d * K_{elim}$$

$$K_{elim} = \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

$$Cl_T = V_d \frac{0,693}{T_{1/2}}$$



Для достижения равновесной концентрации препарата в плазме ( $C_p_{ss}$ ) необходимо, чтобы лекарство поступало в организм с той же скоростью, с которой оно выводится

Скорость поступления = скорость выведения

Скорость выведения =  $Cl \times C_p$

Скорость поступления =  $Cl \times C_p_{ss} \rightarrow$

$$C_{pss} = \frac{\text{Скорость пост}}{\text{Клиренс}}$$

Т.о., клиренс позволяет рассчитать поддерживающую дозу вещества

Поддерживающая доза  $D_{п} = Cl \times C_{p\ ss}$

При регулярном приеме лекарственного вещества для установления в организме равновесной концентрации потребуется во времени 5 периодов полувыведения, т.е.

$$5 \times T_{1/2}$$

При прекращении приема лекарства оно выводится из организма на 90% за 4-5 периодов полувыведения

# $T_{1/2}$ учитывается при разработке режима приема препарата

Если  $T_{1/2}$  меньше 4 часов  
принимают 4 раза в сутки

Если  $T_{1/2} = 6-8$  часам  
принимают 3 раза в сутки

Если  $T_{1/2}$  больше  
8 часов принимают 2 раза в сутки





# Показатели фармакокинетики

$V_d$  позволяет рассчитать нагрузочную дозу  
Клиренс (Cl) - поддерживающую дозу  
 $T_{1/2}$  - время между приемами препарата  
(дозовый интервал)

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$





# ФАРМАКОДИНАМИКА

изучает эффекты  
и механизмы действия ЛВ

Фармакодинамика отвечает на вопрос:  
«Что ЛВ делает с организмом?»

# Механизм действия ЛВ

Механизм действия ЛВ связан с взаимодействием вещества и циторцептора (т. е. биомакромолекулы клеток) организма.

В результате изменяется метаболизм, функция клеток и органов.

Не рецепторные механизмы действия встречаются редко.

Отсутствуют рецепторы для:

Ингаляционных наркотических средств

Плазмозаменителей

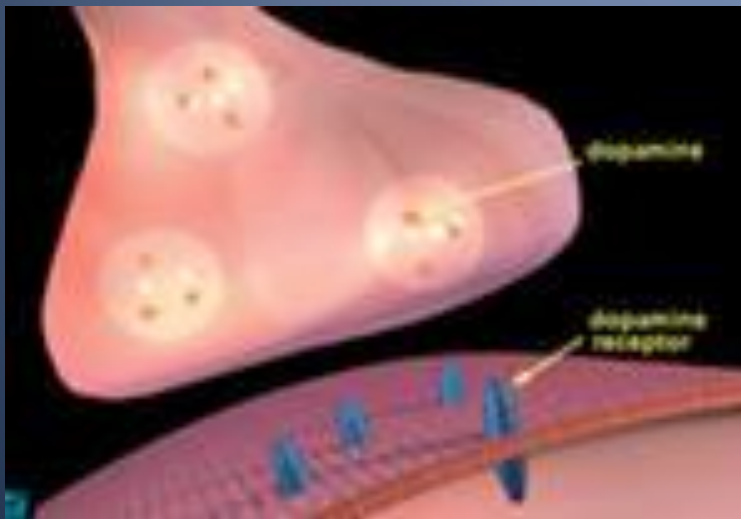
Осмотических диуретиков

Комплексообразователей

# Взаимодействие лекарств с циторецепторами

Циторецепторы созданы природой для эндогенных лигандов организма – гормонов, нейромедиаторов, факторов роста.

Рецепторы имеют структуру липопротеинов, гликопротеинов, металлопротеинов, нуклеопротеинов.



# Рецепторную функцию

## ВЫПОЛНЯЮТ:

ферменты

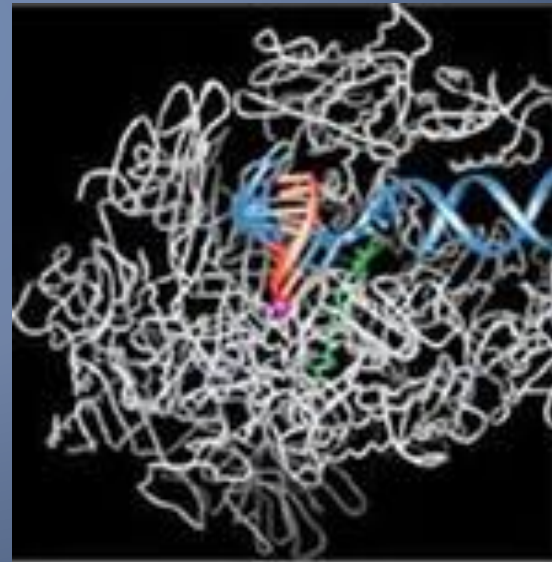
(пример: дигидрофолатредуктаза, ацетилхолинэстераза, моноаминоксидаза, циклооксигеназа);

транспортные белки

(Na – K – АТФ-аза);

структурные белки

(тубулин)



**ЛВ и другие  
ксенобиотики должны  
обладать такой же, как и  
эндогенные лиганды,  
стереохимической  
структурой.**

# Виды связей ЛВ с рецепторами

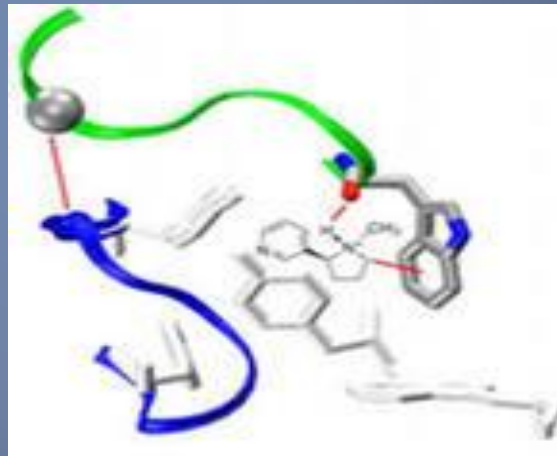
ЛВ устанавливают с циторецепторами непрочные физико-химические связи:

вандерваальсовы

ионные

водородные

дипольные



ЛВ могут иметь более прочные связи:

ковалентные



# Рецептор

В структуре рецептора различают участок связывания и эффекторный участок.

По отношению к циторекцептору ЛВ обладают аффинитетом и внутренней активностью.

**Аффинитет (сродство)** – определяется способностью ЛВ образовывать комплекс с циторекцептором.

**Внутренняя активность** – способность ЛВ создавать активную стереоконформацию рецепторов, вызывающую появление клеточного ответа.

# В зависимости от выраженности аффинитета и внутренней активности ЛВ делят на 3 группы:

**Агонисты** – вещества с выраженным аффинитетом и высокой внутренней активностью

полные агонисты – вызывают максимальный ответ  
частичные агонисты – вызывают менее значительные реакции

**Антагонисты** – вещества с высоким аффинитетом, но лишены внутренней активности и препятствуют развитию клеточного ответа на действие агониста.

вещества, блокирующие активные центры циторецепторов, являются конкурентными антагонистами.

**В зависимости от выраженности  
аффинитета и внутренней активности ЛВ  
делят на 3 группы:**

У лекарственного вещества возможно сочетание свойств агониста и антагониста: **агонисты-антагонисты** возбуждают одни рецепторы и угнетают другие

Пример:

морфин – агонист  $\mu, \kappa, \delta$ -рецепторов

пентазоцин – агонист  $\kappa, \delta$ -рецепторов и  
антагонист  $\mu$ -рецепторов

ЛВ могут взаимодействовать с аллостерическим центром циторептора, что приводит к изменению чувствительности активного центра к эндогенным лигандам.

# Основные типы циторецепторов:

рецепторы – протеинкиназы

фосфорилируют белки клеток регуляторные и структурные и изменяют их активность.

Пример:

инсулиновые рецепторы

лимфокины

эпидермальный и тромбоцитарный фактор роста

# Основные типы циторецепторов:

циторецепторы ионных каналов

повышают проницаемость для ионов Na, K,  
Ca, Cl

Пример:

H-XP

Рецепторы глутаминовой и аспарагиновой  
кислот

ГАМК-рецепторы

Рецепторы глицина (повышают проницаемость  
для Cl)

# Основные типы циторецепторов:

Циторецепторы, ассоциированные с G-белками, которые передают сигнал от рецептора на эффекторный участок; эффекторная система представлена аденилатциклазой, фосфолипазой A<sub>2</sub>, C, D, белками ионных каналов, транс-портными белками.

Пример: Активная аденилатциклаза превращает АТФ во вторичный мессенджер и АМФ – так активируются  $\beta$ -АР.



# Основные типы циторецепторов:

Циторецепторы – регуляторы транскрипции

Пример:

Стероидные гормоны, тиреоидные гормоны,  
витамин D, ретиноиды.

Активация циторецептора переносит их в ядро  
клетки и сопровождается активацией или  
ингибированием транскрипции генов.

Помните про меня? Я за  
Вами наблюдаю.



# Основные типы циторецепторов:

Аллостерический рецептор

взаимодействие с ним не вызывает сигнала, но  
модулирует эффект основного медиатора

Пример:

Анксиолитики - бензодиазепины



# Основные типы циторецепторов:

Некоторые ЛВ угнетают инактивацию  
медиатора

Ингибиторы ферментов

Антихолинэстеразные средства

Ингибиторы MAO

Ингибиторы транспортных белков – нарушают  
обратный захват медиаторов

Трициклические антидепрессанты

Резерпин

Октадин

# Основные типы циторецепторов:

ЛВ могут взаимодействовать с пресинаптическими рецепторами, участвуя в гомотропной авторегуляции и гетеротропной регуляции передачи импульса.

ЛВ взаимодействуют с молчащими рецепторами на белках плазмы (места неспецифического связывания) - это места потери веществ

# Виды действия лекарств

## Местное действие

совокупность изменений, вызванное лекарством на месте применения или выведения.

## Резорбтивное действие

эффекты, вызванные лекарством в организме после всасывания в кровь и проникновения через гистологические барьеры к циторецепторам.

## Прямое действие

## Косвенное действие



# Виды действия лекарств

Рефлекторное действие

Обратимое действие

Необратимое действие

Главное действие

Побочное действие

Избирательное действие

# Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

## Кумуляция

накопление в организме молекул ЛВ или его эффектов.

Накопление в организме самого ЛВ называется **материальной кумуляцией**

Пример:

Фенобарбитал

СГ-наперстянок

Антикоагулянты непрямого действия

# Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

Характерна для веществ липофильных, медленно метаболизирующихся и медленно выводящихся из организма.

Терапия в таком случае требует контроля и изменения дозы вещества.



# Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

## Функциональная кумуляция

накопление эффектов вещества

Пример:

Нарушение психических функций при  
алкоголизме



# Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

## Привыкание (толерантность)

снижение первоначального эффекта при повторных приемах ЛВ

Пример:

Противотревожная доза сибазона 5 мг – начало лечения; при длительном применении может быть 100 мг и более



# Механизмы привыкания

## фармакокинетические

нарушение всасывания

индукция ферментов метаболизма

## фармакодинамические

ослабление реакции рецепторов на лекарство

снижение количества циторепторов

включение компенсаторных механизмов



# Эффекты, возникающие при повторном приеме ЛВ

## Тахифилаксия

быстрое **привыкание** ( в течение нескольких часов

Пример:

эфедрин – повторное введение через 1,5-2 часа дает снижение эффекта.

## Пристрастие (зависимость)

непреодолимое стремление к повторному приему ЛС – лекарственная зависимость.



# Различают

## Психическая зависимость

В ее формировании участвуют опиатные, ГАМК и серотониновые рецепторы.

## Физическая зависимость

Результата нарушения обменных процессов в ГМ под влиянием наркотиков (изменение метаболизма нейромедиаторов и биоэнергетики)

## абстинентный синдром

при отмене препаратов

# Определения

## Феномен «отдачи»

расторможение процессов регуляции после отмены ЛВ, подавляющего этот процесс.

## Феномен «отмены»

проявляется недостаточностью функции органов после прекращения приема ЛВ, подавляющих данную функцию.

## Сенсибилизация

готовность к аллергическим реакциям на ЛВ, которое приобретает антигенные свойства и вызывает реакции гиперчувствительности.

# Сенсибилизация

немедленного типа (при участии IgE)

крапивница, ринит, конъюнктивит, отек гортани,  
бронхоспазм, анафилактический шок

замедленного типа (при участии IgG)

нарушение клеточного иммунитета – артриты,  
анемия, агранулоцитоз, нефрит, гепатит,  
васкулит и т.д.

Сенсибилизация – абсолютное  
противопоказание к применению ЛВ этой  
группы и близких к ним по строению  
(пример: пенициллины и цефалоспорины)

# Эффекты возникающие при совместном приеме нескольких ЛВ

При одновременном приеме нескольких ЛС в организме больного они могут вступать во взаимодействие, т.е. одно из веществ изменяет процесс генерации и реализации фармакологического эффекта.

# Аддитивный синергизм (суммация эффектов)

Состояние при котором эффективность действия веществ в комбинации равна сумме эффектов, вызываемых каждым веществом в отдельности. Это характерно для веществ со сходным механизмом действия.

Пример:

пилокарпин и карбохолин

$$ЭАБ = ЭА + ЭБ$$



# Потенцированный синергизм

Состояние при котором происходит значительное увеличение эффективности одного вещества на фоне действия другого и конечный эффект превышает сумму эффектов этих препаратов. Это характерно для веществ с различными механизмами действия.

**ЭАБ > ЭА + ЭБ**

# Антагонизм ЛВ

Состояние при котором происходит ослабление или полное устранение действия одного вещества под влиянием другого.

$$ЭАБ < ЭА + ЭБ = 0$$

# Виды антагонизма

## Физический антагонизм

адсорбция вещества

связывание вещества (тетрациклин взаимодействует с 2-х валентными ионами железа)

изменение рН среды в желудке и нарушение всасывания

сосудосуживающие вещества снижают всасывание

## Химический антагонизм

химическое взаимодействие и образование неактивных веществ – антидоты

Пример:

унитиол и соли тяжелых металлов

## Физиологический, функциональный антагонизм

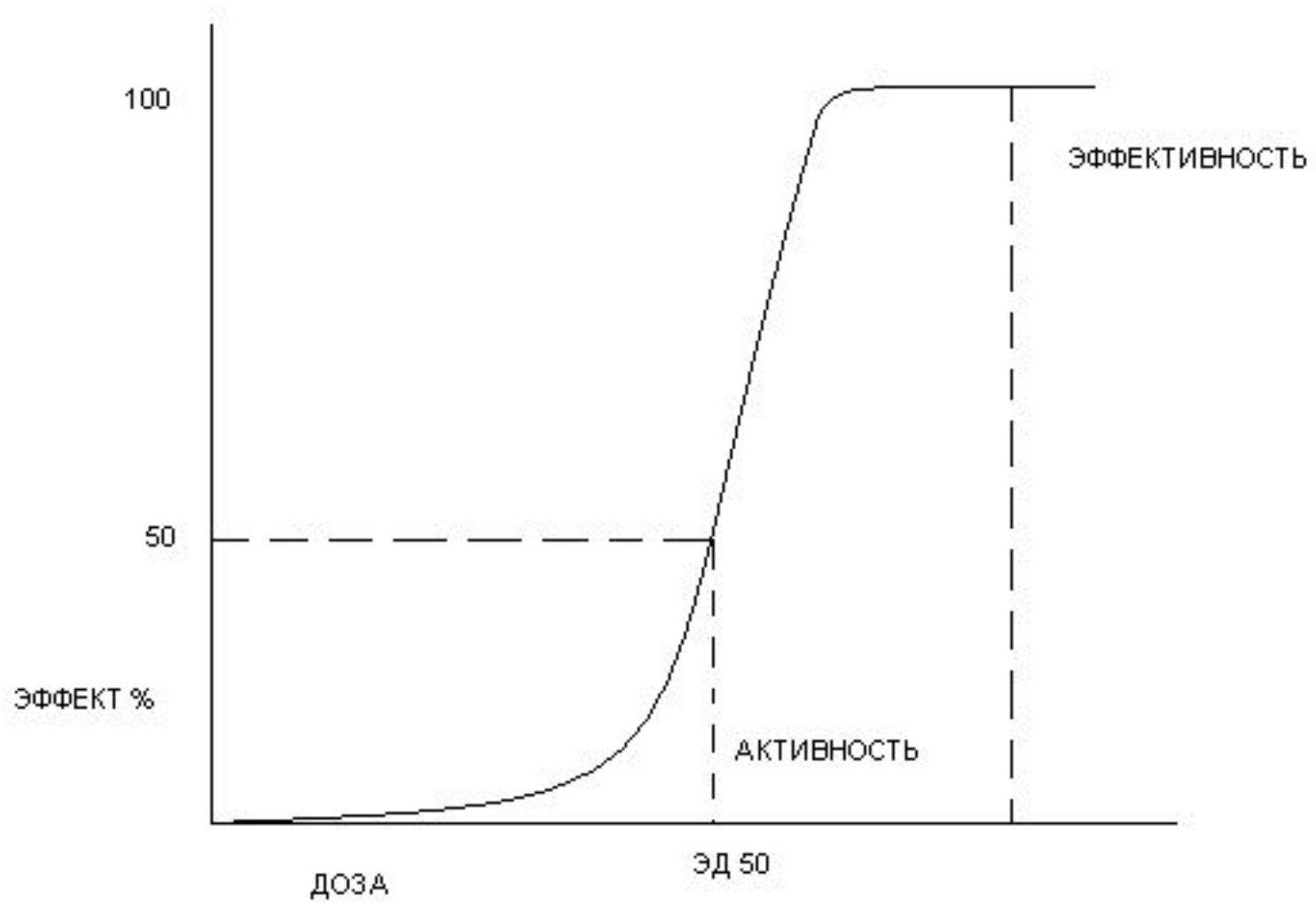
прямой – конкурентный (налоксон и морфин)

непрямой – неконкурентный (АХЭ средства и тубокурарин)

# Зависимость действия вещества от дозы

Зависимость доза – эффект важнейшая характеристика ЛВ в экспериментальной и клинической фармакологии.

Очевидно, что для достижения большого эффекта необходимо увеличение дозы ЛВ. Эффект как функцию дозы, представляют в виде графика: по оси ординат – эффект, а по оси абсцисс – концентрация.



# В действии ЛВ различают

Терапевтические дозы  
Токсические дозы  
Летальные дозы.





# Терапевтические ДОЗЫ

## Минимальные

минимальная доза, вызывающая эффект

## Средние

диапазон доз, в которых лекарство оказывает оптимальный эффект у большинства больных.

## Максимальные

максимальный эффект, не вызывающая токсическое действие.



# Токсические дозы

## Минимальные

вызывают слабые симптомы интоксикации у 10% животных.

## Средние

вызывают интоксикацию средней тяжести у 50% животных.

## Максимальные

вызывают отравление у 100% животных, но не вызывают гибели.



# Летальные дозы

**Минимальные**

вызывают гибель у 10% животных  $DL_{10}$

**Средние**

вызывают гибель 50% животных  $DL_{50}$

**Максимальные**

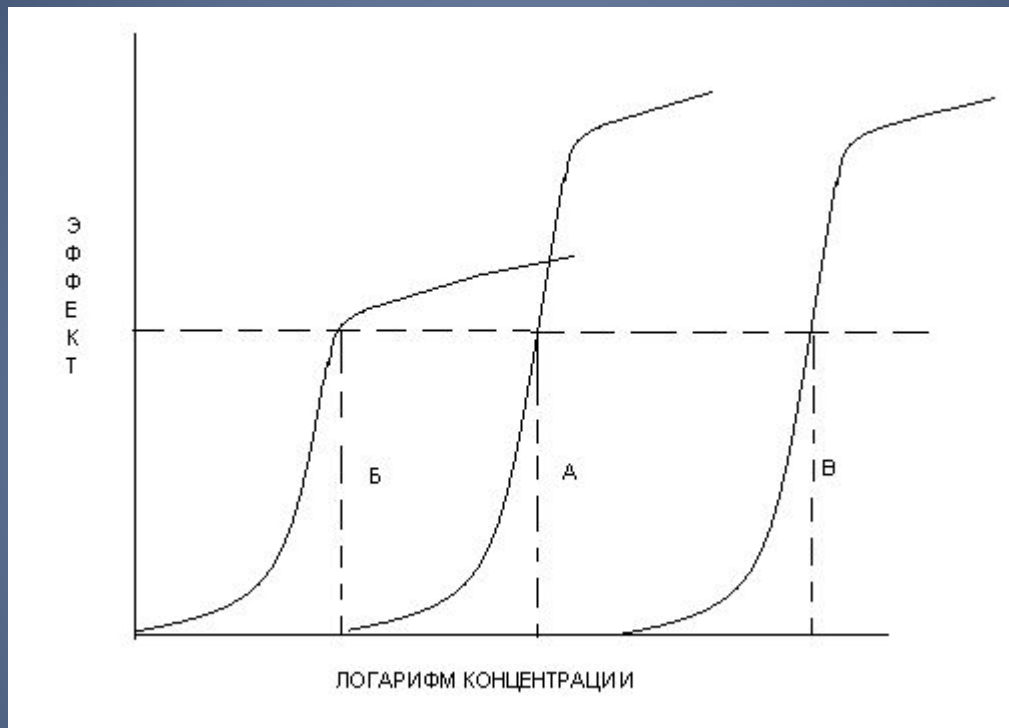
вызывают гибель 100% животных



Скоро уже конец



# Зависимость доза-эффект у пациента может иметь градуальный характер:



Активность Б больше, чем А и В.  
Эффективность А и В, больше, чем Б

# Средняя эффективная доза

Доза ЛВ, обеспечивающая развитие желаемого эффекта у 50% реципиентов.

Средняя эффективная доза находится путем интерполяции кривой доза-эффект.

ЭД 50 – статистический показатель, подвержен биологической вариабельности, характеризуется средним значением

Конкретное значение ЭД 50 для отдельных субъектов в силу биологической вариабельности человеческой популяции могут существенно отличаться от средних в сторону больших или меньших значений. Необходимо учитывать различия средних доз у разных людей.



# Режим дозирования ЛС

От него зависит эффективность лечения. Возможен пропуск доз или несоблюдение интервалов между приемами. Чаще возникают, если надо применять многократно. Лучше формы, которые назначают 1-2 раза в сутки, но возможно, что не сохраняется стабильность концентрации в плазме и это приводит к ее колебанию.

Режим дозирования зависит от факторов: фармакокинетики, **широты терапевтического эффекта** (диапазон доз лекарственного средства от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы), состояния больного.

# Режим дозирования ЛС

Наиболее часто используют интервалы дозирования с  $T_{1/2}$  от 3 до 24 ч. Начинать их применение можно с поддерживающей дозы, но если нужно ускорить начало эффекта (СГ или АБ) можно начинать с нагрузочной дозы (т.е. равной двойной поддерживающей дозе)

Режим дозирования ЛВ определяется чаще шириной его терапевтического действия : для ЛВ с малой шириной терапевтического действия при коротком  $T_{1/2}$  – лучше постоянная инфузия с целью избежания превышения терапевтических концентраций (пример, гепарин)

# Режим дозирования ЛС с $T_{1/2}$ от 30 мин до 24 ч

ЛВ с большей шириной терапевтического действия требуют применения каждый  $1-3T_{1/2}$ ; с малой шириной назначают  $1T_{1/2}$  или чаще.

Лидокаин  $T_{1/2}$  – 90 мин, небольшая ширина терапевтического действия (концентрация для противоаритмического действия в 3 раза меньше токсической); назначают в виде инъекции

# Режим дозирования ЛС с периодом $T_{1/2} > 24$

Ч

Назначают обычно 1 раз в сутки, начальная доза равна поддерживающей, но  $C_{ss}$  достигается через несколько дней; для быстрого эффекта используют нагрузочную дозу.

# Биоэквивалентность

Лекарство терапевтически эквивалентно другому лекарству, если оно содержит ту же активную субстанцию, будучи введено тем же больным, показывает такую же эффективность и токсичность, что и для первого препарата, для которого эти параметры установлены.

Возможная неэквивалентность может быть связана с различной биодоступностью, так как другие производители изменяют технологию приготовления (условия прессования таблеток, влажность и т.д.)

Многие производители не покупают лицензию, а следовательно не гарантируют их качество.



# Виды фармакотерапии

## Этиотропная терапия

устранение причины заболевания

Пример: антимикробные препараты, антидоты

## Патогенетическая терапия

действие на течение патологического процесса

Пример: противовоспалительные средства, антигипертензивные

## Симптоматическая терапия

устранение отдельных симптомов заболевания

Пример: снижение температуры, кашля, рвоты, боли

## Заместительная терапия

восполнение недостатка естественного метаболита

Пример: витаминов, ферментов, гормонов, солей, иода, железа

## Профилактическая терапия

использование антисептиков, дезинфицирующих, противовирусных средств.





**Спасибо за внимание!**