

А. В. Соловйова, О. С. Калюжная, Н. В. Хохленкова, Н. В. Двінських

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження з розробки складу та технології емульгелю з пробіотичним компонентом для лікування інфекційно-запальних захворювань

Метою дослідження є розробка складу і технології нового м'якого препарату із пробіотичним компонентом у формі емульгелю для наскірного застосування.

Матеріали та методи. Однорідність визначали візуальним контролем дослідних зразків, використовували біологічний мікроскоп XSP-128 ULAB. Дослідження реологічних (структурно-механічних) властивостей зразків здійснювали за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Мікробіологічні дослідження та біотестування на біологічній моделі інфузорій проводили в асептичних умовах ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія) кафедри біотехнології НФаУ.

Результати та обговорення. На підставі проведеного комплексу досліджень розроблено склад м'якого препарату для наскірного застосування, що містить декспантенол, кислоту молочну, ліофілізовану біомасу лактобактерій, пропіленгліколь, персикову олію, полісорбат-80, Aristoflex AVC, токоферол, воду очищену. Як пробіотичний компонент для цієї розробки було обрано штами *L. plantarum* 8P-A3 та *L. fermentum* 90T-C4 у вигляді ліофілізованої біомаси в кількості 10^7 - 10^9 КУО/мл. Концентрацію кислоти молочної визначали за методикою оцінювання ефективності антимікробних консервантів. За результатами досліджень зупинились на концентрації 0,8 % за кількості лактобактерій 10^9 КУО/г. Вибір концентрації антиоксиданту токоферолу з одночасним уточненням концентрації декспантенолу здійснювали за допомогою біотестування на культурі *Parametium caudatum*. За результатами серії дослідів зупинились на таких концентраціях: декспантенолу – 4 %, токоферолу – 1 %. Критерієм вибору концентрації Aristoflex AVC були реологічні показники стабільності, які в серії дослідів підтвердили доцільність використання цього структуроутворювача в концентрації 2,0 %. Процес виробництва розробленого препарату «Пробіоскін» відповідає стандартній схемі та складається з 8 стадій: підготовка сировини, приготування олійного концентрату пробіотичного компонента, приготування водного концентрату діючих речовин, приготування гелевої основи, приготування емульгелю, дозування в туби, пакування туб у пачки, пакування пачок у групову тару.

Висновки. На основі комплексу проведених досліджень було розроблено склад та раціональну технологію м'якого препарату для наскірного застосування під умовною назвою «Пробіоскін» у вигляді емульгелю.

Ключові слова: фармакологічні дослідження; м'який лікарський засіб; емульгель; пробіотики; дерматологічні захворювання

A. V. Soloviova, O. S. Kaliuzhnaia, N. V. Khokhlenkova, N. V. Dvinskykh
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study on the development of the composition and technology of an emulgel with a probiotic component for the treatment of infectious and inflammatory diseases

Aim. To develop the composition and technology of a new soft preparation for topical use with a probiotic component in the form of an emulgel.

Materials and methods. The homogeneity was determined by visual control of the experimental samples using an XSP-128 ULAB biological microscope. The rheological (structural and mechanical) properties of the samples were studied using a Rheolab QC rheoviscosimeter (Anton Paar, Austria) with a C-CC27/SS coaxial cylinder system. The microbiological studies and biotesting on the biological model of infusoria were performed under aseptic conditions of a laminar flow box (AC2-4E1 "Esco" biological safety room, Indonesia) of the Department of Biotechnology of the National University of Pharmacy.

Results and discussion. Based on the complex of studies conducted, the composition of a soft preparation for topical use containing dexpanthenol, lactic acid, lyophilized lactobacillus biomass, propylene glycol, peach oil, polysorbate-80, Aristoflex AVC, tocopherol, purified water was developed. The strains of *L. plantarum* 8P-A3 and *L. fermentum* 90T-C4 were chosen as a probiotic component in this development in the form of the lyophilized biomass in the amount of 10^7 – 10^9 CFU/ml. The concentration of lactic acid was determined by the method for evaluating the effectiveness of antimicrobial preservatives. According to the results of the study, the concentration of 0.8 % at a lactobacillus count of 10^9 CFU/g was chosen. The concentration of the antioxidant tocopherol was selected while simultaneously clarifying the concentration of dexpanthenol using the bioassay on the *Parametium caudatum* culture. According to the results of a series of experiments, the following concentrations were chosen: dexpanthenol – 4 %, tocopherol – 1 %. The criterion for choosing the concentration of Aristoflex AVC was the rheological stability indicators, which in a series of experiments showed the feasibility of using this structure-forming agent at a concentration of 2.0 %. The production process of the drug "Probioskin" developed is carried out according to the standard scheme and consists of 8 stages: preparation of the raw material, preparation of the oil concentrate of the probiotic component, preparation of the aqueous

concentrate of active substances, preparation of the gel base, preparation of the emulgel, dosing into tubes, packaging of tubes into packs, packaging of packs into group containers.

Conclusions. Based on the complex of studies conducted, the composition and rational technology of a soft preparation for topical use under the conventional name "Probioskin" in the form of an emulgel have been developed.

Key words: pharmacological research; soft drug; emulgel; probiotics; dermatological diseases

Вступ. Останнім часом в Україні фіксують збільшення патологій шкіри, викликаних екзогенними та ендогенними чинниками, які в комплексі сприяють зниженню імунобіологічної реактивності організму. У лікуванні хворих на інфекційні дерматози часто застосовують антибіотики, які своєю чергою ще більше порушують природний мікробіом шкіри [1, 2].

Сьогодні приділяють більше уваги місцевому застосуванню пробіотиків, бо безпосереднє нанесення пробіотиків на шкіру, ймовірно, позитивно впливає на її мікробіом. Деякі дослідження виявили вплив пробіотичних препаратів на такі стани пацієнтів, як атопічний дерматит, рани тощо [3]. Через те що концепція пробіотиків швидко розвивається, а експериментальні дослідження широко задокументовано, ми розглянули вплив пробіотиків на здоров'я шкіри.

З огляду на важливість підтримки та відновлення шкірного мікробіому в разі дерматологічних захворювань і відсутність на вітчизняному фармацевтичному ринку відповідних препаратів створення ефективних засобів для нашкірного застосування із пробіотичним компонентом постає актуальним завданням сучасної фармації.

Метою дослідження були випробування для розробки складу і технології нового м'якого препарату із пробіотичним компонентом під умовною назвою «Пробіоскін» у формі емульгелю для нашкірного застосування.

Матеріали та методи. Однорідність визначали візуальним контролем дослідних зразків на предметному склі за відсутністю видних частинок, сторонніх краплень, ознак фізичної нестабільності: агрегації, коалесценції, коагуляції частинок. Для візуального спостереження однорідності зразків використовували біологічний мікроскоп XSP-128 ULAB.

Дослідження реологічних (структурно-механічних) властивостей зразків здійснювали за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus.

Мікробіологічні дослідження та біотестування на біологічній моделі інфузорій виконували в асептичних умовах ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія) кафедри біотехнології НФаУ.

Ідентифікацію лактобактерій та кількість живих клітин як критичні показники препарату, що містить живі мікроорганізми, здійснювали на кожному етапі досліджень. Бактеріоскопічний контроль здійснювали шляхом перегляду мазків, приготованих зі зразків розчиненого препарату та пофарбованих за Грамом. Бактеріологічний контроль – шляхом висівання на густе середовище МРС-4 та рідке середовище МРС-1. Кількість живих лактобактерій (за сумісного

культивування лактобактерій із компонентами препарату на стадіях розробки та в готовому продукті) визначали методом поверхневого висівання на чашки Петрі з густим середовищем МРС-4; через 48 год інкубації за температури (37 ± 1) °C підраховували колонії, що виростили на поверхні середовища, та обчислювали кількість живих лактобактерій у КУО (колонієутворювальних одиницях) в 1 мл препарату.

Біотестування (вивчення антиоксидантних властивостей) виконували на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum*, які вирощували в живильному середовищі Лозина-Лозинського за температури 20–26 °C. Для живлення парамецій використовували живі дріжджі *Rhodotorula gracilis* із додаванням пшеничного борошна. У досліді оцінювали вплив зразків на тривалість періоду активності інфузорій у середовищі з додаванням токсичних речовин (гострий дослід). Як токсиканти використовували: 1 % розчин пероксиду водню, який в умовах *in vitro* розщеплюється до переокисних радикалів і пошкоджує переважно ліпідну частину мембрани; 14 % етилового спирту.

Результати досліджень статистично обробляли згідно з вимогами ДФУ 2.3 статті 5.3.

Результати та їх обговорення. Як пробіотичний компонент у запропонованій розробці було обрано штами *L. plantarum* 8P-A3 та *L. fermentum* 90T-C4 – класичні виробничі штами, що складають основу великої кількості вітчизняних і закордонних пробіотиків переважно у вигляді ліофілізованої біомаси та які характеризуються високими антагоністичними властивостями, специфічною активністю, безпечні для застосування людиною [4, 5].

Для посилення протимікробних властивостей розробленої лікарської форми до складу препарату додали кислоту молочну, що є метаболітом обміну речовин макроорганізму та яку можна розглядати як біологічно безпечний продукт, що вигідно відрізняється від інших антимікробних речовин [6].

Також до складу нового м'якого препарату для нашкірного застосування ми запропонували ввести декспантенол, що виявляє регенерувальну, протизапальну і репаративну дію. Використання декспантенолу разом із пробіотичним компонентом у складі однієї лікарської форми є обґрунтованим через фізіологічні потреби лактобактерій.

Оптимальною кількістю лактобактерій, що відповідає за прояв позитивних механізмів дії цих мікроорганізмів, є 10^7 - 10^9 КУО/мл (або КУО/г), але остаточний вибір кількості клітин у складі засобу визначали за сумісного культивування лактобактерій з іншими діючими компонентами [7, 8].

Вибір концентрації кислоти молочної здійснювали за методикою оцінювання ефективності антимікробних консервантів. Результати цієї серії дослідів

засвідчили, що кислота молочна в діапазоні досліджуваних концентрацій (0,2-1,0 %) володіє антимікробними та протигрибковими властивостями. Найбільш виражені антимікробні властивості щодо бактеріальних культур (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) і культур грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*) були для концентрацій 0,8 % та 1,0 %, але суттєво значущої різниці між ними не спостерігали. Через 2 доби культивування логарифм зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* відповідно становив 3,15 і 2,37; через 7 діб – 3,85 і 3,12; через 14 і 28 діб – не виявили. Для клітин грибів *Candida albicans* та *Aspergillus brasiliensis* відповідно через 2 доби логарифм зменшення кількості життєздатних клітин був 1,33 і 1,27; через 7 діб – 2,60 і 3,09, через 14 діб – 3,67 для *Candida albicans* і не виявили для *Aspergillus brasiliensis*, через 28 діб – не виявили для обох культур. Враховуючи ці результати та результати досліджень сумісного використання лактобактерій із різним вмістом кислоти молочної, для створення препарату зупинились на концентрації 0,8 % за кількості лактобактерій 10^9 КУО/г.

Концентрації декспантенолу обґрунтовували за сумісним культивуванням лактобактерій із речовиною у концентраціях 1,0, 2,5 та 5,0 % [9]. Остаточний вибір концентрації декспантенолу здійснювали під час обґрунтування концентрації токоферолу та уточнювали під час фармакологічних досліджень протизапальної активності розроблюваного препарату.

Уведення ліофілізованої біомаси лактобактерій *L. fermentum* та *L. plantarum* запропоновано здійснювати через природні рослинні олії, що завдяки спорідненості з ліпідами шкіри позитивно впливають на ліпідний обмін у тканинах і відновлення бар'єрних функцій шкіри та мають пом'якшувальні властивості.

Безпосереднє введення ліофілізованої біомаси лактобактерій в олії продемонструвало нерівномірне розподілення, скупчення кристалів та утворення великих конгломератів (рис. 1), тому було запропоновано вводити пробіотичний компонент до складу м'якої лікарської форми шляхом його попереднього розчинення в полісорбаті-80 [10]. Цей спосіб засвідчив високі показники виживаності лактобактерій (кількість живих клітин у контролі і з 3 % полісорбату-80 становила $(3,858 \pm 0,47) \cdot 10^9$ КУО/мл та $(3,992 \pm 0,342) \cdot 10^9$ КУО/мл відповідно), а такі показники, як стабільність системи та рівномірний розподіл частинок в олійному концентраті були найкращі за використання персикової олії в концентрації 10 %.

З огляду на характеристики різних видів основ, застосовуваних як носії діючих речовин, необхідність захисту клітин бактерій від дії води та збереження їх життєздатності у складі препарату нами було запропоновано використовувати емульгелеву основу. На підставі органолептичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та реологічних досліджень серед структуроутворювачів – гідроксипропілцелюлоза, натрію альгінат, Seriplus 400, Carbopol 934, Aristoflex AVC – зупинились на останньому [11].

Наступним кроком було визначення оптимальної концентрації структуроутворювача. Концентрацію Aristoflex AVC у зразках варіювали від 1 % до 2,5 % з кроком у 0,5 %, критерієм вибору були реологічні показники стабільності (рис. 1).

Структурно-механічні показники зразків збільшуються зі збільшенням концентрації полімеру Aristoflex AVC до 2,0 %. Зразок із концентрацією Aristoflex AVC 2,5 % є майже на одному рівні зі зразком із концентрацією 2,0 %. Поясненням цього може бути вірогідний поріг сольватації полімеру, за якого молекула повністю не розкручується через високу

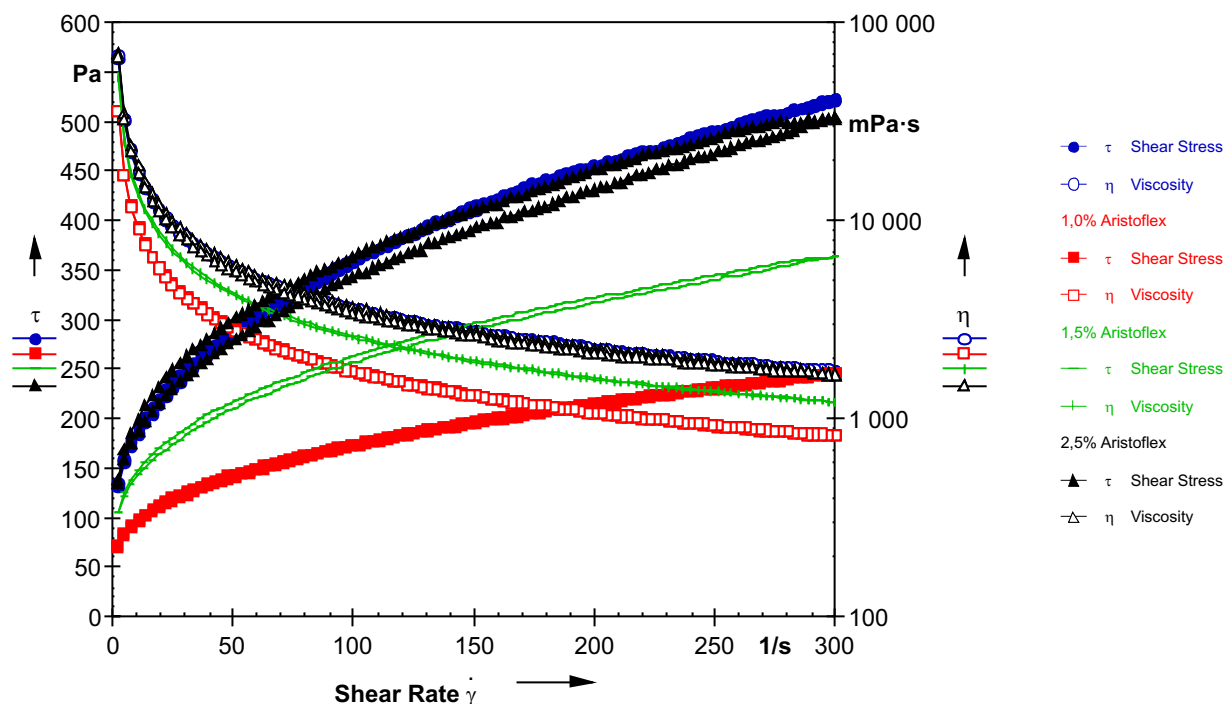


Рис. 1. Залежність напруги зсуву (τ , Pa) та структурної в'язкості (η , mPa·s) від градієнта швидкості зсуву досліджуваних зразків

структуроване дисперсійне середовище. Свідченням високо структурованого дисперсійного середовища є запізнення в часі відновлення структури, тобто на реограмах між висхідною та низхідною кривою виникає певний простір, який має назву площі петлі гістерезису. Отже, за сукупністю ознак у цій розробці як основу-носії обґрунтовано використання Aristoflex AVC у концентрації 2,0 %.

Для захисту мікроорганізмів від дії кисню та запобігання окисленню компонентів олійної фази лікарського засобу використовували антиоксидант – токоферол. Вибір концентрації антиоксиданту токоферолу з одночасним уточненням концентрації декспантенолу здійснювали за допомогою біотестування на біологічному об'єкті – культурі клітин найпростіших *Paramecium caudatum*.

Біотестування виконували на основі аналізу зростання популяції інфузорій та порівняння їх реакцій на підвищені концентрації речовин у досліджуваних пробах, що містять дослідну та контрольну популяції. Для вивчення антиоксидантної дії зразків проводили гострий дослід з використанням загальноживаних клітинних отрут: 1 % розчину перексиду водню, функція якого як токсиканту в клітині по-

в'язана з пошкодженням ліпідного шару клітинних мембран перекисними радикалами; та 14 % етилового спирту, функція якого як токсиканту в клітині пов'язана з пошкодженням білків мембран.

У цій серії дослідів готували зразки емульгелю з різним вмістом токоферолу – 0,5 %, 1 %, 1,5 %. Вибір концентрації токоферолу здійснювали, паралельно уточнюючи концентрацію декспантенолу, який, за даними літератури, окрім протизапальної та регенерувальної, володіє ще й дерматопротекторною властивістю [12]. Для вибору оптимальної концентрації кожного компонента готували базові розчини експериментальних зразків із концентраціями від 2,5 до 5,0 % із кроком 0,5 %. Сконструйовані базові розчини вивчали щодо протективної (антиоксидантної та мембраностабілізуючої) дії, зокрема було вивчено їх вплив на тривалість періоду активності інфузорій у середовищі з додаванням клітинних отрут: розчину спирту етилового (14 %) та розчину водню перексиду (1 %).

Вплив різних концентрацій декспантенолу у складі емульгелю із вмістом токоферолу 0,5 %, 1,0 % та 1,5 % на тривалість фізіологічної активності клітин *Paramecium caudatum* у середовищі клітинних отрут наведено на рис. 2–4.

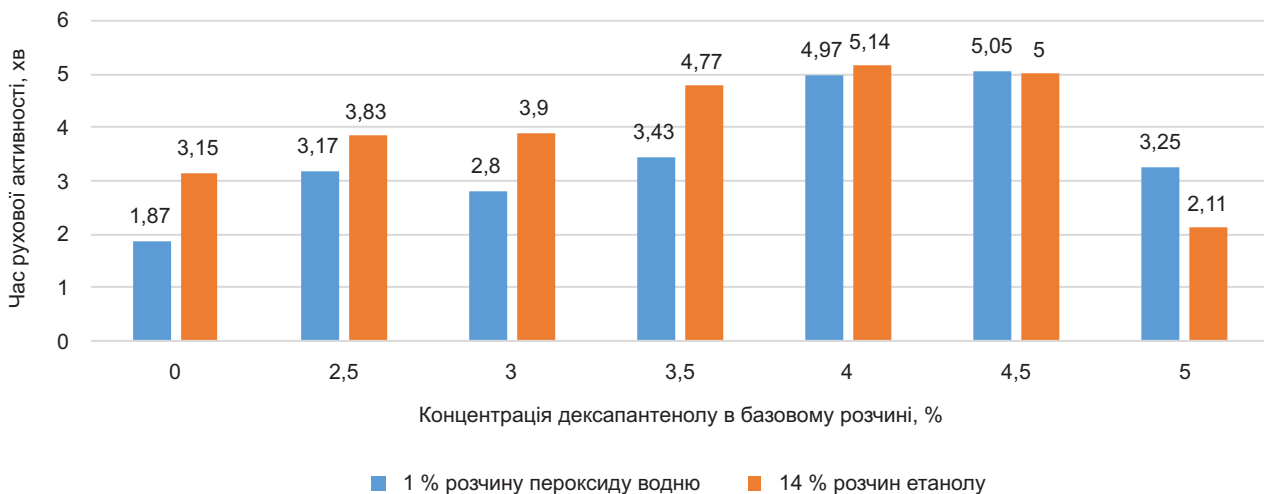


Рис. 2. Вплив різних концентрацій декспантенолу у складі емульгелю із вмістом токоферолу 0,5 % на фізіологічну активність клітин *Paramecium caudatum* у середовищі клітинних отрут

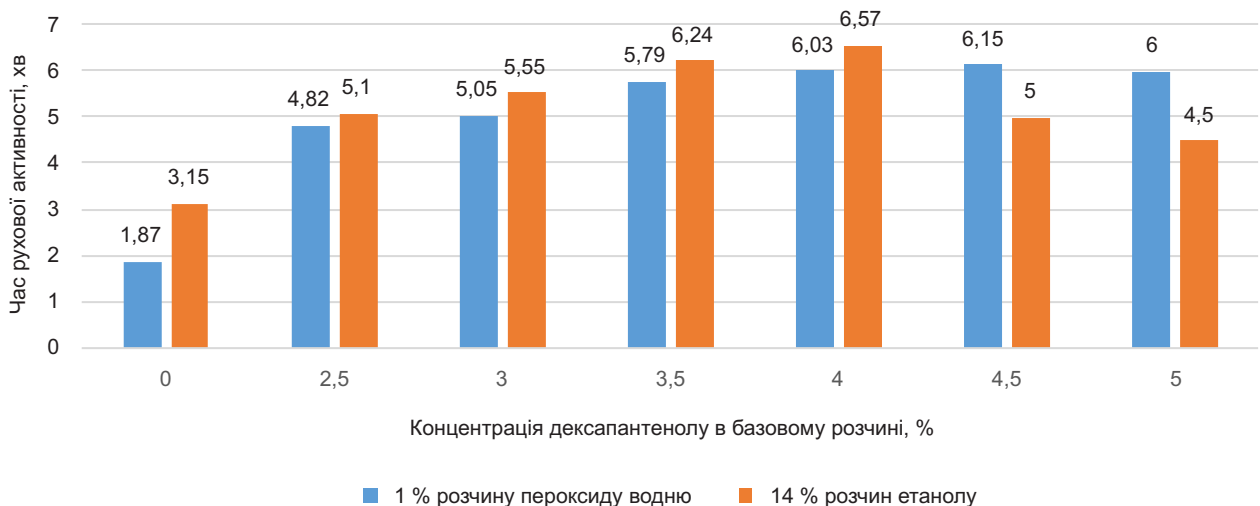


Рис. 3. Вплив різних концентрацій декспантенолу у складі емульгелю із вмістом токоферолу 1,0 % на фізіологічну активність клітин *Paramecium caudatum* у середовищі клітинних отрут

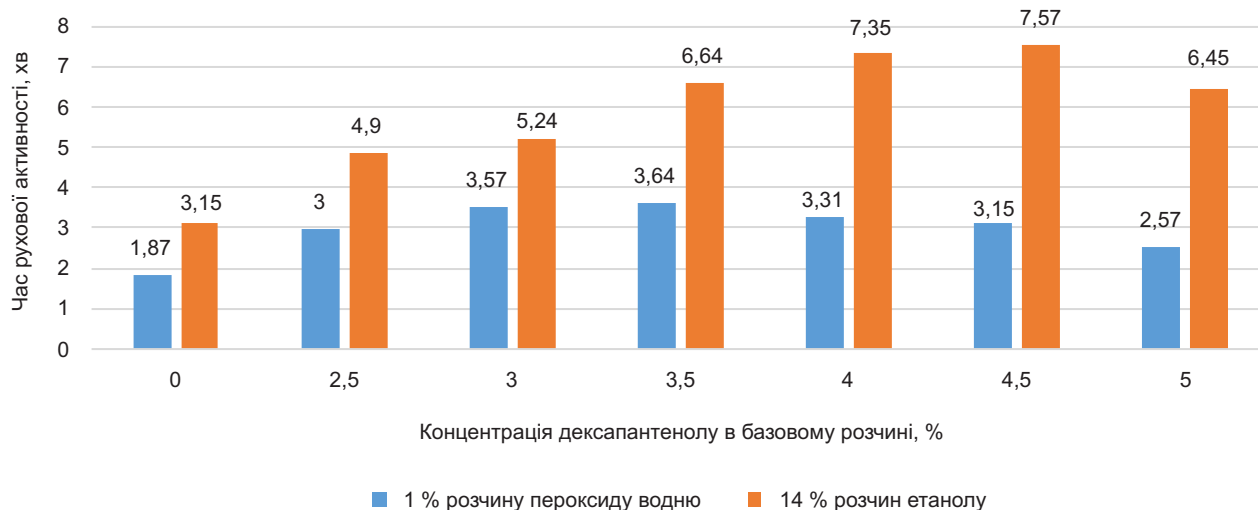


Рис. 4. Вплив різних концентрацій декспантенолу у складі емульгелю із вмістом токоферолу 1,5 % на фізіологічну активність клітин *Paramecium caudatum* у середовищі клітинних отрут

Таблиця

Вплив зразків на тривалість збереження рухової активності клітин *Paramecium caudatum* після додавання клітинних отрут

Концентрація олійного розчину токоферолу в базовому розчині зразка	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	у 14 % розчині етанолу	у 1 % розчині перексиду водню
0,5 %	5,14 ± 0,15	4,97 ± 0,06
1 %	6,57 ± 0,25	6,03 ± 0,30
1,5 %	7,35 ± 0,23	3,31 ± 0,15
Контроль	3,15 ± 0,25	1,87 ± 0,22

Примітки: n = 5; P = 95 %; (M ± m) – довірчий інтервал.

модуляції секреції медіаторів запалення лактобактеріями та секреції ними цитокінінів), здійснюючи регуляцію протизапальних системних і місцевих імунних реакцій [13, 14].

Вплив експериментальних базових розчинів зразків із різною концентрацією токоферолу (за обраної концентрації декспантенолу 4 %) на тривалість збереження рухової активності парамецій після додавання клітинних отрут зведено в табл.

Вплив розчинів зразків із токоферолом та декспантенолом виявлявся у подовженні періоду активності інфузорій під дією отрут проти контролю. Найкращі результати спостерігали за одночасного додавання 1 % розчину перексиду водню та базового розчину емульгелю із 1,0 % токоферолу. Отже, за результатами цієї серії дослідів зупинились на таких концентраціях досліджуваних речовин: декспантенолу – 4 %, токоферолу – 1 %.

На підставі комплексу проведених досліджень було запропоновано склад емульгелю під умовною назвою «Пробіоскін» у такому співвідношенні компонентів:

- ліофілізована біомаса лактобактерій (*Lactobacillus fermentum ma*/або *Lactobacillus plantarum*) із загальною кількістю клітин 10^7 - 10^9 ;

Аналіз даних рис. 2 свідчить про позитивний вплив декспантенолу та токоферолу як у випадку 1 % розчину перексиду водню, так і 14 % розчину спирту етилового. Базові розчини емульгелю із вмістом 0,5 % токоферолу та 4 % і 4,5 % декспантенолу мали максимальний протективний ефект на клітини інфузорій. Дія 4 % та 4,5 % декспантенолу з одночасним додаванням 1 % розчину перексиду водню призвела до подовження часу зупинки руху інфузорій у 2,5 раза проти контролю (час зупинки клітин під дією 1 % розчину перексиду водню 1,9 хв (контроль), а за одночасної дії 1 % розчину перексиду водню з базовими розчинами емульгелю – 5 хв), а під дією 14 % розчину етилового спирту фізіологічна активність інфузорій збільшувалась у 2,4 раза (час зупинки клітин під дією 14 % розчину етанолу 2,1 хв (контроль), а за одночасної дії 14 % розчину етанолу з базовими розчинами емульгелю – 5,1 хв).

Дія базових розчинів емульгелю з різними концентраціями декспантенолу із вмістом токоферолу 1,0 % (рис. 3) засвідчила, що збільшення антиоксидантної та мембраностабілізуючої властивостей відбувається за збільшення концентрації декспантенолу від 2,5 % до 4 %, а зменшення – за 4,5 % та 5 %. Максимальне збільшення часу рухової активності інфузорій під дією 14 % етанолу продемонстрував базовий розчин із 4,5 % декспантенолу.

Результати дослідів з базовими розчинами емульгелю із вмістом токоферолу 1,5 % (рис. 4) засвідчили, що за 1 % розчину перексиду водню максимальний протективний ефект виявляє зразок із 3,5 % декспантенолу. За 14 % етанолу максимальний протективний ефект має зразок із 4,5 % декспантенолу, однак цей зразок мав нижчі показники фізіологічної активності за 1 % розчину перексиду водню.

Аналізуючи результати трьох серій дослідів (рис. 2-4), запропонували концентрацію декспантенолу 4 % у складі емульгелю, яка у фармакологічних дослідженнях не поступалась результатам препаратів порівняння із концентрацією декспантенолу 5 % (що підтверджують дані літератури стосовно

- декспантенол – 4 %;
- молочна кислота – 2 %;
- Aristoflex AVC – 2 %;
- олія персикових кісточок – 10 %;
- полісорбат-80 – 3 %;
- пропіленгліколь – 8 %;
- токоферол – 1 %;
- вода – решта.

Технологія виробництва м'якого препарату «Пробіоскін» для наскірного застосування складається з 8 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини, що передбачає вхідний контроль та зважування компонентів – діючих (декспантенолу, кислоти молочної, ліофілізованої біомаси лактобактерій) та допоміжних (пропіленгліколю, персикової олії, полісорбату-80, Aristoflex AVC, токоферолу). Необхідну кількість діючих та допоміжних речовин зважують у герметичних ємностях на вагах, воду очищену відмірюють мірником.

Стадія 2. Ліофілізовану біомасу лактобактерій відвантажують у збірник з мішалкою, додають потрібну кількість полісорбату-80 та перемішують до однорідності. Потім додають необхідну кількість токоферолу та персикової олії. Отриману масу перемішують зі швидкістю обертання 45 об./хв до однорідної маси (контролюють візуально).

Стадія 3. Підготовлені на стадії 1 воду очищену, пропіленгліколь, молочну кислоту, декспантенол відважують у реактор з мішалкою. Отриману масу перемішують зі швидкістю обертання 100 об./хв до повного розчинення (контролюють візуально).

Стадія 4. У реактор із приготованим на стадії 3 концентратом діючих речовин відважують потрібну кількість Aristoflex AVC, залишають на 1 годину. Потім перемішують мішалкою зі швидкістю обертання 80 об./хв у вакуумі. У процесі контролюють час змішування та однорідність гелевої основи.

Стадія 5. У реактор із гелевою основою завантажують олійний концентрат. Перемішують за допомогою мішалки зі швидкістю 80 об./хв у вакуумі впродовж 30 хвилин. Після гомогенізації гелю проводять проміжний контроль продукту, для цього відбирають контрольні проби з різних ділянок реактора.

Стадія 6. За допомогою тубонаповнювального автомата емульгель фасують по 30,0 г у туби алюмінієві. Контролюють точність дозування, продуктивність автомата й правильність маркування на тубі (номер серії і термін придатності).

Стадія 7. Туби з вкладним листком поміщають у пачку з картону. Перевіряють комплектність пакування, правильність і чіткість маркування.

Стадія 8. Препарат у картонних пачках упаковують у групове пакування – коробки.

Висновки та перспективи подальших досліджень. На основі комплексу проведених фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних, технологічних, реологічних досліджень розроблено склад та раціональну технологію м'якого препарату у вигляді емульгелю під умовною назвою «Пробіоскін» для наскірного застосування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists / B. Dréno et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, № 2. P. 2038–2047. DOI: 10.1111/jdv.13965.
2. Shaheen B., Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*. 2011. № 165. P. 474–485.
3. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatology and Therapy*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 71–77. DOI:1007/s13555-020-00476-7.
4. Mukherjee S. Sebum and hydration levels in specific regions of human face significantly predict the nature and diversity of facial skin microbiome. *Sci. Rep*. 2016. № 6. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.008.
5. Requena T., Velasco M. The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2021. Vol. 221, № 4. P. 233–240 DOI: 10.1016/j.rceng.2019.07.018.
6. Naoki I., Toshiro S. Cosmetic ingredients fermented by lactic acid bacteria intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome*. 2015. № 3. P. 233–242. DOI: 10.1007/978-4-431-54607-8_20
7. Gallo R. L. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Investigation Dermatology*. 2017. Vol. 137, № 6. P. 1213–1214.
8. Use of probiotics for dermal application / B. Cinque et al. *Probiotics: Biology, Genetics and Health Aspects*. 2011. P. 221–241.
9. Soloviova A., Kaliuzhnaia O., Strelnikov L. Primary selection of the prebiotic components in the complex dermatological therapeutic and preventive medicine with probiotic. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 2 (24). P. 33–39.
10. The main stages of pharmaceutical development of emulgel “Probioskin” / A. Soloviova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 6 (34). P. 75–84. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249710.
11. Soloviova A., Kukhtenko H., Kaliuzhnaia O. Substantiation of the composition of a semi-solid dosage form with a probiotic component for use in dermatology. *Eureka: Health Sciences*. 2021. № 6. P. 54–63. DOI: 10.21303/2504-5679.2021.002181.
12. Skin Microbiome The Next Frontier for Probiotic Intervention / I. J. McLoughlin et al. *Probiotics Antimicrobial Proteins*. 2022. Vol. 14, № 4. P. 630–647.
13. Huuskonen L., Anglenius H., Tiihonen K., Ouwehand A. Probiotics and Their Various Forms Supporting Skin Health. *Probiotic Research in Therapeutics*. 2021. Vol. 57. P. 109. DOI:10.1007/978-981-16-5628-6.
14. Jo J. H., Kennedy E. A., Kong H. H. Topographical and physiological differences of the skin mycobiome in health and disease. *Virulence*. 2016. Vol. 8. P. 324–333. DOI: 10.1080/21505594.2016.1249093.

REFERENCES

1. Dréno, B., Araviiskaia, E., Berardesca, E., Gontijo, G., Sanchez Viera, M., Xiang, L. F. et al. (2016). Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30, 2, 2038–2047. doi: 10.1111/jdv.13965.
2. Shaheen, B., Gonzalez, M. (2011). A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*, 165, 474–485.
3. França, K. (2020). Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review *Dermatology and Therapy*, 11, 1, 71–77. doi:1007/s13555-020-00476-7.
4. Mukherjee, S. (2016). Sebum and hydration levels in specific regions of human face significantly predict the nature and diversity of facial skin microbiome. *Sci. Rep.*, 6. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008.
5. Requena, T., Velasco, M. (2021). The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 221, 4, 233–240. doi: 10.1016/j.rceng.2019.07.018.
6. Naoki, I., Toshiro, S. (2015). Cosmetic ingredients fermented by lactic acid bacteria intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome*, 3, 233–242. doi: 10.1007/978-4-431-54607-8_20.
7. Gallo, R. L. (2017). Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Investigation Dermatology*, 137, 6, 1213–1214.
8. Cinque, B., La Torre, C., Marchesani, G., Zocalli, G., Palumbo, P., Di Marzio, L. et al. (2011). Use of probiotics for dermal application. *Probiotics: Biology, Genetics and Health Aspects*, 221–241.
9. Soloviova, A., Kaliuzhnaia, O., Strelnikov, L. (2020). Primary selection of the prebiotic components in the complex dermatological therapeutic and preventive medicine with probiotic. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2, 24, 33–39.
10. Soloviova, A., Kaliuzhnaia, O., Strilets, O., Lytkin, D., Goryacha, O. (2021). The main stages of pharmaceutical development of emulgel “Probioskin”. *ScienceRise: Pharmaceutical Science* 6, 34, 75–84. doi: 10.15587/2519-4852.2021.249710.
11. Soloviova, A., Kukhtenko, H., Kaliuzhnaia, O. (2021). Substantiation of the composition of a semi-solid dosage form with a probiotic component for use in dermatology. *Eureka: Health Sciences*, 6, 54–63. doi: 10.21303/2504-5679.2021.002181.
12. McLoughlin, I. J., Wright, E. M., Tagg, J. R., Jain, R., Hale J. D. F. (2022). Skin Microbiome The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics Antimicrobial Proteins*, 14, 4, 630–647.
13. Huuskonen, L., Anglenius, H., Tiuhonen, K., Ouwehand, A. (2021). Probiotics and Their Various Forms Supporting Skin Health. *Probiotic Research in Therapeutics*, 57, 109. doi:10.1007/978-981-16-5628-6.
14. Jo, J. H., Kennedy, E. A., Kong, H. H. (2016). Topographical and physiological differences of the skin mycobiome in health and disease. *Virulence*, 8, 324–333. doi: 10.1080/21505594.2016.1249093.

Відомості про авторів:

Соловійова А. В., докторка філософії, асистентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: soloviova.alina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Калюжная О. С., кандидатка фармацевтичних 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 фармацевтичних 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>

Двінських Н. В., кандидатка фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, доцентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: begunova1203@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

Information about authors:

Soloviova A. V., Philosophy doctor (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: soloviova.alina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Kalyuzhnaia O. S., 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. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, 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>

Dvinskykh N. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher, associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: begunova1203@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

Надійшла до редакції 30.08.2023 р.