

УДК 615.451:615.076

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.19>

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ КРОПОВОЇ ВОДИ

**Шмалько Олександр Олександрович,**

кандидат фармацевтичних наук,  
доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії  
Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили  
ORCID: 0000-0002-5777-0896

**Філімонова Наталія Ігорівна,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
Національного фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0001-7447-6579

**Ткачук Оксана Миколаївна,**

доктор філософії,  
завідувачка кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-1907-3408

**Кутасевич Яніна Францівна,**

доктор медичних наук, професор,  
директор ДУ «Інститут дерматології та венерології  
Національної академії медичних наук України»  
ORCID: 0000-0001-8706-1487

**Вишневська Лілія Іванівна,**

доктор фармацевтичних наук, професор,  
завідувачка кафедри аптечної технології ліків  
Національного фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0002-6887-3591

*Виготовлення препаратів в умовах аптеки дає можливість раціонально комбінувати діючі речовини і сприяє індивідуальному підходу до лікування пацієнта. Кропова вода, яка володіє вітрогінною, спазмолітичною, болю-тамувальною, протизапальною, антимікробною та м'якою сечогінною дією, що покращує процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту, має традиційно стабільний попит у споживачів.*

**Метою роботи** є дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти експериментальних зразків кропової води.

**Матеріали та методи.** Проведення випробування на мікробіологічну чистоту та придатності методики проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0 (2.6.12., 2.6.13). Мікробіологічні властивості експериментальних зразків кропової води вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень у концентрації 1 мг/мл. Як тест-штами використовували еталонні штами з американської типової колекції референс-культур: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* NCTC 5055, *C. albicans* ATCC 885-653, *S. typhimurium* 144, *B. subtilis* ATCC 6633, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *A. niger* ATCC 704.

**Результати дослідження.** Результати проведених досліджень свідчать, що експериментальний зразок кропової води виявив широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду кандиди. Рівень антимікробної активності відносно *S. aureus* становив 41,66 мкг/мл, *E. coli* – 52,08 мкг/мл, *C. albicans* – 67,7 мкг/мл. Референс-культури *K. pneumoniae* та *Ps. aeruginosa* не виявили чутливості до досліджуваного зразка.

На основі проведених досліджень розроблено методику випробування на мікробіологічну чистоту та доведено, що випробовуваний експериментальний зразок кропової води відповідає вимогам ДФУ за цим показником.

**Висновки.** У результаті проведених досліджень визначено антимікробну активність та мікробіологічну чистоту експериментальних зразків кропової води.

**Ключові слова:** кропова вода, антимікробна активність, мікробіологічна чистота, запальні захворювання кишківника, метеоризм.

**Oleksandr Shmalko, Nataliia Filimonova, Oksana Tkachuk, Yanina Kutasevych, Liliia Vyshnevsk.**  
**Study of antimicrobial activity and microbiological purity of dill water**

*The production of medicines in the conditions of a pharmacy makes it possible to rationally combine active substances and contributes to an individual approach to the treatment of the patient. Dill water, which has carminative, antispasmodic, pain-relieving, anti-inflammatory, antimicrobial and mild diuretic effects, which improves digestion processes, motor evacuation function and the functional state of the gastrointestinal tract, has a traditionally stable demand among consumers.*

*The aim of the work is to study the antimicrobial activity and microbiological purity of experimental samples of dill water.*

**Materials and methods.** *The study of testing for microbiological purity and suitability of the method was carried out in accordance with the requirements of SPhU 2.0 (2.6.12., 2.6.13). Microbiological properties of experimental samples of dill water were studied in vitro by the method of two-fold serial dilutions at a concentration of 1 mg/ml. Reference strains from the American Standard Collection of Reference Cultures were used as test strains: S. aureus ATCC 25923, E. coli ATCC 25922, Ps. aeruginosa ATCC 27853, K. pneumoniae NCTC 5055, C. albicans ATCC 885-653, S. typhimurium 144, B. subtilis ATCC 6633, Ps. aeruginosa ATCC 9027, A. niger ATCC 704.*

**Research results.** *The results of the conducted research show that the experimental sample of dill water revealed a wide spectrum of antibacterial activity against gram-positive, gram-negative bacteria and fungi of the Candida genus. The level of antimicrobial activity against S. aureus was 41.66 µg/ml, E. coli – 52.08 µg/ml, C. albicans – 67.7 µg/ml. Reference cultures of K. pneumoniae and Ps. aeruginosa showed no sensitivity to the tested sample.*

*Based on the conducted research, a microbiological purity test method was developed, and it was proved that the tested experimental sample of dill water meets the requirements of the SPhU for this indicator.*

**Conclusions.** *As a result of the conducted research, the antimicrobial activity and microbiological purity of the experimental samples of dill water were determined.*

**Key words:** dill water, antimicrobial activity, microbiological purity, inflammatory bowel diseases, flatulence.

**Вступ.** Виготовлення препаратів в умовах аптеки дає можливість раціонально комбінувати діючі речовини і сприяє індивідуальному підходу до лікування пацієнта [1–3]. Екстемпоральні (магістральні) прописи (лікарські препарати, призначені для індивідуального застосування і виготовлення в аптеці за рецептом лікаря), зокрема і з лікарської рослинної сировини (ЛРС), можуть застосовуватися для терапії багатьох захворювань: нервової системи, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінки та підшлункової залози, в алергології, отоларингології, ендокринології, урології, гінекології, стоматології, дерматології, а також у гомеопатії. Серед рослинних лікарських форм (ЛФ) широко використовуються рецептури різноманітних настоїв, відварів, соків, екстрактів, сиропів із ЛРС [4; 5]. Багатоспрямованість дії лікарських рослинних препаратів розширює показання для їх використання, зокрема й у педіатричній та геріатричній практиці. Вони забезпечують широкий спектр фармакологічної дії, не поступаючись в ефективності синтетичним, не викликаючи при цьому небажаних побічних проявів. Попри велику кількість екстемпоральних прописів із ЛРС, які є дієвими і широко застосовуваними в аптечній практиці, у ДФУ окремі монографії на екстемпоральну рецептуру відсутні.

Щоб підвищити якість препаратів, виготовлених в аптечних умовах і звести до мінімуму ризику для безпеки пацієнтів, необхідно створити стандартизовані монографії з екстемпоральної рецептури, як це вже відбулося в багатьох країнах (наприклад, у Великій Британії, Австралії, Бельгії, Франції, Німеччині, США тощо).

Відома кропова вода, яка володіє вітрогінною, спазмолітичною, болетамувальною, протизапальною, антимікробною та м'якою сечогінною дією, що покращує процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан ШКТ, у ГФ VIII вид. описується востаннє, вже до IX, X, XI та ДФ України її не внесено, хоча вона має традиційно стабільний попит у споживачів, зокрема і в умовах воєнного стану [1; 3].

Ураховуючи вплив мікрофлори на здорове функціонування ШКТ, зокрема в умовах швидкого формування антибіотикорезистентності, ми вирішили провести дослідження рівня та спектру антимікробної активності експериментальних зразків кропової води [6; 7].

**Метою роботи** є дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти експериментальних зразків кропової води.

**Матеріали та методи.** У роботі використовували біологічні методи досліджень. Мікробіологічні властивості експериментальних зразків кро-

пової води вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень у концентрації 1 мг/мл. Як розчинник використовували фізіологічний розчин, 40% та 70% етанол. Як тест-штами використовували еталонні штами з американської типової колекції референс-культур: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* NCTC 5055, *C. albicans* ATCC 885–653. Бактеріальні культури тест-штамів культивували на м'ясо-пептонному агарі за температури 37 °С протягом 24 годин, культури грибів – на агарі Сабуро – 25 °С протягом 48 годин. Під час їх вирощування та проведення досліджень використовували відповідні живильні середовища, зазначені в національній частині ДФУ: середовище № 1 – під час вивчення антибактеріальної активності і середовище № 2 – під час вивчення протигрибкової активності зразків. Готували зразки мікробних культур, для чого змивали мікробну масу з поверхні поживного середовища стерильною суспендувальною рідиною, що містить 9 г/л натрію хлориду *P* і 1 г/л пептону. Мікробне навантаження становило 10<sup>5</sup> колонієутворювальних одиниць мікроорганізмів в 1 мл (КУО/мл) [8–10].

Чистоту кожної культури мікроорганізму було підтверджено за типовими морфологічними, тінкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Досліди проводили шляхом дворазових розведень тест-зразків у 2 мл м'ясопептонного бульйону (МПБ середовище № 1) (загалом 10 пробірок). Для кожного розведення використовували окрему піпетку. Після цього в кожну пробірку вносили по 0,2 мл мікробної суспензії кожного тест-штаму з відповідною кількістю мікробних клітин. Додатково готували контроль: 2 пробірки з 2 мл використаного середовища в кожній – контроль середовища; 2 пробірки з 2 мл використаного середовища, у яке теж вносили 0,2 мл мікробної суспензії кожного тест-штаму, – контроль росту тест-мікроорганізмів.

Посіви поміщали в термостат на 18–24 год. Результати визначали візуально за наявністю або відсутністю каламутності середовища в пробірках. Концентрація препарату в останній про-

бірці з прозорим середовищем (відсутність видимого неозброєним оком росту тест-штаму) відповідала МКК препарату. У контролі росту тест-мікроорганізму має спостерігатися ріст мікроорганізмів; контроль середовища має бути стерильним. Отримані дані аналізували методами варіаційної статистики. Прийнято рівень значущості  $p \leq 0,05$ .

Дослідження проведення випробування на мікробіологічну чистоту та придатності методики проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0 (2.6.12., 2.6.13).

Як поживні середовища були використанні МПА з 1% глюкозою (середовище № 1) – для росту бактерій; агар Сабуро (середовище № 2 з антибіотиками бензилпеніциліном або тетрацикліном із розрахунку 100 мг на 1000 мл середовища) – для росту грибів; середовище № 3 – середовище збагачення для ентеробактерій; агар Ендо (середовище № 4) та вісмутсульфідний агар (середовище № 5) – для диференціювання представників родини ентеробактерій; середовище з феноловим червоним (середовище № 6) – для визначення ферментації глюкози; середовище № 7 – для визначення відновлення нітратів у нітрити; середовище № 8 – для *P. aeruginosa* та *S. aureus*; середовище № 9 – для виявлення пігменту *P. aeruginosa*; сольове середовище з манітом (середовище № 10) – для ідентифікування *S. aureus*.

Для дослідження були використані такі тест-мікроорганізми: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* 144, *B. subtilis* ATCC 6633, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885–653, *A. niger* ATCC 704. рН суспензії препарату в розведенні 1:10 у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном становить 7,0.

**Результати дослідження.** Порівняльне вивчення антимікробної здатності тест-зразка кропової води відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах *in vitro* наведено в табл. 1.

Результати проведених досліджень (табл. 1) свідчать, що тест-зразок кропової води виявив широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бак-

Таблиця 1

**Результати дослідження антимікробних властивостей експериментального зразка кропової води ( $m \pm m$ ),  $n=6$**

| Референс-штами (мінімальна пригнічувальна концентрація, мкг/мл) |                           |                                 |                                  |                                |
|---|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| <i>S. aureus</i> ATCC 25923                                     | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>K. pneumo-niae</i> NCTC 5055 | <i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>C. albicans</i> NCTC 885-65 |
| 41,66±13,88   | 52,0 8± 13,88             | Ріст                            | Ріст                             | 67,7 ± 19,09                   |

терій та грибів роду кандиди, однак із різним рівнем антимікробної здатності. Рівень антимікробної активності відносно *S. aureus* становив 41,66 мкг/мл, *E. coli* – 52,08 мкг/мл, *C. albicans* – 67,7 мкг/мл, а референс-культури *K. pneumoniae* та *Ps. aeruginosa* не виявили чутливості.

Ураховуючи встановлену активність стосовно мікроорганізмів, що заселяють біотоп кишечника та можуть стати ендогенними чинниками інфекційної патології, слід визнати доцільність використання кропової води як із профілактичною метою, так і у складі комплексної терапії. Доцільність застосування кропової води може бути зумовлена антимікробним впливом на чинники інфекційної патології.

Під час вивчення мікробіологічної чистоти експериментальних зразків кропової води по 10,0 г зразку вносили окремо в мірні контейнери, доводили об'єм до 100 мл, суспендували і визначали рН середовища. Зміни рН у досліді не відбувається.

Для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (бактерій), яка містила близько 100 КУО/мл: добову культуру кожного тест-мікроорганізму (бактерій) змивали буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, стандартизували до 10 Од (1 млн мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100 КУО/мл типовою нейтралізуючою рідиною.

По 10 мл проби зразку в розведенні 1:10 вносили у три стерильні мірні контейнери, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів у типовій нейтралізуючій рідині: у 1-й контейнер – *B. subtilis* ATCC 6633, у 2-й – *S. aureus* ATCC 25923, у 3-й – *E. coli* ATCC 25922.

Уміст кожного контейнеру суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 1. Одночасно проводили посів цим самим методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 1 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ.

Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді і контролі (табл. 2).

За результатами досліджень, наведеними в табл. 2, експериментальний зразок кропової води в умовах випробування на мікробіологічну чистоту на живильному середовищі № 1 у розведенні 1:100 у присутності типової нейтралізуючої рідини не виявляє протимікробної дії на *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633.

*Розроблення методики для визначення загального числа життєздатних грибів.* Готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (грибів), яка містила близько 100 КУО/мл: добову культуру кожного тест-мікроорганізму (грибів) змивали буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, стандартизували до 10 Од (1 млн мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100 КУО/мл типовою нейтралізуючою рідиною.

По 10 мл проби зразку в розведенні 1:10 вносили у три стерильні мірні контейнери, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів у типовій нейтралізуючій рідині: у 1-й контейнер – *C. albicans* ATCC 885-653, у 2-й – *A.niger* ATCC 704.

Уміст кожного контейнеру суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 2. Одночасно проводили посів цим самим методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 2 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ. Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді і контролі (табл. 3).

Результати дослідження, наведені в табл. 3, показали, що представлений зразок мазі в умовах випробування на мікробіологічну чистоту на живильному середовищі № 2 в розведенні 1:100 не виявляє пригнічуючої дії на життєздатність грибів.

*Розроблення методики для визначення окремих видів мікроорганізмів.* Готували окремо

Таблиця 2

**Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій на середовищі № 1), КУО/мл**

| Препарат     | <i>S. aureus</i><br>ATCC 25923 |          | <i>E. coli</i><br>ATCC 25922 |          | <i>B. subtilis</i><br>ATCC 6633 |          |
|--------------|--------------------------------|----------|------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
|              | дослід                         | контроль | дослід                       | контроль | дослід                          | контроль |
| Вода кропова | 92                             | 100      | 90                           | 100      | 20                              | 23       |

Таблиця 3

**Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа життєздатних грибів на середовищі № 2), КУО/мл**

| Препарат     | <i>C. albicans</i> ATCC 885-653 |          | <i>A. niger</i> ATCC 704 |          |
|--------------|---------------------------------|----------|--------------------------|----------|
|              | Дослід                          | контроль | дослід                   | Контроль |
| Вода кропова | 85                              | 88       | 30                       | 32       |

робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (*E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* 144, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 25853), яка містила близько 1000 КУО/мл. Змішували рівні об'єми кожної суспензії з метою отримання суміші з мікробним навантаженням близько 100 КУО/мл кожного тест-мікроорганізму.

У чотири стерильні мірні контейнери вносили: у 1-й і 3-й по 1,0 г проби препарату в розведенні 1:100 типовою нейтралізуючою рідиною (дослід), у 2-й і 4-й – по 1 мл типової нейтралізуючої рідини (контроль). У 1-й і 2-й контейнери додавали стерильне живильне середовище № 3, у 3-й і 4-й контейнери – стерильне середовище № 8 до об'єму 100 мл. У кожний контейнер додавали по 0,4 суміші робочої суспензії тест-мікроорганізмів. Уміст кожного контейнеру перемішували та інкубували за температури від 35 до 37°C від 18 до 24 год. Після закінчення терміну інкубації виявляли кожен тест-мікроорганізм у відповідному живильному середовищі (у живильному середовищі № 3 – *E. coli* і *S. typhimurium*, у живильному середовищі № 8 – *S. aureus* і *P. aeruginosa*) з використанням методів, що описані у ДФУ (табл. 4).

За результатами досліджень, наведеними в табл. 4, різниці в інтенсивності росту кожного тест-мікроорганізму в досліді і контролі не спостерігалось. Експериментальні зразки кропової води у розведенні 1:100 в умовах випробування

на мікробіологічну чистоту на живильних середовищах №№ 3 та 8 не виявляють пригнічувальної дії на життєздатність *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus* і *P. aeruginosa*.

На основі проведених досліджень розроблено методику випробування на мікробіологічну чистоту, яка наведена в проєкті методів контролю якості.

Відсутність пригнічувальної дії на тест-штами аеробних бактерій у розведенні препарату 1:10 і тест-штами грибів у розведенні препарату 1:10 у типовій нейтралізуючій рідині свідчить про придатність розробленої пробопідготовки.

Результати мікробіологічної чистоти експериментального зразка кропової води, яка була визначена за розробленою методикою, наведено в табл. 5.

Таким чином, випробовуваний експериментальний зразок кропової води відповідає вимогам ДФУ.

**Висновки**

1. Результати проведених досліджень свідчать, що експериментальний зразок кропової води виявив широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду кандида. Референс-культури *K. pneumoniae* та *Ps. aeruginosa* не виявили чутливості до досліджуваного зразка.

2. На основі проведених досліджень розроблено методику випробування на мікробіологічну чистоту та доведено, що випробовуваний експериментальний зразок кропової води відповідає вимогам ДФУ за цим показником.

Таблиця 4

**Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту (випробування на окремі види мікроорганізмів)**

| Препарат     | Середовище | <i>E. coli</i>   |          | <i>S. typhimurium</i> |          |
|--------------|------------|------------------|----------|-----------------------|----------|
|              |            | дослід           | контроль | дослід                | Контроль |
| Вода кропова | № 3        | +                | +        | +                     | +        |
| Вода кропова | № 8        | <i>S. aureus</i> |          | <i>P. aeruginosa</i>  |          |
|              |            | +                | +        | +                     | +        |

Примітка: «+» – наявність росту тест-мікроорганізмів.

Таблиця 5

**Результати визначення мікробіологічної чистоти експериментального зразка кропової води**

| Препарат     | Число КУО/г |        | Наявність в 1,0 г           |                           |                       |
|--------------|-------------|--------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
|              | бактерій    | грибів | <i>Staphylo-coccus spp.</i> | <i>Enterobacteriaceae</i> | <i>Ps. aeruginosa</i> |
| Вода кропова | < 10        | < 10   | Відсутні                    | Відсутні                  | Відсутні              |

## ЛІТЕРАТУРА

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *Pharmacology Online*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
2. Черних В.П., Половко Н.П. Реалії та перспективи екстемпорального виробництва ліків в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*. 2017. Вип. 2. С. 3–7.
3. Штучна Н.І., Вишнеvsька Л.І. Досвід роботи екстемпоральної аптеки та забезпечення населення ліками в умовах воєнного стану. *Вісник фармації*. 2022. № 2(104). С. 54–60. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.97>
4. Справочник екстемпоральной рецептуры / под ред. А.И. Тихонова. Киев : Морион, 1999. 496 с.
5. Баула О.П., Деркач Т.М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–78.
6. Степанов Ю.М., Скирда Ю.М., Петишко О.П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 2. С. 97–105.
7. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders / N. De Bortoli et al. *Ann Gastroenterol*. 2018. Vol. 31. № 6. P. 639–648.
8. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : PIPEГ, 2018. Т. 3. 415 с.
9. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації МОЗ України / Ю.Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.
10. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F., Giske C.G. et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology Infection*. 2013. V. 19(2). P. 141–160.

## REFERENCES

1. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. (2021). Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *Pharmacology Online*, 3, 1256–1264.
2. Chernykh V.P., Polovko N.P. (2017). Realiyi ta perspektyvy ekstemporal'noho vyrobnytstva likiv v Ukrayini. Suchasni dosyahnennya farmatsevychnoyi tekhnolohiyi i biotekhnolohiyi: Zb. nauk. prats', vyp. 2. X.: NFaU. 3–7. [In Ukrainian].
3. Shtuchna N.I., Vyshnev'ska L.I. (2022). Dosvid roboty ekstemporal'noyi apteky ta zabezpechennya naseleennya likamy v umovakh voyennoho stanu. *Visnyk farmatsiyi*, 2(104), 54–60. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.97>. [In Ukrainian].
4. Spravochnyk ekstemporal'noy retseptury / pod red. A.Y. Tykhonova. K. : Moryon. 1999. 496 s. [In Ukrainian].
5. Baula O.P., Derkach T.M. (2017). Quality control of herbal medicines: current state and prospects. *Pharmaceutical review*, 2, 79–78. [In Ukrainian].
6. Stepanov Yu.M., Skirda I.Yu., Petishko O.P. (2017). Chronic inflammatory bowel disease: features of epidemiology in Ukraine. *Gastroenterology*, 2 (51), 97–105. [In Ukrainian].
7. N. De Bortoli et al. (2018). Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*, 31(6), 639–648. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
8. Derzhavna farmakopeya Ukrayiny / Derzh. p-vo «Naukovo-ekspertnyy farmako-peynny tseentr». 2-e vyd., tom 3. KH. : RIREH. 2018. 415 s. [In Ukrainian].
9. Vyvchennya spetsyfychnoyi aktyvnosti protymikrobnnykh likars'kykh zasobiv: Metod. rekom. MOZ Ukrayiny / Yu.L. Volyans'kyu, I.S. Hrytsenko, V.P. Shyrobokov [ta in.]. K. 2004. 38 s. [In Ukrainian].
10. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F., Giske C.G. et al. (2013). EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology Infection*, 19(2). 141–160.