

У. А. Старущенко¹, Л. О. Ярова¹, О. С. Калюжная¹, Н. В. Хохленкова¹, О. Б. Калюжный²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Харківський національний технічний університет сільського господарства імені Петра Василенка, Україна

Біотехнологічні дослідження під час розробки льодяників з пробіотиками

Метою роботи була розробка льодяників з пробіотичними компонентами для лікування і профілактики ЛОР-захворювань та аналіз їх ефективності.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були льодяники на основі ксиліту та сорбіту двох складів – на основі живих пробіотичних культур та їх метаболітів. Методами контролю ефективності зразків обрано: визначення кількості життєздатних лактобактерій під час дослідження їх сумісного використання із компонентами препарату та кількості життєздатних бактерій у готових оральних пробіотиках методом Коха (метод прямого висівання на чашки) та метод дифузії в агар з визначенням зони затримки зростання тест-штамів мікроорганізмів.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження властивостей пробіотичних штамів *L. fermentum* 90-ТЦ та *L. plantarum* 8P-A3 довели перспективність їх застосування в оральному пробіотичному засобі. Також запропоновано використовувати як діючі компоненти метаболіти цих штамів, що мають досить великий антимікробний потенціал до умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають інфекційні ЛОР-захворювання. Приготовлені оральні пробіотичні препарати у вигляді льодяників двох складів – на основі живих лактобактерій та на основі їх метаболітів – виявили високу ефективність, виживаність бактерій та, відповідно, антимікробні властивості.

Висновки. У ході проведення комплексу теоретичних, технологічних та біотехнологічних досліджень розроблено льодяники з пробіотиком двох складів (на основі життєздатних пробіотичних культур та їх метаболітів), що після подальших досліджень можуть бути рекомендовані як біологічно активна добавка для підтримки ротової мікрофлори, стимуляції власного імунітету та як лікувально-профілактичний засіб при інфекційних захворюваннях ротової порожнини дорослих і дітей.

Ключові слова: пробіотик; льодяники; ЛОР-захворювання

U. Starushenko¹, L. Yarova¹, O. Kaliuzhnaia¹, N. Khokhlenkova¹, O. Kaliuzhnyi²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Kharkiv Petro Vasylenko National Technical University of Agriculture, Ukraine

The biotechnological studies when developing lozenges with probiotics

Aim. To develop lozenges with probiotic components for the treatment and prevention of ENT diseases and analyze their effectiveness.

Materials and methods. The study objects were lozenges based on xylitol and sorbitol of two compositions – based on live probiotic cultures and their metabolites. The following methods of control of the sample efficiency were chosen: determination of the number of viable lactobacilli in the study of their combined use with the drug components and the number of viable bacteria in finished oral probiotics by the Koch method (direct seeding on cups), as well as the method of diffusion into agar with the growth inhibition zone determination.

Results and discussion. The studies of the properties of probiotic strains of *L. fermentum* 90-TC and *L. plantarum* 8P-A3 have shown the prospects for their use in oral probiotics. It has been also proposed to use metabolites of these strains as active components, which have a rather high antimicrobial potential to opportunistic pathogens that cause infectious ENT diseases. The oral probiotics in the form of lozenges of two compositions – based on live lactobacilli and their metabolites – have shown high efficiency, bacterial survival and antimicrobial properties, respectively.

Conclusions. During the complex of the theoretical, technological and biotechnological studies, lozenges with a probiotic of two compositions (based on viable probiotic cultures and their metabolites) have been developed. After further research they can be recommended as a biologically active additive to support the oral microflora, stimulate the own immunity and as a therapeutic and prophylactic agent in infectious diseases of the oral cavity for use in both adults and children.

Key words: probiotic; lozenges; ENT diseases

У. А. Старущенко¹, Л. А. Яровая¹, О. С. Калюжная¹, Н. В. Хохленкова¹, А. Б. Калюжный²

¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

² Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства имени Петра Василенко, Украина

Биотехнологические исследования при разработке леденцов с пробиотиками

Целью работы была разработка леденцов с пробиотическими компонентами для лечения ЛОР-заболеваний и анализ их эффективности.

Материалы и методы. Объектами исследования были леденцы на основе ксилита и сорбита двух составов – на основе живых пробиотических культур и их метаболитов. Методами контроля эффективности образцов избраны: определение количества жизнеспособных лактобактерий при исследовании их совместного использования с компонентами препарата и количества жизнеспособных бактерий в готовых оральных пробиотиках методом Коха (метод прямого посева на чашки) и метод диффузии в агар с определением зоны задержки роста тест-штаммов микроорганизмов.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования свойств пробиотических штаммов *L. fermentum* 90-ТЦ и *L. plantarum* 8P-A3 показали перспективность их применения в оральном пробиотическом средстве. Также в качестве действующих компонентов предложено использовать метаболиты данных штаммов, обладающие достаточно большим антимикробным потенциалом к условно-патогенным микроорганизмам, вызывающим инфекционные ЛОР-заболевания. Приготовленные оральные пробиотические препараты в виде леденцов двух составов – на основе живых лактобактерий и на основе их метаболитов – показали высокую эффективность, выживаемость бактерий и, соответственно, антимикробные свойства.

Выводы. В ходе проведения комплекса теоретических, технологических и биотехнологических исследований разработаны леденцы с пробиотиком двух составов (на основе жизнеспособных пробиотических культур и их метаболитов), которые после дальнейших исследований могут быть рекомендованы как биологически активная добавка для поддержки ротовой микрофлоры, стимуляции собственного иммунитета и как лечебно-профилактическое средство при инфекционных заболеваниях ротовой полости взрослых и детей.

Ключевые слова: пробиотик; леденцы; ЛОР-заболевание

Вступ. Останнім часом збільшується популярність біологічно активних добавок до їжі та функціональних продуктів харчування із пробіотичними компонентами, мета яких за вживання в адекватних дозах позитивно впливати на організм людини [1, 2].

Сьогодні більшість пробіотиків, представлених на ринку, використовують для нормалізації шлунково-кишкового тракту. Однак розуміння того, що багато захворювань людини можуть бути пов'язані або безпосередньо (наприклад, карієс, пародонтоз і кандидоз порожнини рота), або побічно (серцево-судинні захворювання і, ймовірно, навіть ожиріння) з можливим дисбалансом мікробіоти ротової порожнини, сприяло вивченню пробіотиків нового напрямку, а саме продуктів, здатних підтримувати і відновлювати здоров'я мікробіоти порожнини рота [3].

Наразі зібрано відомості щодо близько 700 родів мікроорганізмів, які населяють ротову порожнину. Найпоширеніші в ротовій порожнині є представники роду *Streptococcus*, однак на слизовій щік у великій кількості виявляються представники роду *Haemophilus*, у супрагінгівальній дентальній бляшці – актиноміцети, у субгінгівальній бляшці – представники роду *Prevotella*, а традиційні лактобактерії *Lactobacillus spp.* – в основному представники транзитornoї мікрофлори [3, 4].

Найбільш логічною стратегією для розробки пробіотичних препаратів є застосування штамів, виділених з їхнього природного місця існування. Саме тому останнім часом для розробки оральних пробіотиків широко застосовують штами *Streptococcus spp.*, зокрема *S. salivarius*, який одним із перших колонізує порожнину рота людини і зберігається там протягом усього життя як домінуючий представник нормальної мікробіоти ротової порожнини [5, 6]. Але, на нашу думку, не варто забувати й про традиційні лактобактерії та біфідобактерії, які хоча й не персистентні в порожнині рота, але значною мірою пов'язані зі стимуляцією імунної системи.

Запальні захворювання ЛОР-органів у дітей є актуальною проблемою не тільки отоларингологів і педіатрів, що пов'язано з високою поширеністю цих захворювань, а також здатністю провокувати й підтримувати захворювання інших органів і систем організму [7]. Серед бактеріальних збудників ЛОР-захворювань найбільше значення має *Streptococcus pyogenes* [8]. Власне тому вважають, що ключовими особ-

ливостями ідеального орального пробіотика повинні бути відсутність патогенних властивостей і наявність потужної інгібувальної активності щодо *S. pyogenes* та патогенів, які викликають захворювання порожнини рота і ЛОР-органів.

З урахуванням потреб педіатричної практики розширення спектра препаратів для лікування ЛОР-захворювань можливе за рахунок розробки оральних пробіотиків у вигляді ледянників.

Метою роботи є попередні дослідження щодо створення ледянників з пробіотичними компонентами для лікування і профілактики ЛОР-захворювань, зокрема дитячих.

Матеріали та методи. Як пробіотичний компонент для створення орального пробіотика у вигляді ледянників ми обрали класичні лактобактерії *Lactobacillus fermentum* 90-ТЦ та *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, які є транзитornoю мікрофлорою для ротової порожнини, мають високий імуностимулювальний ефект на організм та антагоністичні властивості.

Аналізуючи наявні препарати й технології, ми зустріли відомості про перспективність використання не тільки живих бактерій, а і їх метаболітів, що становлять суміш великої кількості біологічно активних та антибіотикоподібних речовин. Тому ми вирішили працювати у двох напрямках, створити дві серії дослідів. Перша – ледянники із живими пробіотичними культурами, друга – ледянники з їх метаболітами.

Як компоненти для виготовлення ледяникової маси було обрано ксиліт та сорбіт. Ксиліт є сировиною, що останнім часом привертає увагу виробників карамелі завдяки смаку хорошої якості, відчуттю прохолоди під час споживання, низькій теплоті плавлення кристалів, а також ефекту захисту від карієсу. Ми зупинилися на ньому ще через необхідність зниження негативного впливу великої кількості цукру в дитячих формах та необхідність зниження температури плавлення маси під час використання живих пробіотичних культур. Крім цього, у технології карамелей використання ксиліту полегшує їх забарвлення – додавання барвників у ледяникову масу на основі ксиліту зумовлює яскраве та інтенсивне забарвлення, що важливе для створення привабливої дитячої форми.

Однак під час створення ксилітвмісних карамелей процес кристалізації ксиліту, а саме затвердіння

карамелі в початковій стадії в розплавленому стані, відбувається необоротно протягом дуже короткого періоду часу, і як наслідок, зникає плинність і погіршується технологічність, тому в сучасних практиках застосовують додавання сорбіту до льодяникової основи [9, 10].

Окрім сорбіту, для поліпшення технологічності льодяникової маси, а також для захисту пробіотичної біомаси від негативних впливів температурного чинника та рівномірного розподілення ліофілізованої пробіотичної біомаси нами було запропоновано додавати гуміарабік (загущувач, що запобігає кристалізації ксиліту, усуває утворення піни та грудок під час розчинення пробіотичної біомаси, постає як пребіотичний компонент під час відновлення пробіотичних культур у ротовій порожнині) [11] та аскорбінову кислоту як пребіотичний компонент [12], що захищає живі клітини від пошкодження та стимулює активність відновлення живих клітин із льодяника в ротовій порожнині. Для забарвлення льодяників використовували ферментований рис.

У роботі застосовували класичні технологічні прийоми для виготовлення льодяників та мікробіологічні методи. Для визначення кількості життєздатних лактобактерій під час дослідження їх сумісного використання із компонентами препарату та кількості життєздатних бактерій у готових оральних пробіотиках використовували метод Коха (метод прямого висівання на чашки). Для визначення антагоністичної активності метаболітів пробіотичних штамів проти умовно-патогенних тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 8739 використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів»).

Також використовували культивування пробіотичних культур у рідкому живильному середовищі із подальшою фільтрацією крізь фторопластові фільтри,

що зарекомендували себе як перспективні для біотехнологічних досліджень [13]. Для проведення процесів фільтрації з метою отримання метаболітів культуральної рідини пробіотичних культур використовували фторопластові фільтрувальні елементи, надані за договором про наукове співробітництво кафедри технології матеріалів ННІ Технічного сервісу Харківського національного технічного університету сільського господарства імені Петра Василенка.

Роботи щодо розробки складу та технології дитячої оральної форми у вигляді льодяників з пробіотиками проводили з дотриманням правил асептики в ламінарному боксі кафедри біотехнології НФаУ.

Результати та їх обговорення. На першому етапі роботи вивчали можливості сумісного використання пробіотичних культур із компонентами, що їх було обрано для складу льодяникової маси (ксиліт, сорбіт, гуміарабік, аскорбат натрію, ферментований рис). Для цього проводили культивування штамів *L. fermentum* та *L. plantarum* у рідкому середовищі МРС із додаванням відповідних компонентів льодяникової маси протягом 48 год за температури 37 °С. Після сумісного культивування у кожному досліді визначали кількість клітин за методом Коха. Результати дослідів порівнювали з контролем (із тим же вмістом початкової посівної дози без додавання компонентів).

Результати вивчення можливості сумісного використання пробіотичних культур із компонентами льодяникової маси наведено в таблиці 1.

Порівнюючи результати табл. 1, бачимо, що кількість клітин у досліді сумісного культивування пробіотичних культур із компонентами не менша, ніж у контролі, що свідчить про їх можливість застосування разом у складі льодяникової маси. Крім цього, відзначається суттєве збільшення клітин за додавання гуміарабіку та аскорбату натрію, що доводить їх перспективність застосування як пробіотичних компонентів.

Таблиця 1

Результати вивчення можливості сумісного використання пробіотичних культур із компонентами льодяникової маси

№	Компонент	Початкова посівна доза, КУО*/мл	Кількість мікроорганізмів, КУО/мл
<i>L. fermentum</i> 90-ТЦ			
1	Ксиліт	$(0,55 \pm 0,60) \times 10^3$	$(4,05 \pm 0,20) \times 10^{10}$
2	Сорбіт		$(7,25 \pm 0,15) \times 10^{10}$
3	Гуміарабік		$(5,65 \pm 0,15) \times 10^{13}$
4	Аскорбат натрію		$(3,80 \pm 0,30) \times 10^{14}$
5	Ферментований рис		$(4,35 \pm 0,20) \times 10^{10}$
6	Контроль		$(3,12 \pm 0,10) \times 10^{10}$
<i>L. plantarum</i> 8P-A3			
7	Ксиліт	$(0,75 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,45 \pm 0,14) \times 10^9$
8	Сорбіт		$(6,05 \pm 0,15) \times 10^9$
9	Гуміарабік		$(1,50 \pm 0,20) \times 10^{13}$
10	Аскорбат натрію		$(1,74 \pm 0,40) \times 10^{13}$
11	Ферментований рис		$(2,35 \pm 0,05) \times 10^9$
12	Контроль		$(1,76 \pm 0,10) \times 10^9$

Примітка: * КУО – колонієутворювальні одиниці; n = 5, p = 95.

Таблиця 2

Результати визначення антимікробних властивостей метаболітів пробіотичних культур

№	Тест-культури	Зона затримки зростання, мм
Метаболіти <i>L. fermentum</i> 90-ТЦ		
1	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	18,0 ± 0,5
2	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	18,5 ± 0,5
3	<i>E. coli</i> ATCC 8739	11,0 ± 0,6
4	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	17,6 ± 0,5
5	<i>L. fermentum</i> 90-ТЦ	–
6	<i>L. plantarum</i> 8P-A3	–
Метаболіти <i>L. plantarum</i> 8P-A3		
7	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	15,0 ± 0,5
8	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	19,1 ± 0,5
9	<i>E. coli</i> ATCC 8739	17,0 ± 0,7
10	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	19,6 ± 0,5
11	<i>L. fermentum</i> 90-ТЦ	–
12	<i>L. plantarum</i> 8P-A3	–

Примітка: n = 5, p = 95.

Для другої серії оральних льодяників ми припустили використовувати не живі культури, а їх метаболіти. Для цього вирощували пробіотичні культури протягом 72 год за температури 37 °C та відфільтровували крізь фторопластові фільтрувальні елементи. Отримані таким чином розчини метаболітів перевіряли на наявність антимікробних властивостей (щодо умовно-патогенних штамів, які є основними інфекційними агентами ротової порожнини) та стимулювальних властивостей (щодо представників нормальної мікрофлори) методом дифузії в агар за зонами затримки зростання культур.

Результати цієї серії дослідів (табл. 2) довели наявність антимікробних властивостей метаболітів пробіотичних культур *L. fermentum* 90-ТЦ та *L. plantarum* 8P-A3 щодо штамів умовно-патогенних мікроорганізмів та відсутність негативного впливу на власне пробіотичні культури, що, своєю чергою, свідчить про перспективність застосування метаболітів у складі оральних пробіотиків.

На основі живих пробіотичних культур – ліофілізована біомаса *L. fermentum* 90-ТЦ та *L. plantarum* 8P-A3 у співвідношенні 1 : 1 (загальна кількість бактерій 1×10^{10} КУО/мл) – було виготовлено льодяники першого складу за такою технологією: плавлення композиції на основі ксиліту з доданням до неї сорбітом з частиною води, охолодження композиції до температури нижче температури плавлення, змішування аскорбінової кислоти з ліофілізованою пробіотичною біомасою і гуміарабіком та розчинення в теплій воді до однорідної консистенції, додавання отриманої суспензії в підготовлену льодяникову масу, ретельне та швидке перемішування, додавання барвника, перемішування, розливання композиції у змазані форми з подальшим охолодженням для затвердіння.

На основі метаболітів пробіотичних культур було виготовлено льодяники другого складу за такою тех-

Таблиця 3

Кількість життєздатних клітин у розроблених льодяниках (склад 1)

№	Назва зразка	Початкова доза мікроорганізмів, КУО/мл	Загальна кількість мікроорганізмів у льодяниках, КУО/мл
1	Льодяники, склад 1	1×10^{10}	$(6,50 \pm 0,1) \times 10^9$

Примітка: n = 5, p = 95.

Таблиця 4

Антимікробні властивості льодяників (склад 2)

№	Тест-культури	Зона затримки зростання, мм
1	<i>C. albicans</i>	15,0 ± 0,7
2	<i>S. aureus</i>	14,5 ± 0,5
3	<i>E. coli</i>	9,0 ± 0,6
4	<i>P. aeruginosa</i>	14,6 ± 0,5

Примітка: n = 5, p = 95.

нологією: плавлення композиції на основі ксиліту з доданням до неї сорбітом з водою, охолодження композиції до температури нижче температури плавлення, додавання розчину метаболітів у підготовлену льодяникову масу, ретельне та швидке перемішування, додавання барвника, перемішування, розливання композиції у змазані форми з подальшим охолодженням для затвердіння.

Ефективність розроблених льодяників оцінювали за збереженням властивостей розробленого продукту, а саме: загальної кількості життєздатних клітин – для складу 1, а антимікробних властивостей – для складу 2. Перед визначенням готові льодяники подрібнювали, розчиняли в теплій стерильній воді (10 : 1) та проводили дослідження. Результати визначення ефективності розроблених льодяників складу 1 та складу 2 наведено в табл. 3 та 4 відповідно.

Результати досліджень табл. 3 свідчать про деяке зниження кількості мікроорганізмів у льодяниках, але зі збереженням ефективної дози.

Результати досліджень табл. 4 засвідчують деяке зниження антимікробних властивостей, але на прийнятному для цих продуктів рівні.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У ході проведення комплексу теоретичних, технологічних та біотехнологічних досліджень було розроблено оральну форму з пробіотиком у вигляді льодяників двох складів (на основі життєздатних пробіотичних культур та їх метаболітів), яку після проведення хіміко-фізичних досліджень та визначення її безпечності може бути рекомендовано як біологічно активну добавку для підтримки ротової мікрофлори, стимуляції власного імунітету та як лікувально-профілактичний засіб при інфекційних захворюваннях ротової порожнини для застосування як у дорослих, так і в дітей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Probiotics for human use / M. E. Sanders et al. *Nutrition Bulletin*. 2018. Vol. 43, Iss. 3. P. 212–225. DOI: <https://doi.org/10.1111/nbu.12334>.
2. Guidelines for the evaluation of probiotics in food : Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food / Food and Agricultural Organization. 2002. 11 p. URL: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
3. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body / L. Gao et al. *Protein Cell*. 2018. Vol. 9. P. 488–500. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0548-1>.
4. Expanded Human Oral Microbiome Database. URL: <http://www.homd.org/>.
5. Андреева И. В., Стецюк О. У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 2. 92–99. DOI: <https://doi.org/10.36488/смач.2019.2.92-99>.
6. Крючко Т. О., Ткаченко О. Я. Клінічний досвід застосування *Streptococcus salivarius* K12 у профілактиці фаринго-тонзилітів і респіраторних інфекцій у дітей. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13, № 7. С. 629–634. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915>.
7. Леженко Г. О., Пашкова О. Є. Рациональный выбор этиотропной терапии при запальных заболеваниях лор-органов у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 1 (73). С. 44–48.
8. Годована О. І., Бежук Ю. А. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 2, Т. 2 (151) С. 24–29. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29>.
9. Majekodunmi S. O. A Review on Lozenges. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015. Vol. 5, № 2. P. 99–104. DOI: <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20150502.07>.
10. Pundir S., Varma A. M. L. Review on lozenges. *Journal der Pharmazie Forschung*. 2014. Vol. 2, № 1. P. 1–10.
11. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 27. Основні аспекти виготовлення лікарських засобів у формі ледяників. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1 С. 74–80. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7556>.
12. Янковский Д. С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления. Киев : Эксперт ЛТД, 2005. 362 с.
13. Калюжная О. С., Калюжный О. Б. Використання фторопластових фільтруючих елементів у біотехнологічному виробництві антибіотичних речовин. *Технічний сервіс агропромислового, лісового та транспортного комплексів*. 2020. № 22. С. 84–89. DOI: <https://doi.org/10.37700/ts.2020.22.84-89>.

REFERENCES

1. Sanders, M. E., Merenstein, D., Merrifield, C. A., Hutkins, R. (2018). Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin*, Aug 10. doi: <https://doi.org/10.1111/nbu.12334>.
2. Food and Agricultural Organization/WHO. (2002). *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. In: *Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. Rome, Italy. Available at: https://www.who.int/food-safety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
3. Gao, L., Xu, T., Huang, G., Jiang, S., Gu, Y., Chen, F. (2018). Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*, 9, 488–500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1.
4. Expanded Human Oral Microbiome Database. Available at: <http://www.homd.org/>.
5. Andreeva, I. V., Stecziuk, O. U. (2019). *Klinicheskaia mikrobiologhii i antimikrobaia khimioterapiia*, 21 (2), 92–99. doi: 10.36488/смач.2019.2.92-99.
6. Kriuchko, T. O., Tkachenko, O. Ya. (2018). *Zdorove rebenka*, 13 (7), 629–634. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915>.
7. Lezhenko, H. O., Pashkova, O. Ye. (2016). *Sovremennaia pediatria*, 1 (73), 44–48.
8. Hodovana, O. I., Bezhuik, Yu. A. (2019). Perebih tonzyliaimoi infektsii ta zakhvoriuvan parodontu v svitli okremykh aspektiv etiologhii ta patohenezu (ohliad literatury). *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, Vyp., 2, (2 (151)), 24–29. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29.
9. Majekodunmi, S. O. (2015) A Review on Lozenges. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 5 (2), 99–104. doi: 10.5923/j.ajmms.20150502.07.
10. Pundir, S. A., Varma, A. M. L. (2014). Review on lozenges. *J. der Pharma. Forschung*, Vol. 2 (1), 1–10.
11. Hordiienko, O. I., Hroshovyi, T. A. (2017). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 74–80. doi: 10.11603/2312-0967.2017.1.7556/.
12. Yankovskii, D. S. (2005). *Mikrobaia e'kolohiia cheloveka. Sovremenny'e vozmozhnosti ee podderzhaniia i vosstanovleniia*. Kiev: E'kspert LTD, 362.
13. Kaliuzhnaia, O. S., Kaliuzhnyi, O. B. (2020). *Tekhnichniy servis ahropromyslovoho, lisovoho ta transportnoho kompleksiv*, 22, 84–89. doi: <https://doi.org/10.37700/ts.2020.22.84-89>.

Відомості про авторів:

Старущенко У. А., студентка спеціальності «Біотехнології та біоінженерія», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: starushenko2017@gmail.com

Ярова Л. О., магістрантка спеціальності «Біотехнології та біоінженерія», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: larsoolaiko@gmail.com

Калюжная О. С., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Хохленкова Н. В., докторка фарм. наук, професорка, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Калюжный О. Б., кандидат технічних наук, доцент кафедри технології матеріалів, Харківський національний технічний університет сільського господарства імені Петра Василенка. E-mail: albokal@ukr.net ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-4463>

Information about authors:

Starushenko U., student of the specialty of "Biotechnology and Bioengineering", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: starushenko2017@gmail.com

Yarova L., Master in "Biotechnology and Bioengineering", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: larsoolaiko@gmail.com

Kaliuzhnaia O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Khokhlenkova N., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, the head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Kaliuzhnyi O., Candidate of Technical Sciences (Ph.D.), associate professor of the Department of Technology of Materials, Petro Vasylenko Kharkiv National Technical University of Agriculture. E-mail: albokal@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-4463>

Сведения об авторах:

Старущенко У. А., студентка специальности «Биотехнологии и биоинженерия», Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: starushenko2017@gmail.com

Яровая Л. А., магистрантка специальности «Биотехнологии и биоинженерия», Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: larsoolaiko@gmail.com

Калюжная О. С., кандидат фарм. наук, доцент кафедры биотехнологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Хохленкова Н. В., доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой биотехнологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Калюжный А. Б., кандидат технических наук, доцент кафедры технологии материалов, Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства имени Петра Василенка. E-mail: albokal@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-4463>

Надійшла до редакції 18.01.2021 р.