

УДК 616-053.4-022.7

Т.О. Крючко, Т.В. Кушнерева, В.П. Остапенко, І.О. Коленко

Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):65–69

Мета: порівняльне дослідження ефективності включення протівірусного препарату «Еребра» у терапію гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей.

Пацієнти і методи. Під спостереженням перебувало 74 дитини віком від 3 до 12 років, що проходили амбулаторне лікування з приводу ГРВІ. Основну групу склали 50 дітей, які додатково до стандартної терапії отримували препарат «Еребра». Групу порівняння склали 24 дитини, які отримували лише загальноприйнятну терапію. Оцінювалися тривалість та виразність основних симптомів захворювання, стан місцевого імунітету, частота ускладнень та захворюваність протягом тижня після лікування.

Результати. На фоні лікування Ереброю встановлено достовірне зменшення виразності клінічних симптомів респіраторної інфекції, відновлення показників мукозального імунітету, зниження ризику формування вторинних бактеріальних ускладнень ротоглотки та частоти рекурентних ГРВІ в динаміці.

Висновки. Препарат «Еребра» є ефективним та безпечним засобом лікування ГРВІ у дітей.

Ключові слова: гостра респіраторна вірусна інфекція, діти, імунологічні показники, Еребра.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є однією з найбільш поширених причин візитів до педіатра та госпіталізації. За даними Державної санітарно-епідеміологічної служби, в 2013 році питома вага вірусних інфекцій у структурі інфекційної захворюваності дітей в Україні становила 99,95% випадків інфекційних захворювань серед дітей. В Україні смертність від класичних інфекцій, зокрема від спричинених пневмококом, становить 300–350 дітей щорічно, серед них 100–120 дітей віком до року (С.О. Крамарев, 2013).

Рецидивні респіраторні інфекції вимагають підвищеної уваги лікаря до дитини: в дитячому віці частота респіраторних інфекцій у 1,5–3 рази вища, ніж у дорослих. Особливої уваги потребують діти молодшого віку, у яких ГРВІ становлять 65% від усіх захворювань, адже відомо, що частіше хворіють саме діти, які відвідують організовані дитячі колективи і, зазвичай, в осінньо-зимовий період [3,5].

Переважає більшість дітей з гострими респіраторними захворюваннями не мають серйозної імунологічної патології, і більшість авторів розглядають причину рецидивів через фізіологічне становлення незрілої імунної системи. Так, у дітей віком 1–5 років частота ГРВІ може коливатися від шести до восьми епізодів за осінньо-зимовий період; у більш старших дітей (віком 6–12 років) — від одного до чотирьох епізодів. Проте навіть «допустима» частота респіраторних інфекцій у дитини викликає занепокоєння батьків. Важливо, що лише у 9,5% дітей раннього віку причиною частих захворювань на респіраторні інфекції є первинні і вторинні імунодефіцити, в 50% випадків — алергічні захворювання і у 40,5% дітей взагалі не виявляються імунологічні зрушення (Л.І. Чернишова, 2010).

Висока частота захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманітністю етіологічних факторів (риновіруси, аденовіруси, віруси грипу, парагрипу, реовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, хламідії, мікоплазми, бактеріальні агенти тощо), а також легкістю передачі збудника і високою мінливістю вірусів [7]. Більшість вірусів належать до РНК-вмісних (виняток становить аденовірус, вібріон якого представлений ДНК). Серед вірусів найчас-

тіше спричиняють ураження слизової оболонки ротоглотки риновіруси, РС-віруси, аденовіруси, віруси парагрипу та грипу, але причиною активації хронічних вогнищ інфекції є бактерії (гемолітичний стрептокок, золотавий стафілокок, мораксела), а також гриби *Candida*. До 80% випадків фарингітів у дітей віком до 3 років вірусної етіології, після 5 років особливої актуальності набувають бактеріальні форми ураження [3,5].

Серед ускладнень, які часто формуються у дітей, переважно раннього віку, — отит, синусит, ангіна. Слід зазначити, що в основі бактеріальної суперінфекції лежить вплив вірусної інфекції на неспецифічні механізми захисту: порушення мукоциліарного транспорту та уповільнення секреції дихальних шляхів, зниження концентрації антимікробних пептидів в секреті, а також первинна запальна реакція. Все це створює сприятливі умови для адгезії мікрофлори на слизовій оболонці і передумови до виникнення нового інфекційного процесу бактеріальної етіології. З цієї причини важливими заходами попередження бактеріальних ускладнень є підтримання природних механізмів неспецифічного захисту: забезпечення нормального мукоциліарного транспорту, стимуляція неспецифічної імунної резистентності, пригнічення запалення, а також активація секреції антимікробних протеїнів.

Останнім часом увагу науковців все більше привертають дефензини — антимікробні пептиди, ефектори системи вродженого імунітету, які відносять до первинної ланки захисту від патогенів [1,4,6]. Дефензини є багатофункціональними імунорегулюючими агентами, що відіграють важливу роль у механізмах фагоцитозу та запалення через інгібування метаболічних процесів або порушення цілісності клітинної мембрани. Пептиди здатні спрямовувати до вогнища запалення макрофаги, нейтрофіли, В-лімфоцити, призводячи до вивільнення медіаторів запалення (інтерлейкінів 6, 8, 10, інтерферонів та лейкотрієну В₄) [4]. Внаслідок екзоцитозу значні концентрації дефензинів можуть накопичуватися у вогнищі запалення. Серед механізмів дії пептидів — індукція апоптозу і пригнічення синтезу фактору некрозу пухлин, що важливо на заключних етапах запального процесу [1,5,8].

Пептиди локалізуються у поверхневих шарах клітин у місцях проникнення патогенів, що свідчить про стратегічну роль цих білків у захисті організму. Бактеріостатичний, протівірусний та антифунгальний механізми дії реалізуються внутрішньоклітинно та позаклітинно. Відомо, що порушення експресії дефензинів є причиною частих інфекційних, у т.ч. респіраторних, вірусних захворювань [4].

На сьогодні ідентифіковано понад 2000 дефензинів з багатьох тканин і різних типів клітин безхребетних, хребетних, рослин і грибів. Так, численними результатами досліджень рослин встановлено дефензин-обумовлена протимікробна і протівірусна активність у сосни, персика, рослин родини хрестоцвітних, винограду, обліпихи та ін. [4]. Важливим фактом таких досліджень стало встановлення терапевтичних властивостей у рослин за рахунок джерела екзогенних дефензинів, а також їх можливість індукувати синтез ендегенних дефензинів [6].

Для більшості синтетичних протівірусних препаратів, що використовуються в нашій країні, відсутня доказова клінічна база; важливе значення, особливо для педіатричних пацієнтів, має відсутність токсичності та добра переносимість. Тому в педіатричній практиці особливої актуальності набувають лікарські засоби природного походження з високим профілем ефективності та безпечності. Одним з таких препаратів є лікарський засіб «Еребра» (ЗАТ «Фармцентр ВІЛАР», UA/12485/01/01), представлений біологічно активними компонентами, виділеними з листя обліпихи крушиноподібної: галосапонінами (не менше 60%), хлорогеновою, еохлорогеновою, кумаровою, аскорбіною кислотами, катехіном, епікатехіном, рутиною, кверцетином, ізорафнетиним, елеагностидом, каротиноїдами, ефірними маслами тощо [2].

Фенольні сполуки проявляють інгібувальний ефект відносно широкого спектра бактерій, грибків і вірусів: грипу, герпесу, параміксовірусів, аденовірусів тощо. У численних експериментальних та клінічних дослідженнях ефективності гіпораміну встановлено універсальну протівірусну дію на РНК і ДНК-вірусні віруси з блокуванням вірусної нейрамінідази (сіалідази) та індукцію синтезу ендегенних α - і γ -інтерферонів [2,7,10].

Препарат «Еребра» має виразний інгібувальний ефект на активність вірусної нейрамінідази (66% у концентрації 100 мкг/мл), що істотно відрізняє його від відомих протигрипозних препаратів амантадину і ремантадину, які не впливають на активність цього ферменту [10]. Внаслідок пригнічення нейрамінідази порушується збірка віріонів, що запобігає репродукції вірусів. Інтерфероніндукуюча дія препарату «Еребра» має місце при застосуванні мінімальних доз препарату — 10, 20, 50 мкг/мл, при збільшенні дози до 100 мкг/мл спостерігається зниження продукції інтерферонів [2].

Проведений аналіз даних систематичних оглядів ресурсу PubMed свідчить про високу зацікавленість науковців щодо вивчення клінічних ефектів речовин, виділених із листя обліпихи крушиноподібної (*Hipporrhae Rhamnoides L.*) — близько 20 досліджень, які підтверджують великий терапевтичний потенціал з імуномодулюючою, протизапальною, протективною, протипухлинною, антиоксидантною, кардіо- та гепатопротективною, протимікробною і протівірусною активністю [14,16,18]. Дослідниками доведено протівірусну активність щодо різних штамів вірусів грипу А і В, аденовірусів, параміксовірусів, вірусів простого герпесу, *Varicella zoster*, цитомегаловірусу, респіраторно-синцитіального вірусу [9,10,12].

Широкий спектр антибактеріальної дії екстракту із листя обліпихи крушиноподібної з активністю проти кишкової палички, сальмонели, шигели, протей, ентеро-

коку, синьогнійної палички, пневмококу, золотавого стафілококу, кандиди, мікобактерії туберкульозу встановлений за результатами бактеріологічних та клінічних досліджень [2,12,19,20].

В. Jayashankar, K.P. Mishra (2014) підтверджено властивість екстракту листя обліпихи знижувати прояви ендегенної інтоксикації при інфекційних захворюваннях, бути потенціальним терапевтичним агентом для лікування ендеотоксикозу. Встановлено, що активний компонент ізорафнетин пригнічує ліпополісахариди індукованої ендеотоксемії, інгібує продукцію IL-6, TNF- α та експресію CD40. Протизапальні властивості характеризувалися зниженням експресії ЦОГ-2 і iNOS-білків (inducible macrophage-type nitric oxide synthase) [13].

Слід також зазначити, що біологічно активні фенольні сполуки кверцетин, кемпферол та ізорафнетин, що входять до складу препарату «Еребра», мають властивість пригнічувати реакції вільнорадикального окислення через встановлені молекулярно-біохімічні механізми антиоксидантної дії (безпосередня антирадикальна активність та непряма антиоксидантна властивість щодо активних форм кисню зі зниженням вмісту вільних іонів двоцвального заліза) [9,12,19]. Зазначена властивість Еребри щодо комплексної регуляції процесів вільнорадикального окислення є одним з основних механізмів його фармакологічної дії, що зумовлює розширення його терапевтичного потенціалу — профілактика та корекція вільнорадикальної патології [11].

Привертають увагу результати попередніх клінічних досліджень екстракту із листя обліпихи крушиноподібної (I та II фаза), проведених у 9 медичних центрах, з оцінкою ефективності лікування загалом у 625 стаціонарних хворих дорослого і дитячого віку (від 2-х місяців), з підтвердженням його безпечності, доброї переносимості та високої терапевтичної ефективності щодо вірусних захворювань, у т.ч. ускладнених бактеріальними інфекціями (гострий тонзиліт), зі скороченням термінів одужання хворих [10].

Метою дослідження стало порівняння ефективності терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей з включенням протівірусного препарату «Еребра».

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 74 дитини віком від 3 до 12 років, що проходили амбулаторне лікування з приводу ГРВІ. За дизайном дослідження критеріями включення були дитячий вік, наявність симптомів ГРВІ тривалістю до 36 годин від початку захворювання та відсутність імунодефіцитних станів, алергічних захворювань та цукрового діабету. Основну групу склали 50 дітей, які отримували етіотропну терапію протівірусним засобом «Еребра» (ЗАТ Фармцентр «ВІЛАР», UA /12485/01/01) на тлі загальних заходів лікування респіраторних вірусних інфекцій (ліжковий режим, рясне пиття, зрошення порожнини носа сольовими розчинами, застосування жарознижувальних, протикашльових засобів за потреби). Групу порівняння склали 24 дитини аналогічного віку, які дотримувались лише загальних заходів лікування ГРВІ. На час включення до груп спостереження у хворих домінували явища назофарингіту на тлі симптомів інтоксикації (переважно субфебрильна температура тіла, цефалгія, міалгія, зниження апетиту, млявість, нездужання). У третини дітей обох груп мали місце ознаки ларингіту/ларинготрахейту.

Препарат «Еребра» у вигляді сублінгвальних таблеток (1 таблетка містить гіпораміну екстракту сухого 20 мг) призначали згідно з інструкцією: діти від 3 до 6 років — по 1/2 табл. 4 рази на день, діти від 7 до 12 років — по 1 табл. 4 рази на день, впродовж 5 діб.

Таблиця 1

Характеристика дітей груп спостереження

Група	Вік	Кількість	Співвідношення хлопчики/дівчатка
I (n=50)	3-6 років	n=26	11/15
	7-12 років	n=24	9/15
II (n=24)	3-6 років	n=13	5/8
	7-12 років	n=11	6/5

Критеріями, що вивчалися, були: тривалість та виразність основних симптомів захворювання (ознаки інтоксикації, температурна реакція, закладеність носа/ринорея, біль в горлі при ковтанні, захриплість голосу, кашель); частота бактеріальних ускладнень з боку ротоглотки; стан місцевого імунітету з визначенням вмісту секреторного імуноглобуліну (SIgA) в слині (тест-система «Вектор-Бест») та α -дефензинів 1-3 (тест-система Numan HNP 1-3, Nycult® biotech, НТВ, «БіохімМак») на початку та через три тижні після лікування; частота небажаних ефектів лікування; частота рекурентних респіраторних вірусних захворювань в наступні 6 місяців спостереження.

Розподіл дітей за віковими групами наведено в таблиці 1.

В обох групах спостереження у віковій категорії «3-6 років» майже кожна друга дитина хворіла понад 5 разів впродовж останнього року, і майже кожна четверта дитина мала ускладнений преморбідний фон, переважно у вигляді рецидивних інфекцій ЛОР-органів. Динаміку основних симптомів ГРВІ у дітей в групах спостереження наведено на рисунку.

Слід зазначити, що регрес основних симптомів захворювання вірогідно швидше відбувався в групі дітей, які отримували Еребру. Нормалізація температури тіла у дітей основної групи реєструвалась в середньому на дві доби раніше, ніж у групі порівняння ($p<0,05$). Аналогічна динаміка зареєстрована щодо зникнення болю в горлі при ковтанні (раніше на 2 доби, $p<0,05$) та симптомів інтоксикації (на 1,5 доби раніше, $p<0,05$). Регрес інших симптомів ГРВІ — кашлю, захриплості голосу та проявів риніту (ринореї/закладеності носа) в основній групі хворих також спостерігався дещо раніше порівняно із групою дітей, які одержували тільки симптоматичну терапію, проте різниця була недостатньою.

Дослідження стану мукозального імунітету наведено в табл. 2. Слід зазначити, що для порівняння показників ми використовували дані літературних джерел, де рівень α -дефензинів 1-3 у здорових дітей аналогічного віку становив $1443,5 \pm 11,5$ ng/ml, відповідно рівень SIgA, — $121,34 \pm 15,02$ мг/л.

Характер змін вмісту α -дефензинів 1-3 у дітей до лікування свідчить про підвищення продукції зазначених пептидів нейтрофілами, що обумовлено їх стимуляцією у відповідь на ГРВІ. Після лікування в групі дітей, що одержували Еребру, спостерігалось вірогідне



Рис. Динаміка симптомів ГРВІ у дітей основної та контрольної груп
Примітка: * — дані вірогідно відрізняються від групи порівняння ($p \leq 0,05$).

зниження показника в 1,5 разу ($p<0,05$), що свідчить про зменшення інтенсивності запальних проявів. А в групі порівняння відмічена лише тенденція до зниження показника, який, ймовірно, відображав збережену тригерну активність нейтрофілів до продукції пептидів. Механізм регуляції активності запального процесу дефензинами обумовлений блокуванням вивільнення IL-1 β LPS-активованими моноцитами та IL-17 при активації синтезу IL-10 і збереженні індукованої продукції тумор-некротичного фактору [1,6].

В обох групах дітей до лікування рівень SIg A в слині був нижчим за показник здорових дітей, що може бути пов'язано з пригніченням його синтезу у відповідь на вірусну інфекцію, а також з виснаженням продукції при надмірно високій потребі в умовах частих респіраторних вірусних інфекцій.

У динаміці лікування реєструвалось підвищення вмісту SIgA в ротоглотковому секреті у пацієнтів обох груп, причому достовірні зміни мали місце у групі дітей, що одержували противірусний препарат «Еребра» (у 2,6 разу, $p<0,05$). Результати наших досліджень свідчать про індукуючий вплив Еребри на продукцію SIgA, що надалі забезпечує блокування адгезії вірусів до епітеліальних клітин, пригнічення внутрішньоклітинної реплікації вірусу та прискорення процесів одужання хворих, що підтверджується літературними даними [2]. Сублінгвальне застосування Еребри сприяє всмоктуванню основних компонентів противірусного засобу безпосередньо до судинного русла і забезпеченню швидкого терапевтичного ефекту.

Важливим спостереженням була вірогідно менша частота бактеріальних ускладнень з боку ротоглотки у хворих основної групи (лише 12%) порівняно із контрольною групою дітей — 29% ($p<0,05$). Беручи до уваги наявність у Еребри місцевої антибактеріальної і фунгі-

Таблиця 2

Показники SIgA та α -дефензинів 1-3 в слині дітей груп спостереження

Група	SIgA, мг/л		α -дефензини 1-3, пг/мл	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
I (n=23)	79,4 \pm 6,1	212,6 \pm 12,4*	2762,9 \pm 49,5	1780,8 \pm 21,8*
II (n=12)	73,2 \pm 4,2	98,7 \pm 5,0	2646,2 \pm 72,4	2093,7 \pm 54,1

Примітка: * — дані вірогідно відрізняються від показника до лікування ($p \leq 0,05$).

цидної дії, можна зазначити, що у дітей з респіраторними вірусними інфекціями на тлі призначення препарату у 2,4 разу зменшується ризик бактеріальної суперінфекції, що запобігає необхідності призначення антибактеріальних засобів. Одержані нами результати узгоджуються з даними літературних джерел [2,7,10].

Слід зазначити, що катанестичне спостереження за дітьми досліджуваних груп, яке проводилось впродовж 6 місяців після лікування (з березня по вересень 2014 р.), свідчить про порівняно меншу частоту рекурентних респіраторних вірусних інфекцій у групі дітей, що одержували Еребру (24% порівняно із 45,8%).

Препарат добре переносився хворими, побічних та небажаних ефектів лікування у жодному випадку не спостерігалось.

Висновки

Застосування монокомпонентного противірусного засобу «Еребра» з високим профілем безпеки сприяє швидкому усуненню основних симптомів захворювання та прискорює одужання хворих на ГРВІ дітей.

Відновлення показників мукозального імунітету у дітей з ГРВІ, що проявляється підвищенням у 2,6 разу рівня секреторного імуноглобуліну А та зниженням вмісту α -дефензину 1–3 в слині, свідчить про імуномодуючий вплив противірусного засобу «Еребра».

У ході дослідження встановлена висока ефективність застосування противірусного засобу «Еребра» зі зниженням (у 2,4 разу) ризику формування вторинних бактеріальних ускладнень ротоглотки у дітей з ГРВІ та частоти (удвічі) рекурентних респіраторних вірусних інфекцій в катанезі.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины — молекулы, переживающие ренессанс (Часть 4) / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2. — С. 154—160.
- Бортникова В. В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина — нового фитопрепарата противовирусного действия / В. В. Бортникова // Биомедицина. — 2011. — № 3. — С. 106—108.
- Гострі фарингіти у дітей: питання етіології та лікування / Крючко Т. О., Кушнерова Т. В., Коленко І. О. [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2013. — № 4 (52). — С. 67—70.
- Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / Абатуров А. Е., Герасименко О. Н., Высочина И. Л. [и др.]. — Одесса: «Издательство ВМВ», 2011. — 265 с.
- Катилов А. В. Основы ведения ОРВИ у детей / А. В. Катилов, Д. В. Дмитриев, Яхья Абдулкадир // Дитячий лікар. — 2010. — № 5. — С. 5—9.
- Мамчур В. И. Дефензины — эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / В. И. Мамчур, А. Э. Левых // Таврич. медико-биологич. вестн. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 315—321.
- Нові підходи до лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у дітей / Герасимов С. В., Белова Г. А., Павук Г. Л. [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2014. — № 4 (60). — С. 111—115.
- Очерки иммунологии слизистой оболочки полости рта / И. П. Кайдашев, В. И. Шинкевич, Д. М. Король [и др.]; под ред. И. П. Кайдашева. — Полтава: Полимет, 2008. — 306 с.
- Чукаев С. В. Оценка спектра антиоксидантной активности гипорамина in vitro / С. В. Чукаев, С. А. Роднаева // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 2 (66). — С. 140—142.
- Эффективность гипорамина при вирусных инфекциях у детей / Вичканова С. А., Крутикова Н. М., Вартанян Р. В. [и др.] // Тез. докл. VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», (Москва, 10—14 апр. 2000 г.). — М., 2000. — С. 208.
- Arimboor R. Effect of polymerization on antioxidant and xanthine oxidase inhibitory potential of sea buckthorn (*H. rhamnoides*) proanthocyanidins [Electronic resource] / R. Arimboor, C. Arumughan // J. Food Sci. — 2012. — Vol. 77 (10). — P. 1036—41. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938149>. — Title from screen.
- Chauhan A. S. Antioxidant and antibacterial activities of aqueous extract of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seeds [Electronic resource] / A. S. Chauhan, P. S. Negi, R. S. Ramteke // Fitoterapia. — 2007. — Vol. 78 (7—8). — P. 590—2. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651916>. — Title from screen.
- Jayashankar B. Supercritical extract of Seabuckthorn Leaves (SCE200ET) inhibited endotoxemia by reducing inflammatory cytokines and nitric oxide synthase 2 expression [Electronic resource] / B. Jayashankar, K. P. Mishra, L. Ganju // Int Immunopharmacol. — 2014. — Vol. 20 (1). — P. 89—94. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594274>. — Title from screen.
- Maheshwari D. T. Antioxidant and hepatoprotective activities of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves [Electronic resource] / D. T. Maheshwari, M. S. Yogendra Kumar // Food Chem Toxicol. — 2011. — Vol. 49 (9). — P. 2422—8. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723907>. — Title from screen.
- Patel C. A. Remedial Prospective of *Hippophae rhamnoides* Linn. (Sea Buckthorn) [Electronic resource] / C. A. Patel, K. Divakar, D. Santani // ISRN Pharmacol. — 2012;2012:436857. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530142>. — Title from screen.
- Phattaratatratip Ekarat. The role of salivary antimicrobial peptides in shaping *Streptococcus mutans* ecology [Electronic resource] PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, 2010. — 162 p. — Access mode: <http://ir.uiowa.edu/etd/724>. — Title from screen.
- Rashkova M. Secretory immunoglobulin a (siga) and Dental caries of children with Different diseases and conditions Influencing oral medium / M. Rashkova, M. Baleva, M. Peneva // Journal of IMAB. — Annual Proceeding (Scientific Papers) 2009, book. — P. 6—9.
- Suryakumar G. Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) [Electronic resource] / G. Suryakumar, A. Gupta // J. Ethnopharmacol. — 2011. — Vol. 18; 138(2). — P. 268—78. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963559>. — Title from screen.
- Upadhyay N. K. Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves [Electronic resource] / N. K. Upadhyay, M. S. Kumar, A. Gupta // Food Chem Toxicol. — 2010. — Vol. 48 (12). — P. 3443—8. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854873>. — Title from screen.
- Yogendra Kumar M. S. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves in vitro [Electronic resource] / M. S. Yogendra Kumar, R. J. Tirpude, D. T. Maheshwari // Food Chem. — 2013. — Vol. 141 (4). — P. 3443—50. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993505>. — Title from screen.