




УДК 616.53-002-08:615.371

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283344>

С.В. Захаров\*,   
В.К. Захаров,   
В.В. Горбунцов 

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПУРИФІКОВАНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІЗАТІВ НАЙБІЛЬШ РЕЗИСТЕНТНИХ ДО ТЕРАПІЇ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ, ЩО Є ЗБУДНИКАМИ ГНІЙНИЧКОВИХ ІНФЕКЦІЙ ШКІРИ, ПРИ ЛІКУВАННІ ЗВИЧАЙНИХ ВУГРІВ (*acne vulgaris*)

Дніпровський державний медичний університет  
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49000, Україна  
Dnipro State Medical University  
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
\*e-mail: ezakhar\_s@i.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 2. С. 93-98

Cited: *Medicni perspektivi*. 2023;28(2):93-98

**Ключові слова:** звичайні вугри, мікробіом шкіри, пурифікований бактеріальний лізат, Акневак  
**Key words:** *acne vulgaris*, *skin microbiome*, *purified bacterial lysates*, *Acnevac*

**Реферат.** Ефективність використання пурифікованих бактеріальних лізатів найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, при лікуванні звичайних вугрів (*acne vulgaris*). Захаров С.В., Захаров В.К., Горбунцов В.В. Метою роботи було вивчення ефективності застосування пурифікованих бактеріальних лізатів найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, шляхом зіставлення клінічних даних і мікробіому шкіри у хворих на акне. Результати досліджень засновані на даних комплексного обстеження до та після лікування 35 хворих на вугрову хворобу 2-3 ступеня, а також даних обстеження 15 пацієнтів групи контролю. Методи обстеження: клінічне обстеження шкіри, визначення кількісного складу та мікробіологічна ідентифікація мікробіому шкіри (бактерії родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Sarcina*, *Aerococcus*, *Acinetobacter*, *Brevibacterium*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Lactobacillus*; дріжджеподібних грибів роду *Malassesia* та *Candida*, а також плісневих грибів). У досліджених пацієнтів з вугровою хворобою репрезентативними мікроорганізмами мікробіому були *Propionibacterium acnes*, *S. epidermidis*, а також *C. lipophilicum*. У хворих на акне стабільність мікробіому здійснювалася за рахунок перерозподілу між *S. epidermidis* і *C. lipophilicum*. У пацієнтів, у комплексному лікуванні яких застосовувався засіб «Акневак»® (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.), порівняно з пацієнтами, які отримували стандартну терапію, поряд з більш ранніми строками клінічного покращення відзначалася більш рання нормалізація мікробіому шкіри. Потребують перегляду підходи до лікування вугрової хвороби антибіотиками та хіміопрепаратами. Стан мікробіому розширює погляд на патогенез вугрової хвороби та пошук інших засобів для індивідуального лікування хворих. Позитивні зміни мікробіому під впливом терапії пурифікованими бактеріальними лізатами найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, дозволяють рекомендувати використовувати її більш тривалий час – до 6 місяців.

**Abstract.** The effectiveness of the use of purified bacterial lysates of the most therapy-resistant strains of microorganisms – the causative agents of pustular skin infections in the treatment of *acne vulgaris* (*acne vulgaris*). Zakharov S.V., Zakharov V.K., Gorbuntsov V.V. The objective of the work was to study the effectiveness of the use of purified bacterial lysates of the most therapy-resistant strains of microorganisms, the causative agents of pustular skin infections, by comparing clinical data and the skin microbiome in patients with acne. The results of the study are based on the data of a comprehensive examination of 35 patients with acne of 2-3 degrees before and after treatment, as well as data of the examination of 15 patients of the control group. Examination methods: clinical examination of the skin, determination of the quantitative composition and microbiological identification of the skin microbiome (bacteria of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Sarcina*, *Aerococcus*, *Acinetobacter*, *Brevibacterium*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Lactobacillus*; yeast-like fungi of the genera *Malassesia* and *Candida*, mold fungi). In the studied patients with acne, the representative microorganisms of the skin microbiome were *Propionibacterium acnes*, *S. epidermidis*, and *C. lipophilicum*. In patients with acne, the stability of the skin microbiome

was carried out due to the redistribution between *S. epidermidis* and *C. lipophilicum*. In patients receiving "Acnevac"<sup>®</sup> (Bioveta, a. s.), a component of a complex treatment, along with earlier periods of clinical improvement, there was noted an earlier normalization of the skin microbiome in comparison with patients receiving standard therapy. Approaches to the treatment of acne with antibiotics and chemotherapy require a revision. The state of the skin microbiome broadens knowledge on the pathogenesis of acne and the search for other means for the individual treatment of patients. Positive changes in the skin microbiome under the influence of treatment with purified bacterial lysates of the most therapy-resistant strains of microorganisms, the causative agents of pustular skin infections, make it possible to recommend its use for a longer term – up to 6 months.

Однією з найбільш важливих і актуальних проблем сьогодення в сучасній дерматології є вугрова хвороба.

Вугрова хвороба в структурі захворювань шкіри посідає третє місце. Серед осіб молодого віку частота акне значно перевищує середньостатистичні показники, сягаючи майже 80%, особливо в дівчат, при цьому тяжкі форми цієї хвороби становлять від 15% до 40% [1, 2, 6, 9, 10, 11, 14].

Доведено, що провідну роль у розвитку вугрової хвороби відіграють взаємопов'язані між собою механізми: андрогенозумовлена гіперпродукція шкірного сала, яка пов'язана зі збільшенням активності ферменту 5-альфа редуктази, і підвищення чутливості дегідротестостерон-рецепторів на поверхні сальної залози; підвищення проліферації фолікулярних кератиноцитів з порушенням їх диференціації, наслідком чого є фолікулярний гіперкератоз з подальшим утворенням комедонів; колонізація сально-волоссяних фолікулів *P. acnes*, дріжджеподібними грибами роду *Malassezia* та гноєтворними бактеріями з подальшим запаленням; поширення запалення на дерму та утворення рубців [2, 6, 15].

До теперішнього часу не існує єдиної загальноприйнятої класифікації вугрової хвороби. Можливо, це пояснюється численними причинами виникнення і розвитку хвороби [5, 6, 15].

Серед міжнародних і найбільш вживаних класифікацій заслуговує уваги класифікація G. Plewig (1991), у якій вугрова хвороба подається за градацією і ступенем тяжкості. Американська академія дерматології запропонувала класифікацію, у якій розрізняють легку, середню та тяжку форми цієї хвороби [15].

Коган Б.Г. і співавтори (2012) запропонували користуватися в Україні класифікацією: перший ступінь (стадія) – комедони; другий ступінь (стадія) – поряд з комедонами спостерігаються вузлики й пустули; третій ступінь (стадія) – вузлики й пустули розташовуються не тільки на шкірі обличчя, а й на шкірі тулуба; четвертий ступінь (стадія) – глибокі запальні інфільтрати, абсцеси, рубці.

Одним з головних чинників вугрової хвороби є фолікулярний гіперкератоз, який призводить до облітерації вивідного протоку сально-волоссяного фолікула. Унаслідок цього виникають сприятливі

умови для розмноження *P. acnes* і *P. granulosum*, мікрококів та інших мікроорганізмів [2, 3, 6, 12, 15].

Уважається, що умовно-патогенна мікрофлора є пусковим механізмом інфекційно-запального процесу шкіри, коли інфікуюча доза мікроорганізмів перевищує критичний рівень фагоцитозу. Сучасними дослідженнями доведено, що на склад мікробіому шкіри впливають численні фактори, а саме: стать, вік, клімат, професія та інше [3, 8, 9, 12].

Деякими дослідженнями доведено, що структури мембрани *P. acnes* мають дію суперантигену, який сприяє запальному процесу в шкірі [9, 12].

За даними літератури мікрофлора, яка міститься в кишечнику, виконує цілу низку важливих функцій в організмі людини, порушення якої сприяє хронічному запаленню в шкірі [8, 12].

Стан мікробіому шкіри у хворих на вугрову хворобу в процесі лікування майже не висвітлений у вітчизняній літературі. З цього питання за останні роки є тільки публікація Я.Ф. Кутасевич, 2016 [3].

Наявність численних факторів патогенезу акне ускладнює лікування цієї хвороби, тому закономірним є пошук нових методів її терапії [1, 2, 10, 11].

Пурифіковані бактеріальні лізати активують імунну систему шляхом активації як неспецифічного, так і специфічного імунітету, і таким чином така терапія сприяє локалізації та усуненню запального процесу.

Перевага такої імуномодуючої терапії полягає в можливості тривалого її застосування, що запобігає рецидивам захворювання та може бути альтернативою для хворих, яким протипоказана антибіотикотерапія [1, 11].

Засіб «Акневак»<sup>®</sup> (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.) містить інактивовані ліофілізовані мікроорганізми, які відіграють важливу роль у патогенезі вугрової хвороби, такі як *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* [1].

Мета роботи – вивчити ефективність застосування пурифікованих бактеріальних лізатів найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, шляхом зіставлення клінічних даних і мікробіому шкіри у хворих на акне.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було залучено 35 хворих на вугрову хворобу 2-3 ступеня (стадії) віком від 17 до 21 років, які проходили лікування в клініці шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ). За гендерним розподілом жінок було 17, чоловіків 18. Середній вік пацієнтів становив  $18,2 \pm 0,4$  року. Група порівняння – 15 практично здорових осіб, що за гендерним станом і віком відповідали групі хворих на акне.

Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ та проведено згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усім хворим було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження, згідно з існуючими вимогами МОЗ України [5]. До критеріїв виключення з дослідження були внесені: хворі на акне 1 та 4 стадій, особи до 17 та понад 21 років, хворі на демодикоз, запальні форми маласезіозу шкіри обличчя, суху стрептодермію, рожеві вугри, періоральний дерматит.

Лікування хворих на акне здійснювали згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугри» з урахуванням сучасних визнаних міжнародних рекомендацій [5, 6, 15].

Мікробіом шкіри визначали за допомогою методу змивів-зскрібків за *Willamson et Kligman* (2001) з використанням стерильних ватних тампонів, змочених у живильному бульйоні з 1 см<sup>2</sup> поверхні шкіри. Визначення кількісного складу та мікробіологічну ідентифікацію мікробіому шкіри проводилися загальноприйнятими уніфікованими методами відповідно до вимог Наказу МОЗ України № 500 від 28.12.2002 «Про затвердження примірних положень в бактеріологічній службі системи МОЗ України» [4].

Виділені культури ідентифікували за культуральними та біохімічними властивостями. Ідентифікували бактерії роду *Staphylococcus* (зокрема *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*), родів *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* (зокрема *C. lipophilicus*, *C. minutissimum*, *C. Pseudodiphtheriticum*), *Propionibacterium* (*Propionibacterium acnes*), *Micrococcus*, *Streptococcus* (зокрема «зеленіючий» та  $\beta$ -гемолітичний стрептококи), *Sarcina*, *Aerococcus*, *Acinetobacter*, *Brevibacterium*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Lactobacillus Sarcina*; дріжджеподібних грибів роду *Malassesia* та *Candida*, а також плісневих грибів.

Як засіб, що впливає на такі патогенетичні ланки акне, як колонізація фолікулів *Propionibacterium acnes* і вивільнення медіаторів запалення, ми застосовували засіб «Акневак»<sup>®</sup> (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.). Цей засіб містить інактивовані найбільш резистентні до терапії штами мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри та акне: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* [1, 11].

Головні ефекти застосування засобу «Акневак»<sup>®</sup> (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.): непрямий (альтернативний мікробний) – це максимальна елімінація збудника за рахунок створення несприятливих умов для його виживання; проти-запальний, шляхом активації локальної проти-запальної відповіді, що впливає на макрофаги та T-лімфоцити; пребіотичний – сприяє збільшенню сапрофітної мікрофлори за рахунок витіснення агресивної умовно-патогенної мікрофлори; протирецидивний – сприяє формуванню специфічної імунологічної пам'яті, стримує процес запалення.

Клінічно ці ефекти «Акневак»<sup>®</sup> (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.) характеризуються зменшенням кількості та глибини запальних елементів, зменшенням відсотка формування постакне (плями, рубці, гіперпігментації) [1, 11].

Хворих на акне було розподілено на дві групи: група 1 (20 осіб) – хворі, яких лікували згідно з нормативними документами МОЗ України, з урахуванням визнаних міжнародних рекомендацій [8, 10, 16]; група 2 (15 осіб) – яким призначали, окрім базисної терапії, лікування засобом «Акневак»<sup>®</sup> (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.).

Методика застосування засобу «Акневак»<sup>®</sup> (БІОВЕТ/Bioveta, a. s.) була такою: 1 капсула натще 10 днів, потім 20 днів перерва. І таких три цикли.

Усі хворі були обстежені згідно з вимогами МОЗ України [5], у жінок проведено тест на вагітність. Вивчали мікробіом з ураженої ділянки шкіри хворих до лікування, після закінчення лікування та через 6 місяців по тому.

Математичну обробку одержаного цифрового матеріалу здійснювали за допомогою комп'ютерного пакету для обробки й аналізу статистичної інформації з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003<sup>®</sup> і STATISTIKA 6.1. (Stat Soft Inc., серійний номер HGAR 909 E-415882 FA) [13]. Ймовірно вважали різницю показників  $<0,05$ . Для виявлення зв'язків між показниками застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням  $\chi^2$ . Значущість між

показниками вважали імовірною, якщо її значення перевищувало критичне ( $\chi^2=3,84$ ) [7].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали результати нашого дослідження, у хворих на акне мікробіом шкіри в більшості випадків був представлений бактеріями родів *Staphylococcus*, *Propionibacterium* та *Corynebacterium* (табл.).

Також виділялись, хоча і в набагато меншій кількості, бактерії родів *Micrococcus*, *Streptococcus* (тільки  $\beta$ -гемолітичний та «зеленіючий» стрептококи), *Sarcina*, та, зрідка, мікроорганізми родів *Aerococcus*, *Acinetobacter*, *Brevibacterium*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Lactobacillus*.

Результати кількісного дослідження показали, що гриби роду *Candida* та плісеньові гриби не були повноцінними представниками мікробіому, а,

їх наявність можна було розцінити як транзиторну мікрофлору.

Нами було проведено аналіз видового складу стафілококів та коринебактерій у досліджених хворих на акне. Абсолютна більшість мікроорганізмів у них була представлена мікроорганізмами роду *Staphylococcus* (*S. epidermidis* та *S. aureus* – 82,9% (29 хворих) та 25,7% (9 хворих) відповідно); *Propionibacterium acnes* – 40,0% (14 хворих); мікроорганізмами роду *Corynebacterium* – 45,7% (16 хворих). Отримані дані щодо видового складу визначальних мікроорганізмів мікробіому шкіри статистично достовірно відрізнялися від таких у здорових осіб групи контролю ( $p<0,05$ ).

Таким чином, кількісний склад мікробіому шкіри у хворих на акне визначається мікроорганізмами родів *Corynebacterium*, *Propionibacterium* та *Staphylococcus*.

### Видовий склад мікроорганізмів родів *Staphylococcus*, *Propionibacterium* та *Corynebacterium* у хворих на вугрову хворобу, КУО/см<sup>2</sup>

Діагноз	Здорові донори, n=15	Хворі на акне 2 стадії, n=20	Хворі на акне 3 стадії, n=15
Види мікроорганізмів			
<i>S. epidermidis</i>	86,7%*	85%*	80%*
<i>S. aureus</i>	13,3%*	25%*	26,7%*
<i>Propionibacterium acnes</i>	26,7%	40,0%	40,0%
<i>C. lipophilicus</i>	80%**	88,9%**	85,6%**
<i>C. minutissimum</i>	20%**	22,2%**	28,6%**
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	20%**	33,3%**	57,1%**

**Примітки:** \* – відсоток мікроорганізмів цього виду серед усіх виділених мікроорганізмів роду *Staphylococcus*; \*\* – відсоток мікроорганізмів цього виду серед усіх виділених мікроорганізмів роду *Corynebacterium*; дані щодо видового складу визначальних мікроорганізмів мікробіому шкіри статистично достовірно відрізнялися від таких у здорових осіб групи контролю ( $p<0,05$ ).

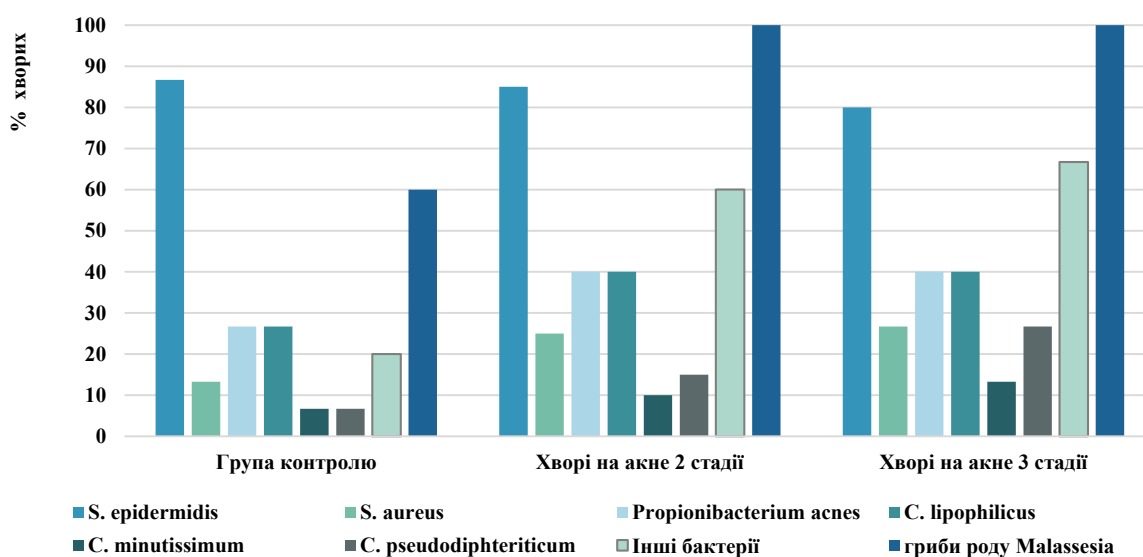
Як свідчать дані з таблиці, абсолютна більшість мікроорганізмів роду *Staphylococcus* була представлена *S. epidermidis*, а роду *Corynebacterium* – *C. lipophilicus*. При цьому нами не відмічена залежність від стадії (ступеня) вугрової хвороби відсотка *Propionibacterium acnes*, а також відсотка *S. epidermidis*, *S. aureus* та *C. lipophilicus* серед відповідних родів ( $p<0,05$ ).

Відносний склад мікробіому шкіри в досліджених показано на рисунку.

Нами були також вивчені кількісні показники видового складу репрезентативних мікроорганізмів мікробіому шкіри в досліджених хворих на вугрову хворобу. У досліджених хворих на акне стабільність загальної кількості

мікробіому шкіри відбувалося за рахунок перерозподілу між *S. epidermidis* і *C. lipophilicus*. Так, загальна кількість *S. epidermidis* зменшувалася (з  $35,28 \pm 0,23$  КУО / см<sup>2</sup> до  $3,38 \pm 0,1$  КУО / см<sup>2</sup> ( $p<0,05$ )). І навпаки – збільшувалася загальна кількість *C. lipophilicus* (з  $5,64 \pm 0,12$  КУО / см<sup>2</sup> до  $62,24 \pm 5,8$  КУО / см<sup>2</sup> ( $p<0,05$ )).

Загальна кількість КУО *Propionibacterium acnes* у досліджених хворих не залежала від стадії хвороби ( $p<0,05$ ). При цьому у хворих з 3 стадією (ступенем) вугрової хвороби спостерігалось суттєве ( $p<0,05$ ) збільшення кількості КУО стафілокока з гемолітичними властивостями до  $78,8 \pm 0,63$  КУО / см<sup>2</sup>.



Дані щодо видового складу визначальних мікроорганізмів мікробіому шкіри статистично достовірно відрізнялися від таких у здорових осіб групи контролю ( $p < 0,05$ ).

#### Відносний склад мікробіому шкіри в досліджених

Отримані дані щодо вивчення мікробіому шкіри в досліджених хворих можуть свідчити про те, що *S. epidermidis* і *C. lipophilicus* можна розцінювати як визначальні мікроорганізми в оцінці мікробіому шкіри при вугровій хворобі.

У процесі спостереження за 20 хворими першої групи, які отримували системні ретиноїди, уже наприкінці 3 місяця терапії спостерігалось суттєве покращення стану шкіри у 12 хворих; а в інших 8 хворих, які мали тяжкий перебіг хвороби, – через 5-6 місяців. І тільки через 6 місяців у всіх хворих спостерігалось стійке покращення стану шкіри.

У хворих другої групи (15 пацієнтів) у лікуванні поряд з системними ретиноїдами протягом 3 місяців застосовували засіб «Акневак»® (БІОВЕТ/Біовета, а. с.). У 10 пацієнтів цієї групи вже наприкінці другого місяця спостерігалось значне покращення стану шкіри; у 5 пацієнтів суттєве покращення настало через 4,5 місяці. У жодного пацієнта не спостерігалось побічних ефектів під час лікування.

Дослідження показників мікробіому шкіри у хворих на звичайні вугрі після лікування проводились відразу після закінчення терапії та через 6 місяців по тому.

Загальна кількість мікроорганізмів, кількість *S. epidermidis*, *S. aureus* та *Propionibacterium acnes* не зазнали позитивної динаміки відразу після лікування в першій групі хворих, яких лікували тільки системними ретиноїдами. У другій групі хворих, яких лікували системними

ретиноїдами та вакциною, відразу після лікування відзначалось статистично незначне підвищення кількості цих мікроорганізмів.

Через 6 місяців після лікування в першій групі хворих спостерігались тільки такі зміни мікробіому шкіри, як статистично значуще підвищення загальної кількості мікроорганізмів та кількості *S. epidermidis* та *C. lipophilicus*. У ці ж терміни в другій групі спостерігалась нормалізація до рівня здорових осіб загальної кількості мікроорганізмів, кількості *S. epidermidis*, *C. lipophilicus*, а також достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення відсотка *S. aureus* та *Propionibacterium acnes*.

Таким чином, треба звернути увагу на те, що в попередніх дослідженнях [3, 8, 9, 12] недостатньо було вивчено роль дріжджеподібних грибів роду *Malassezia* в мікробіоті шкіри хворих на звичайні вугри, що, на нашу думку, може бути підставою для проблем антибіотикотерапії цих хворих.

Іншим важливим аспектом попередніх досліджень, що може бути підґрунтям до проблем лікування цієї патології, можна вважати недостатню увагу [9, 10, 12, 15] до співвідношення піогенної та непіогенної бактеріальної мікрофлори у хворих на вугрову хворобу, на важливість чого вказують результати проведеного нами дослідження в динаміці спостереження результатів лікування хворих з цією патологією.

Також можна цілком погодитися з твердженнями Бієнкової М. та співавт. [1], а також Parvin Z.



et al. [11] про те, що лише етіотропною терапією не можна вирішити проблему лікування такого, на перший погляд, простого захворювання, як *acne vulgaris*, але, безумовно, доцільна імуномодуюча терапія цієї патології потребує подальшого дослідження та удосконалення з урахуванням нових отриманих даних. У цьому аспекті можна вважати цінними отримані в проведеному дослідженні дані щодо динаміки змін мікробіому протягом тривалого періоду спостереження та зв'язок цих змін з проявами вугрової хвороби.

#### ВИСНОВКИ

1. Призначення антибіотиків і хіміопрепаратів для лікування звичайних вугрів потребує перегляду підходів до лікування цими засобами.

2. Стан мікробіому шкіри розширює погляд на патогенез вугрової хвороби та пошук інших засобів для індивідуального лікування хворих.

3. Позитивні зміни мікробіому шкіри під впливом використання пурифікованих бактеріальних лізатів найбільш резистентних до терапії штамів мікроорганізмів, що є збудниками гнійничкових інфекцій шкіри, дозволяють рекомендувати її використовувати більш тривалий час – до 6 місяців.

#### Внески авторів:

Захаров С.В. – концептуалізація, методологія;  
Захаров В.К. – дослідження, ресурси, курація даних;

Горбунцов В.В. – дослідження, ресурси, курація даних, написання – рецензування та редагування.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Bienova M, Kucherovi R. [Evaluation of the effectiveness of vaccine therapy ("Acnevac®") in the treatment of acne papulopustulosa]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2019;1(72):75-8. Ukrainian.
2. Diudiun AD, Polion NN, Reznichenko NYu, Svirid SG, Gorbuntsov VV. ["AEvit" in the complex treatment of patients with acne]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2018;2:48-55. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-2-48>
3. Kutasevich YaF, Joraeva SL, Mangusheva VYu. [Study of the composition of the skin microbiota, analysis of its antibiotic resistance in patients with allergic dermatoses]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2018;1(78):101-7. Ukrainian.
4. [About the consolidation of approximate provisions in the bacteriological services of the system of the Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 500 dated 28 Dec 2002]. [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 12]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0500282-02#Text>
5. [Protocol on the provision of medical assistance we are sick in the vulgar. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 312 on 05 Aug 2009. About the hardened clinical protocols for medical aid, we are ill at dermatovenerological ailments]. [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 12]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0312282-09#Text9>
6. *Acne vulgaris: management*. NICE guideline. NICE Publ.; 2021. 53 p. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng198](http://www.nice.org.uk/guidance/ng198)
7. Antwi-Boasiako C. *Statistics and Research Methods for Medical Scientists*. Mabel Ntiamoah; 2020. 246 p.
8. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038-47. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13965>
9. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;Sep 21(Suppl 1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>
10. Karadag AS, Aslan KM, Wu CY, Chen W, Parish LC. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):73-8. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16686>
11. Parvin Z, Kowsar M, Jafar A, Jafar S, Ali A. A Therapeutic Oral Vaccine Candidate against Propionibacterium acnes: Preparation and Immunological Evaluation of Nanoparticles Encapsulated Sialidase-CAMP Fusion Protein. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2020;63(1):e20190427. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-202019042>
12. Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):691-9. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18230>
13. Segall Richard S, Niu Gao. *Open Source Software for Statistical Analysis of Big Data: Emerging Research and Opportunities*. Engineering Science Reference. 2020. 256 p.
14. Xu S, Zhu Y, Hu H, Liu X, Li L, Yang B, et al. The analysis of acne increasing suicide risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26035. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026035>
15. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.e33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>

Стаття надійшла до редакції  
31.10.2022