

УДК 615.06:615.24

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.11>**ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ «ДЕСЕНФІТ» ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ АНТИБІОТИКО-АСОЦІЙОВАНИХ УСКЛАДНЕНЬ****Дембіцька Еліна Сергіївна,**

лікар терапевт, аспірант

Національного фармацевтичного університету

ORCID: 0000-0002-2520-5446

Цубанова Наталя Анатоліївна,

доктор фармацевтичних наук, професор,

професор кафедри фармації

Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського

ORCID: 0000-0002-9122-8291

Scopus AuthorID: 57195196398

Кононенко Надія Миколаївна,

доктор медичних наук, професор,

завідувачка кафедри нормальної та патологічної фізіології

Національного фармацевтичного університету

ORCID: 0009-0007-9166-2964

У статті наведено результати експериментального доклінічного дослідження лікарських засобів за умов експериментальних антибіотико-асоційованих ускладнень у щурів. Вивчали ефективність комбінованого рослинного засобу Десенфіт, що містить стандартизовані екстракти лікарських рослин: трави череди (*Bidens tripartita*., *Bidens cernua*, *Bidens frondosa*), квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), листя глоду та квітки (*Crataegus sanguinea*, *Crataegus laevigata*) у дозі 30 мг/кг. Препаратами порівняння було обрано відомий пробіотичний засіб Лотарді, що містить *Saccharomyces boulardii* та рослинний антиалергічний препарат Тесалін. Експериментальне антибіотико-асоційовані ускладнення моделювали введенням антибіотика широкого спектру дії Лінкоміцину. Встановлено, що Десенфіт нормалізував інтегральний показник маси тіла, відновлював функціональну активність центральної нервової системи, попереджував розвиток діареї та ефективно впливав на роботу імунної системи (за показником циркулюючі імунні комплекси).

За фармакологічною дією Десенфіт не поступався засобу Лотарді та вірогідно за всіма показниками перевищував ефективність Тесаліну.

Ключові слова: Десенфіт, рослинні екстракти, череда, календула, глід, антибіотико-асоційовані ускладнення, Лотарді, Тесалін.

Dembytska Elina, Tsubanova Natalya, Kononenko Nadia. The effect of the combined herbal remedy «Desenfit» under the conditions of experimental antibiotic-associated complications

The article presents the results of an experimental preclinical study of drugs under the conditions of experimental antibiotic-associated complications in rats. The effectiveness of the combined herbal remedy Desenfit containing standardized extracts of medicinal plants was studied: the grass of the herd (*Bidens tripartita*., *Bidens cernua*, *Bidens frondosa*), calendula flowers (*Calendula officinalis*), hawthorn leaves and flowers (*Crataegus sanguinea*, *Crataegus laevigata*) in a dose of 30 mg/kg. The well-known Lotardi probiotic containing *Saccharomyces boulardii* and the herbal anti-allergic drug Tesalin were selected as comparison drugs. Experimental antibiotic-associated complications were modeled by the introduction of the broad-spectrum antibiotic Lincomycin. It was established that Desenfit normalized the integral index of body weight, restored the functional activity of the central nervous system, prevented the development of diarrhea and effectively influenced the work of the immune system (as measured by circulating immune complexes).

In terms of pharmacological action, Desenfit was not inferior to Lotardi and probably exceeded the effectiveness of Tesalin by all indicators.

Key words: Desenfit, plant extracts, herd, calendula, hawthorn, antibiotic-associated complications, Lotardi, Tesalin.

Вступ. За даними медичної статистики, у розвинених країнах світу на сьогодні 20–40% населення страждає алергічними захворюваннями, що становить потужну медичну, соціальну та еконо-

мічну проблему [1–4]. Неухильне зростання алергічних реакцій різного ступеня важкості пов'язане з багатьма факторами: зростання вживання лікарських препаратів взагалі, антибактеріальних засо-

бів тощо; екологічне неблагополуччя; зростання шкідливих звичок; соціальні стреси (пандемія, війна); сімейні стреси; несприятливі умови життя, погрішності в харчуванні та ін.

Найбільш проблемним питанням є розвиток алергічних реакцій, диспептичних явищ на застосування антибіотиків, що є дуже поширеним явищем і негативно впливає на результати лікування пацієнтів. Зменшення поширеності та тягаря антибіотико-асоційованих ускладнень вимагає залучення ключових зацікавлених сторін, таких як алергологи, імунологи, фармацевти та лікарі-інфекціоністи [5].

Найчастіше, як основне ускладнення, на введення антибіотиків широкого спектру дії вважають алергічні реакції, але згідно з даними медичної статистики США, менше 2% пацієнтів з анамнезом «алергії» на пеніцилін мали позитивний результат тесту на алергію на пеніцилін [6].

Постановка неточного, непідтвердженого діагнозу «алергія» на антибіотики, в першу чергу на пеніцилін може негативно вплинути на кількість і якість медичної допомоги, що використовується. Більшість госпіталізованих пацієнтів лікуються антибіотиками [7].

Лікарі зазвичай замінюють антибіотики пеніцилінового ряду першого ряду в пацієнтів з активною непідтвердженою «алергією» на пеніцилін в анамнезі на більш потужні фторхінолони, кліндаміцин, ванкоміцин, ліндаміцин і цефалоспорини третього покоління. Фторхінолони, кліндаміцин, ліндаміцин і цефалоспорини третього покоління в свою чергу асоційовані із підвищеною частотою *Clostridium difficile*, тобто розвитком диспептичних явищ та антибіотико-асоційованої діареї [8; 9].

У сучасних багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що ефективним шляхом попередження розвитку антибіотико-асоційованої діареї є застосування пробіотиків, у тому числі *Saccharomyces Boulardii* (*Saccharomyces boulardii*) [10, 11].

Так, за даними Szajewska H, Kołodziej M. [12] результати 21 рандомізованого контрольованого дослідження (4780 учасників), підтверджують, що застосування *S. boulardii* порівняно з плацебо або без лікування знизило ризик діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків у 3 рази. Також є дуже переконливі докази ефективності дріжджів *S. boulardii* у профілактиці антибіотико-асоційованої діареї, особливо у госпіталізованих дорослих. Одночасне введення *S. boulardii* з антибіотиками призвело до значного зниження розвитку антибі-

отико-асоційованих ускладнень більше ніж наполовину [13].

Лікування антибіотико-асоційованих ускладнень включає декілька препаратів, різних груп (антигістамінні, протигрибкові, пробіотики, препарати для покращення травлення, імуномодулятори), що може підвищувати ризики поліпрагмазії, через що розробка та створення нового вітчизняного лікарського засобу, що зможе впливати на різні патогенетичні ланки антибіотико-асоційованих ускладнень є актуальним питанням сучасної медицини та фармації.

Вченими НФаУ розроблено новий комбінований лікарський засіб, під умовною назвою «Десенфіт», що містить стандартизовані екстракти лікарських рослин: трави череди (*Bidens tripartita.*, *Bidens cernua*, *Bidens frondosa*), квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), листя глоду та квіти (*Crataegus sanguinea*, *Crataegus laevigata*).

Мета роботи – вивчити вплив засобу Десенфіт на показники тварин із експериментальними антибіотико-асоційованими ускладненнями.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження проведено з урахуванням вимог Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та за методичними рекомендаціями з доклінічного дослідження лікарських засобів [14].

У роботі використано 30 статевозрілих білих щурів самців масою 180-220 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію, в однакових умовах, на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних вимог. Експеримент проведено у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

Антибіотико-асоційовані ускладнення у щурів відтворювали за допомогою антибіотика широкого спектру дії Лінкоміцину гідрохлориду (виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна, капс. 250 мг), який вводили внутрішньошлунково у дозі 70 мг/кг впродовж 5 днів [15]. На 8 добу тварин виводили із експерименту.

Тварини були розподілені на групи наступним чином:

1 група – інтактний контроль, отримували еквівалентну кількість води (n=6);

2 група – контрольна патологія, отримували Лінкоміцину у дозі 70 мг/кг впродовж 5 днів (n=6);

3 група – отримували досліджуваний засіб «Десенфіт» у дозі 30 мг/кг впродовж 8 днів експерименту, перші 5 днів дослідження через 1 годину після введення Лінкоміцину у дозі 70 мг/кг (n=6);

4 група – отримували препарат порівняння Лотарді (пробіотик, виробництва Ананта Медікеар Лімітед, Індія. Капсула містить *Saccharomyces Boulardii* у дозі 500 мг, 10×10^9 КУО) у аналогічному режимі введення. Доза препарату порівняння Лотарді для щурів, у рахуванням коефіцієнта видової чутливості становила 30 мг/кг (n=6);

5 група – отримували препарат порівняння Тесалін (рослинний антиалергічний засіб, виробництва Макс Зеллер, Швейцарія, містить 17,8–40 мг нативного екстракту з листя кремени гібридної (*P. hybridus*) у аналогічному режимі введення. Доза препарату порівняння Тесалін для щурів, у рахуванням коефіцієнта видової чутливості становила 7,2 мг/кг (n=6).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 for Windows, за умов нормального розподілу статистичний аналіз проводили з використанням критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$.

Результати. Інтегральним показником розвитку антибіотико-асоційованих ускладнень є динаміка маси тіла тварин (табл. 1).

Тварини групи інтактного контролю продемонстрували фізіологічне збільшення маси тіла

у середньому на $16,5 \pm 3,73$ г за досліджуваний період. У тварин групи контрольної патології за умов 5-денного введення антибіотика широкого спектру дії Лінкоміцину встановлено значне зниження маси тіла із вихідними даними на 1 добу експерименту (\downarrow на $15,0 \pm 4,47$ г) і статистично значуща різниця із інтактним контролем, де тварини набирали масу, більше ніж на 30 г (тварини групи інтактного контролю набрали у середньому $16,5$ г тоді як тварини групи контрольної патології втратили в середньому 15 г маси тіла).

Таке зменшення маси тіла на тлі введення Лінкоміцину відбулося через втрату апетиту (тварини менше споживали корму, води) та діарею, яка була особливо виражена з 4 по 8 добу експерименту, що підтверджує розвиток антибіотико-асоційованої діареї. Також слід відзначити, що за зовнішнім виглядом тварини були кволими, неохайними, із зниженою загальною рухливістю.

Введення досліджуваного комбінованого рослинного засобу Десенфіт, за умом введення Лінкоміцину, дозволило значно нормалізувати інтегральний показник маси тіла. Вірогідна різниця із показником групи контрольної патології, дозволяє припустити, що антитоксична дія засобу Десенфіт скоріше за все реалізується за рахунок флавоноїдів, дубильних речовин, полісахаридів та глікозидів, що у великій кількості входять до складу рослинних екстрактів трави череди (*Bidens tripartita.*, *Bidens cernua*, *Bidens frondosa*), квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), листя глоду та квіти (*Crataegus sanguinea*, *Crataegus laevigata*).

Так, наприклад, квітки та трава *B. tripartita* за рахунок вмісту флавоноїдів лютеоліну та 7-глюкозиду виявляють властивості поглинання вільних радикалів, кількість яких через розвиток

Таблиця 1
Динаміка маси тіла щурів, за умов моделювання антибіотико-асоційованих ускладнень та вплив лікарських засобів

№ / Група	Маса тіла, г		Зміни маси тіла, г	P (за показником зміни)
	1 доба	8 доба		
1. Інтактний контроль (n=6)	197±10,8	214±11,7	↑ 16,5±3,73	-
2. Контрольна патологія (n=6)	200±14,1	183±12,5	↓ 15,0±4,47	$p_{1-2} < 0,01$
3. Десенфіт, 30 мг/кг (n=6)	200±10,9	210±9,97	↑ 10,5±3,93	$p_{2-3} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,01$
4. Лотарді, 30 мг/кг (n=6)	202±15,4	215±11,4	↑ 12,5±5,24	$p_{3-4} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,01$
5. Тесалін, 7,2 мг/кг (n=6)	208±6,83	197±7,21	↓ 11,3±2,16	$p_{1-5} < 0,01$

Примітки * – проаналізовано за показником зміни маси тіла; ↑ – приріст маси тіла; ↓ – зменшення маси тіла

оксидативного стресу значно зростає при антибіотико-асоційованих ускладненнях [16].

Слід відзначити, що Десенфіт незначно поступався пробіотичному засобу Лотарді і, вірогідно, перевищував ефективність препарату порівняння Тесаліну, зниження маси тіла при введенні останнього засобу практично не мало відмінні із показником групи контрольної патології.

Що стосується пробіотика Лотарді, антидіарейна дія якого верифікована як за нормалізацією маси тіла, так і за відсутністю діареї у тварин за весь термін дослідження. У тварин був апетит, зовнішньо вони виглядали охайними, рухливими.

З метою встановлення антибіотикотерапії на функціональну активність центральної нервової системи, на 8 день експерименту було проведено тест «відкрите поле» (табл. 2).

За результатами дослідження можна зробити висновок, що антибіотико-асоційовані ускладнення характеризуються зниженням локомоторно-пошукової активності, млявістю, загальним зниженням функціональної активності центральної нервової системи, що встановлено для тварин групи контрольної патології. Не менш важливим є показник збільшення вегетативних реакцій, збільшення частоти актів дефекацій та уринацій, що може свідчити про збільшення тривожності у тварин. Також слід відзначити, що дефекації у тварин групи контрольної патології були у вигляді діареї, що підтверджує розвиток антибіотико-асоційованої діареї.

Введення засобу Десенфіт, нормалізувало показники локомоторної, пошукової активності тварин та позитивно впливало на прояви вегета-

Таблиця 2

Показники функціональної активності ЦНС у щурів, за умов моделювання антибіотико-асоційованих ускладнень та вплив лікарських засобів

Група	Локомоторна активність	Пошукова активність	Вегетативні реакції
Інтактний контроль (n=6)	39,2±4,49	48,7±5,42	1,83±0,75
Контрольна патологія (n=6)	28,0±3,74*	34,3±2,58 *	6,50±1,05*
Десенфіт, 30 мг/кг (n=6)	34,2±2,85 **	42,9±2,37 **/**	3,50±0,83 **/**
Лотарді, 30 мг/кг (n=6)	35,3±2,94 **	43,7±1,75 **/**	2,33±1,03 **/**
Тесалін, 7,2 мг/кг (n=6)	29,5±2,43 *	35,4±2,66*	5,74±1,16 *

Примітки: локомоторна активність – кількість перетнутих квадратів; пошукова активність – кількість стійок, зазірань у норки; вегетативні реакції – уринації та болюси; * різниця вірогідна відносно групи інтактного контролю $p < 0,01$; ** різниця вірогідна відносно групи контрольної патології $p < 0,05$; різниця вірогідна відносно групи, що отримувала Тесалін $p < 0,05$

тивних реакцій, діарея була відсутня. Ймовірно, у механізмі реалізації зазначеного фармакологічного ефекту лежить антиоксидантна та антитоксична дія біологічно активних речовин рослинних екстрактів Десенфіту.

Найбільшу ефективність показав препарат порівняння Лотарді, при введенні якого досліджувані показники були у межах фізіологічної норми. Найменша кількість вегетативних реакцій, відсутність діареї, підтверджує доведену ефективність *Saccharomyces boulardii* за умов розвитку і/або профілактики антибіотико-асоційованої діареї.

Препарат порівняння Тесалін, вірогідно поступався засобам Десенфіт та Лотарді. Досліджувані показники не мали статистично значущих відмінностей із показниками групи контрольної патології.

Як відомо, алергічні реакції, включаючи антибіотико-асоційовані ускладнення, характеризу-

ються зсувом у роботі імунної системи, про що свідчить показник ЦІК (циркулюючі імунні комплекси) (табл. 3).

Утворення патологічної кількості комплексів антиген-антитіло, що підтверджується вмістом ЦІК у сироватці крові, у тварин групи контрольної патології свідчить про індукцію алергічної реакції на введення антибіотика широкого спектру дії Лінкоміцину.

Рослинний засіб Десенфіт чинить антиалергічну дію, що верифіковано за зниженням у 1,7 рази ЦІК у сироватці крові.

Препарат порівняння Лотарді показав виражений позитивний вплив на імунну систему, що за зниженням вмісту ЦІК до показників інтактного контролю можна також класифікувати як антиалергічну дію.

Що стосується референс препарату Тесаліну, він вірогідно поступався рослинному засобу Десенфіт та пробіотичному засобу Лотарді.

Зміни показника ЦК (циркулюючі імунні комплекси) у щурів, за умов моделювання антибіотико-асоційованих ускладнень та вплив лікарських засобів

№ / Група	Рівень ЦК, ум.од	P
1. Інтактний контроль (n=6)	0,017±0,003	
2. Контрольна патологія (n=6)	0,033±0,002	p ₁₋₂ <0,01
3. Десенфіт, 30 мг/кг (n=6)	0,019±0,001	p ₂₋₃ <0,01 p ₃₋₅ <0,01
4. Лотарді, 30 мг/кг (n=6)	0,022±0,001	p ₂₋₄ <0,01 p ₄₋₅ <0,01
5. Тесалін, 7,2 мг/кг (n=6)	0,028±0,001	p ₁₋₅ <0,01

Висновки. Введення антибіотика широкого спектру дії Лінкоміцину, викликає значні антибіотико-асоційовані ускладнення, що характеризуються розвитком антибіотико-асоційованої діареї, зниженням функціональної активності ЦНС та розвитком алергічної реакції.

Введення у лікувальному режимі комбінованого рослинного засобу Десенфіт, що містить рослинні екстракти трави череди (*Bidens tripartita.*, *Bidens cernua*, *Bidens frondosa*), квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), листя глоду та

квіти (*Crataegus sanguinea*, *Crataegus laevigata*), у дозі 30 мг/кг попереджувало розвиток антибіотико-асоційованих ускладнень на рівні пробіотичного засобу Лотарді.

Препарат порівняння Тесалін, що рекомендовано як антиалергічний засіб рослинного походження, за всіма досліджуваними показниками поступається новому засобу Десенфіт.

Засіб Десенфіт є перспективним об'єктом для поглиблених досліджень з метою подальшого впровадження у клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

- Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu QL, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res*. 2018 № 191. P. 1–14.
- Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann Nutr Metab*. 2017; №70 Suppl 2. P. 26–36.
- Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M. The allergic emergency--management of severe allergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 № 12(5). P. 379-87.
- Zeng FJ, Chen C, Liu MH. Allergic reactions to antivenom in a patient bitten twice by the same snake within a month: A rare case report and literature review. *Chin J Traumatol*. 2017 Oct;20(5):299–302.
- Trubiano JA, Stone CA. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 № 5(6). P. 1532–1542
- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2017. № 71(5). P. 684–700.
- Hulscher M, Grol R. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010. № 10: P. 167–175.
- Hensgens M.P. Goorhuis A. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012. № 67. P. 742–748.
- Macy E, Ngor E. Recommendations for the management of beta-lactam intolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014. № 47(1). P. 46–55.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 № 4(4): P. CD004827.
- Lukasik J, Dierikx T, Besseling-van der Vaart I, de Meij T, Szajewska H; Multispecies Probiotic in AAD Study Group. Multispecies Probiotic for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022 № 176(9). P. 860–866.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 № 42(7). P. 793–801.
- Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* bei Antibiotika-assoziierter Diarrhöe [Saccharomyces boulardii in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea]. *MMW Fortschr Med*. 2014 № 156 Suppl 1. P. 18–22.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2002. 527 с.
- Ступак О.П., Левицький А.П., Нідзельський М.Я. Лікувально-профілактична дія Інуліну на стан ясен щурів з експериментальним дисбіозом. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2017. № 1-4. С. 70–73.
- Antioxidant activity of extracts and flavonoids from *Bidens tripartite* / M. Wolniak et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2007. Vol. 64, № 5. P. 441–447.

REFERENCES

1. Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu QL, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res*. 2018 № 191. P. 1-14.
2. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann Nutr Metab*. 2017; №70 Suppl 2. P. 26-36.
3. Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M. The allergic emergency--management of severe allergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 № 12(5). P. 379-87.
4. Zeng FJ, Chen C, Liu MH. Allergic reactions to antivenom in a patient bitten twice by the same snake within a month: A rare case report and literature review. *Chin J Traumatol*. 2017 Oct;20(5):299-302.
5. Trubiano JA, Stone CA The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 № 5(6). P.1532-1542
6. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2017. № 71 (5). P. 684 -700.
7. Hulscher M, Grol R. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; №10: P.167-175.
8. Hensgens M.P. Goorhuis A. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012. №67: P. 742-748.
9. Macy E, Ngor E. Recommendations for the management of beta-lactam intolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 № 47(1): P.46-55.
10. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 №4(4): P. CD004827.
11. Lukasik J, Dierix T, Besseling-van der Vaart I, de Meij T, Szajewska H; Multispecies Probiotic in AAD Study Group. Multispecies Probiotic for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022 №176(9): P. 860-866.
12. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 № 42(7): P. 793-801.
13. Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhöe [Saccharomyces boulardii in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea]. *MMW Fortschr Med*. 2014 № 156 Suppl 1: P. 18-22.
14. Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv (metodychni rekomendatsiyi). Za red. O.V. Stefanova. Kyiv: Avitse-na. 2002. 527 s.
15. Stupak O. P., Levyts'kyy A. P., Nidzel's'kyy M. YA., Dudchenko M. O. Likuval'no-profilaktychna diya Inulinu na stan yasen shchuriv z eksperymental'nym dysbiozom. dermatovenerolohiya. Kosmetolohiya. Seksopatolohiya. 2017. №1-4. S.70-73.
16. Antioxidant activity of extracts and flavonoids from *Bidens tripartite* / M. Wolniak et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2007. Vol. 64, № 5. P. 441-447.