

УДК 606:61+ 615.2+ 604

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.212>І. В. Лич¹, А. О. Угрин¹, І. М. Волошина²¹ Національний університет харчових технологій² Київський національний університет технологій та дизайну

ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА: БІОСИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Актуальність. Гіалуронова кислота знайшла широке застосування в медицині, хірургії, дерматології, гінекології, володіє антимікробними та противірусними властивостями, а за рахунок високої молекулярної маси є пролонгатором дії активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у складі лікарських засобів. Таким чином, спектр застосування гіалуронової кислоти досить широкий і постійно поповнюється, що приводить до підвищення попиту на даний вид біополімера, а, отже, підвищує інтерес до альтернативних джерел його отримання. Стаття присвячена актуальним напрямкам оптимізації біосинтезу гіалуронової кислоти звичайними і генетично модифікованими штамми бактерій, аналізу вибору поживних середовищ для їх культивування та застосування біополімеру.

Мета роботи. У своїй роботі ми мали на меті узагальнити наявні у науковій літературі відомості щодо відомих штамів-продуцентів, які використовуються для біосинтезу гіалуронової кислоти та провести аналіз можливих сфер застосування препаратів на її основі.

Результати та їх обговорення. Проаналізувавши літературу, можна сказати, що існує багато різних штамів-продуцентів гіалуронової кислоти, а саме бактерії *Streptococcus* і *Pasteurella*. Однак вони можуть володіти патогенними властивостями і здатні синтезувати гіалуронову кислоту до 6-7 г/л упродовж 120 год. Також учені створюють нові генетично модифіковані штамми *Lactococcus lactis*, *Corynebacterium glutamicum*, *Escherichia coli*, *Pichia pastoris*. Найбільший вихід гіалуронової кислоти спостерігається при культивуванні *C. glutamicum* (8,3 г/л упродовж 48 год). Пошук нових штамів є актуальним ще й тому, що гіалуронова кислота завдяки своїй унікальній біосумісності та в'язкопружним властивостям є дуже важливою складовою лікарських препаратів, які застосовуються в медицині, косметології та ветеринарії.

Висновки. Необхідно проводити пошук нових продуцентів гіалуронової кислоти та продовжувати різні маніпуляції з існуючими та генетично-модифікованими штамми, оскільки препарати на її основі користуються надзвичайно великим попитом на ринку фармацевтичних препаратів та косметологічних засобів.

Ключові слова: гіалуронова кислота; біополімери; мікробний синтез; медицина; косметологія; оптимізація біосинтезу

I. Lych¹, A. Uhryn¹, I. Voloshina²¹ National University of Food Technologies² Kyiv National University of Technologies and Design

Hyaluronic acid: biosynthesis and application

Topicality. Hyaluronic acid with its antimicrobial and antiviral properties has found applications in medicine and cosmetics. Due to the high molecular weight, it prolongs the action of the active pharmaceutical components. The application spectrum of hyaluronic acid and hyaluronic acid-based products is increasing permanently. Therefore, new microbial producers of hyaluronic acid and new technologies for its biosynthesis are intensively developed.

Aim. To compile integration of the advances in producers selection, and advances in the development of technologies and the hyaluronic acid applications.

Results and discussion. The strains from the genera *Streptococcus* and *Pasteurella* are the main bacterial producers of hyaluronic acid. However, they are able to synthesize hyaluronic acid in concentrations lower than 7 g/l after 120 hours of cultivation and their use limited by potential pathogenic properties. To improve technological parameters of biosynthesis, new genetically modified strains of *Lactococcus lactis*, *Corynebacterium glutamicum*, *Escherichia coli*, and *Pichia pastoris* were constructed. The highest yield of hyaluronic acid, 8.3 g/l, is observed during the cultivation of *C. glutamicum* for 48 hours.

Conclusions. Searching and construction of new hyaluronic acid producers and biotechnological improving when cultivated are the major points in the development of hyaluronic acid production for pharmaceuticals and cosmetic applications.

Key words: hyaluronic acid; biopolymers; microbial synthesis; medicine; cosmetology; optimization of biosynthesis

И. В. Лыч¹, А. О. Угрин¹, И. Н. Волошина²¹ Национальный университет пищевых технологий² Киевский национальный университет технологий и дизайна

Гиалуроновая кислота: биосинтез и использование

Актуальность. Гиалуроновая кислота нашла широкое применение в медицине, хирургии, дерматологии, гинекологии, обладает антимикробными и противовирусными свойствами, а за счет высокой молекулярной массы является пролонгатором действия активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в составе лекарственных средств. Таким образом, спектр применения гиалуронової кислоти достаточно широк и постоянно пополняется, что приводит к повышению спроса на данный вид биополімера, а следовательно, возрастанию интереса к альтернативным источникам её получения. Статья посвящена актуальным направлениям оптимізації біосинтезу гіалуронової кислоти обычными и генетически модифицированными штаммами бактерий, анализа выбора питательных сред для их культивирования и применения биополімера.

Цель работы. Целью нашей работы представлялось обобщение имеющихся в научной литературе сведений об известных штаммах-продуцентах, которые используются для биосинтеза гиалуроновой кислоты, и проведение анализа возможных сфер применения препаратов на её основе.

Результаты и их обсуждение. Проанализировав литературу, можно сказать, что существует много различных штаммов-продуцентов гиалуроновой кислоты, а именно бактерии *Streptococcus* и *Pasteurella*. Однако они могут обладать патогенными свойствами и способны синтезировать гиалуроновую кислоту до 6-7 г/л в течение 120 часов. Также ученые создают новые генетически модифицированные штаммы *Lactococcus lactis*, *Corynebacterium glutamicum*, *Escherichia coli*, *Pichia pastoris*. Наибольший выход гиалуроновой кислоты наблюдается при культивировании *C. glutamicum* (8,3 г/л в течение 48 часов). Поиск новых штаммов актуален еще и потому, что гиалуроновая кислота благодаря своей уникальной биосовместимости и вязкоупругим свойствам является очень важной составляющей лекарственных препаратов, применяемых в медицине, косметологии и ветеринарии.

Выводы. Необходимо проводить поиск новых продуцентов гиалуроновой кислоты и продолжать различные манипуляции с существующими и генетически модифицированными штаммами, поскольку препараты на ее основе чрезвычайно востребованы на рынке фармацевтических препаратов и косметологических средств.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; биополимеры; микробный синтез; медицина; косметология; оптимизация биосинтеза

ВСТУП

В останні роки медицина, фармація і косметологія все частіше використовують високомолекулярні сполуки (ВМС) як основу діючих, а також допоміжних, коригувальних речовин і наповнювачів [1, 2].

Однією з найбільш потрібних у медицині і косметології ВМС на сьогодні є гіалуронова кислота (ГК). Остання належить до групи несольфатованих глюкозаміногліканів (побудована з фрагментів D-глюкуронової кислоти і N-ацетил-D-глюкозоаміну, з'єднаних β-1-3-глікозидним зв'язком). На відміну від сполук, що належать до родини глюкозаміногліканів, не утворює численних ізомерів і завжди незалежно від джерела отримання є хімічно стабільною [1, 2].

Завдяки цьому гіалуронова кислота знайшла своє застосування в медицині, а саме хірургії (замінник синовіальної рідини в суглобах), дерматології (ремодельований агент при корегуванні вікових деформацій шкіри обличчя, особливо шкіри навколо очей), гінекології. Окрім цього доведено, що гіалуронова кислота володіє антимікробними та противірусними властивостями, а за рахунок високої молекулярної маси ГК є пролонгатором дії активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у складі лікарських засобів. Таким чином, завдяки своїм високим вологоутримувальним та в'язкопружним властивостям були розроблені багаточисельні біомедичні, фармацевтичні і косметичні продукти, що, в свою чергу, постійно підігріває інтерес до альтернативних джерел її отримання [1, 3, 18].

На теперішній час існують два методи отримання гіалуронової кислоти: фізико-хімічний метод, який полягає в екстрагуванні гіалуронату з тканин тварин і біотехнологічний метод. Нині фізико-хімічний метод одержання ГК майже не використовується, що пов'язано, в першу чергу, з етичними аспектами, необхідністю додаткового очищення продукту (ГК екстрагується разом з білками-супутниками) та високою собівартістю [4, 5].

Найбільш популярним у країнах Європейського Союзу залишається біотехнологічний метод отримання ГК, що дозволить масштабувати виробництво, отримати продукт високого ступеня очищення, який не містить домішок, а отже проявляє низьку алергенність.

Нині розроблені технології отримання гіалуронату, що передбачають культивування бактерії родів *Streptococcus* і *Pasteurella*. Незважаючи на це, останніми роками досліджується можливість отримання надпродуцентів гіалуронової кислоти, вдосконалення методів їх культивування для використання такого продукту мікробного синтезу у багатьох галузях промисловості [6, 20].

Шляхи біосинтезу гіалуронової кислоти. Гіалуронова кислота (ГК) або гіалуронат – лінійний глікозаміноглікан, що складається з повторюваних дисахаридів глюкоуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну. Молекулярні маси ГК, отриманої з різних джерел, варіюють у межах 10^4 - 10^7 Да. Молекула ГК через наявність карбоксильних груп негативно заряджена, що дозволяє їй зв'язуватися з молекулами води з утворенням в'язких гелів, що, в свою чергу, разом із відсутністю імуногенності і токсичності зумовлює її використання у багатьох галузях [2, 4].

У літературі описана інформація щодо мікробного синтезу гіалуронової кислоти представниками роду *Streptococcus*, оптимізації синтезу шляхом використання відходів як субстратів [2, 4, 7-13, 20], відомості щодо генетичної та метаболічної інженерії продуцентів ГК [6, 14-17]. Така велика кількість інформації пов'язана, перш за все, з широким спектром властивостей, які проявляє гіалуронова кислота, та можливостями її використання у багатьох галузях промисловості та медицини [18, 19].

Мікробний синтез гіалуронової кислоти вперше був налагоджений у 1980-х роках за допомогою штаму *Streptococcus zooepidemicus* [2, 4]. З тих пір кількість публікацій щодо використання цього продуцента збільшується, що пов'язано, перш за все, з високим виходом гіалуронової кислоти (до 6-7 г/л) на середовищі з глюкозою [4]. Недивлячись на це, наявні повідомлення про підвищення синтезу гіалуронової

кислоти шляхом внесення в середовище різних катіонів. Так, у роботі [7] було досліджено вплив катіонів K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} на синтез гіалуронату штамом *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* ATCC 39920. Автори показали, що жоден з катіонів, внесених у середовище з глюкозою, не інгібував ріст клітин продуцента. Що ж до синтезу гіалуронової кислоти, то позитивний ефект (збільшення її концентрації на 22 %) спостерігали лише при виключенні зі складу поживного середовища іонів натрію, що може бути пов'язано з підтримкою потенціалу протонів всередині клітини.

Незважаючи на позитивний ефект синтезу ГК на середовищі з глюкозою, перспективним є використання інших джерел вуглецю, зокрема різноманітних субстратів, що дозволить зменшити собівартість синтезу ГК. Так, у літературі є інформація щодо використання штамом *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* ATCC 39920 для синтезу гіалуронату гідролізату білкового концентрату сої, концентрату білка сироватки, соку яблука кеш'ю (плодоніжка, на якій росте сам горіх) та кукурудзяного екстракту [8, 9]. Встановлено, що найвищий вихід гіалуронової кислоти спостерігали на середовищі, яке містило сок яблука кеш'ю у поєднанні з дріжджовим автолізатом (0,89 г/л), дріжджовим та кукурудзяним екстрактом (0,85 г/л). Такі ж показники синтезу гіалуронату були одержані при культивуванні штаму на середовищі з глюкозою (0,86 г/л). Варто зазначити, що молекулярна маса гіалуронової кислоти при використанні яблучного соку була найвищою і становила $1,92 \times 10^4$ Da [8, 9].

У наступній роботі [8, 9] авторами було встановлено, що збільшення концентрації дріжджового екстракту до 60 г/л у середовищі з соком яблука кеш'ю та аерація середовища супроводжуються збільшенням кількості синтезованої гіалуронідази до 1,76 г/л у порівнянні з використанням яблучного соку з дріжджовим автолізатом при бродінні (0,49 г/л).

Також є інформація про можливість використання гідролізованої м'яси як субстрату для синтезу гіалуронової кислоти штамом *S. zooepidemicus* ATCC 39920 [10]. Так, наявність у поживному середовищі м'яси у концентрації 85,35 г/л та дріжджового автолізату забезпечувало синтез 2,83 г/л гіалуронової кислоти за умов культивування: аерація, температура 37 °C та pH 8,0. Значно менші показники синтезу (0,38 г/л) були отримані при культивуванні *S. zooepidemicus* ATCC 39920 на середовищі з попередньо не обробленою м'ясою (30 г/л) та дріжджовим автолізатом (30 г/л). Такі дані свідчать про необхідність попередньої обробки м'яси перед використанням для синтезу ГК [10, 11].

Цікавими є дослідження використання як джерела вуглецю та азоту мідій та відходів переробки тунця для синтезу гіалуронової кислоти *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* ATCC 35246 [10, 11]. Так, використання середовища, що містило глюкозу та відходи переробки тунця, забезпечувало синтез 2,41 г/л

гіалуронідази, поєднання триптон та мідій – 2,33 г/л, а глікогену з мідій та відходів переробки тунця – 2,46 г/л. Синтез гіалуронової кислоти на контрольному середовищі (глюкоза, дріжджовий екстракт, триптон та солі) становив 3,07 г/л. Отримані результати вказують на можливість використання побічних продуктів для мікробного синтезу гіалуронової кислоти.

Також наявні відомості про використання для синтезу гіалуронової кислоти білків, що добуваються шляхом гідролізу з внутрішніх органів (тельбухів) котячої акули. Використання такого гідролізованого протеїну (5 г/л), глюкози (50 г/л) та дріжджового екстракту (5 г/л) забезпечує синтез 2,32 г/л гіалуронової кислоти штамом *S. zooepidemicus* ATCC 35246 [7, 13].

Нині для синтезу гіалуронової кислоти вже створені генно-інженерні штами *Lactococcus lactis* [6, 14], *Corynebacterium glutamicum* [15, 16], *Escherichia coli* [6, 14], *Pichia pastoris* [6, 17].

Lactococcus lactis через наявність статусу GRAS є перспективним продуцентом гіалуронової кислоти. Створення генно-інженерних штамів цього продуцента передбачає перенесення генів *hasA*, *hasB*, *hasC*, *hasD* and *hasE* (зокрема з *S. equi subsp. zooepidemicus*), що кодують синтез гіалуронідази. Тим не менше, концентрація гіалуронової кислоти є досить низькою. При цьому всі генно-інженерні штами здатні до синтезу ГК лише на середовищі з глюкозою [6, 14]. Незважаючи на використання глюкози як джерела вуглецю, синтез ГК є дуже низьким: *L. lactis* NZ9000, що має гени *HasA*, *HasB*, *HasC* від *Streptococcus zooepidemicus*, синтезує лише 0,43 г/л гіалуронату, введення генів *HasA*, *HasB* і *glmU* та опеону від *S. zooepidemicus* (ко-експресія *HasA* та *HasB* генів) у геном продуцента дозволило збільшити кількість глюкози лише до 0,59 та 0,61 г/л відповідно [6, 14].

Для синтезу гіалуронової кислоти *C. glutamicum* створюють набір експресивних векторів (*HasA*), що кодують ГК синтетази у *S. equi subsp. zooepidemicus*. При цьому концентрація гіалуронової кислоти не перевищувала 2,3 г/л [14, 15]. У 2016 р. був створений штам *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* ATCC 39920, який містив штучно створені гени (за допомогою ПЦР), що кодують синтез гіалуронової кислоти. Для забезпечення синтезу гіалуронової кислоти культивування проводили у середовищі, що містило різні джерела вуглецю (глюкозу, сахарозу, мальтозу та фруктозу), азоту (дріжджовий екстракт, м'ясний відвар, пептон, кукурудзяний екстракт) та їх комбінації. Найвища концентрація гіалуронової кислоти (8,3 г/л) спостерігалася на середовищі, що містило глюкозу та дріжджовий автолізат [14, 16].

У свій час генно-інженерні штами *E. coli* (наприклад JM109) на середовищі з глюкозою здатні синтезувати до 2,0-3,8 г/л гіалуронової кислоти з високою молекулярною масою. Окрім цього такі штами є перспективними об'єктами для синтезу гіалуронідази людини [14].

Наявні також дані з використання еукаріотичних клітин для синтезу гіалуронової кислоти. Так, генно-інженерний штам *Pichia pastoris* на середовищі з глюкозою та дріжджовим автолізатом синтезує 1,7 г/л гіалуронової кислоти, яка характеризується великою молекулярною масою [17].

Проаналізувавши літературні дані, можна зробити висновок щодо перспективності існуючих штамів-продуцентів синтезу гіалуронової кислоти. Найвищі показники синтезу гіалуронової кислоти спостерігаються при культивуванні штаму *S. equi* subsp. *zooepidemicus* ATCC 35246 та *C. glutamicum*/pXMJ19-Ptac-ssehasA-hasB – 3,07 та 8,3 г/л відповідно, при цьому склад поживних середовищ для цих продуцентів відрізняється лише кількістю солей [15, 16]. Окрім цього важливою складовою при виборі біологічного агента є тривалість процесу біосинтезу та вартість поживного середовища. Так, для штаму ATCC 35246 тривалість культивування становить 120 год, в той час як для *C. glutamicum*/pXMJ19-Ptac-ssehasA-hasB – лише 48 год [15, 16].

Незважаючи на достатню кількість публікацій щодо оптимізації синтезу гіалуронової кислоти представниками роду *Streptococcus*, варто зазначити, що вони можуть бути патогенними по відношенню до людини, що вимагає дотримуватися більш суворих заходів з біозахисту та біобезпеки. Така ситуація зумовлює потребу у створенні генно-інженерних штамів-продуцентів гіалуронової кислоти, які є безпечними для людей та більш продуктивними.

Використання гіалуронової кислоти. Проаналізувавши літературні дані, можна зробити висновок, що гіалуронова кислота є одним з головних компонентів позаклітинного матриксу. Завдяки своїм біологічним властивостям ГК має кілька клінічних застосувань у медицині (естетична хірургія, дерматологія, стоматологія, ортопедія та офтальмологія), у косметології і ветеринарії [3, 18].

Фізико-хімічні властивості ГК і її фізіологічна роль для людей поряд з її універсальними властивостями, такими як біосумісність, неімуногенність, здатність до біологічного розкладання та в'язкість довели, що це ідеальний біоматеріал для медичних та фармацевтичних препаратів [1, 18, 22], а також для захисту медичних поверхонь від колонізації мікроорганізмами та утворення біоплівки [19, 21].

Гіалуронат має властивості підвищувати активність інтерферону, тим самим чинить виразну протівірусну дію. Була доведена висока активність препаратів на основі гіалуронової кислоти щодо вірусу герпесу і деяких інших.

За даними деяких джерел високомолекулярна гіалуронова кислота є пролонгатором дії інших речовин. За рахунок високої в'язкості гіалуронату речовини виділяються в тканини впродовж тривалого часу. Створюється так зване депо, з якого біологічно

активні речовини поступово дифундують в організм. Це дозволяє збільшити терапевтичну широту, потенціювати в деяких випадках фармакологічний ефект, знизити побічні ефекти, а також розширити можливості застосування інших лікарських речовин (стероїдних препаратів, антибіотиків, пептидів) у комбінації з гіалуроновою кислотою [1, 18, 19, 21].

Використання гіалуронової кислоти у медицині. Більшість робіт щодо використання ГК в медицині стосується її ролі у лікуванні ушкоджень суглобів [22, 23]. Перш за все це пов'язано зі зменшенням механічного впливу на суглоб за рахунок поповнення вмісту ГК у синовіальній рідині. Окрім цього ГК стимулює синтез хондроїтину сульфату, попереджає втрати глюкозаміноглікану у хрящовому матриксі [12, 22]. Варто зазначити, що нині для лікування ушкоджень суглобів використовуються препарати гіалуронової кислоти з високою чи середньою молекулярною масою від 1000 кДа до 4 МДа, що, в першу чергу, пов'язано з тим, що природна синовіальна рідина людини містить ГК з подібною молекулярною масою [23]. У вітчизняній літературі наявні відомості про ефективність лікування пошкоджень суглобів вітчизняними препаратами на основі гіалуронової кислоти. Так, препарат «Сингінал» – 1 %-й розчин ГК, отриманої мікробіологічним шляхом з *Streptococcus zooepidemicus* (виробник ПАТ «Фармак»), є ефективним у комплексному лікуванні пацієнтів із застарілими внутрішньосуглобовими пошкодженнями та дегенеративними змінами суглобового хряща [24].

Окрім цього наявні відомості про використання препарату «Інстилану» – основою є гіалуринат натрію (виробник «Юрія-Фарм») – у лікуванні запальних змін нижніх сечовивідних шляхів [26]. Авторами було встановлено, що при введенні внутрішньоміхурово 50 мл препарату (при концентрації гіалуронату натрію 0,16 %) один раз на тиждень впродовж 4-6 тижнів у 83 % випадків пацієнти почувалися краще, ніж ті, яким препарат не вводили. Позитивний вплив препарату «Інстилану» було доведено і при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів (цистити) у жінок різного віку. Результати дослідження показали поліпшення стану здоров'я у 85 % хворих [26, 27].

Позитивний вплив ГК при лікуванні таких захворювань пов'язаний з її здатністю укріпляти стінки сечового міхура та полегшувати відновлення фізіологічних бар'єрних функцій уротелію [22, 26, 27].

Важливу фізіологічну роль ГК виконує і у гомеостазі дихального апарату, особливо на рівні верхніх дихальних шляхів, сприяє захисту слизової оболонки, стимулює роботу миготливого епітелію, що виводить чужорідні патогени. Окрім цього гіалуронат натрію є ефективним препаратом у лікуванні фронтиту після хірургічного втручання. Так, використання гелю, що містить 0,1 %-го розчину гіалуринату натрію (препарат «Lorde»), сприяло зменшенню оксидаз-

ного стресу та поліпшення загального самопочуття у всіх досліджуваних хворих у порівнянні з традиційним лікуванням [32, 33].

Важливим є те, що препарати на основі ГК можуть бути використані не лише у післяопераційному лікуванні фронтиту, а й для попередження післяопераційного утворення спайок в органах черевної порожнини. Так, наявні дані щодо попередження утворення спайок у післяопераційний період у пацієнтів (21 хворий з 30), яким вводили препарат «Дефенсаль» (виробник «Юрія-Фарм»), що містив гіалуронат натрію [32, 34].

Використання гіалуронової кислоти у косметології. Застосування гіалуронової кислоти і її солей в косметології ґрунтується на здатності гіалуроновмісних препаратів надавати місцеву протизапальну, ранозагоювальну та імунomodуювальну дію [3, 5, 28, 30]. Здатність затримувати в міжклітинному просторі воду є основним механізмом корекції вікових деформацій шкіри: введення ГК в епітелій у вигляді водного гелю підвищує еластичність і пружність тканин, тим самим запобігає утворенню зморшок, прищів тощо [22, 29, 30].

Нині на ринку України присутні препарати на основі гіалуронової кислоти, які використовують для корекції вікових змін шкіри. Так «Файнлайн» – використовують для корекції тонких периорбітальних та периоральних зморшок. «Рестилайн» – імплантують у середні шари дерми для корекції зморшок середньої глибини та вугрових шрамів. «Перлайн» – вводять у глибокі шари дерми на межі гіподерми, це дає змогу вирівнювати глибокі шрами та зморшки (носогубні та міжбрівні), змінювати форму губ [25, 30].

У 2004 році була розроблена технологія безін'єкційного введення гіалуронової кислоти у нижні шари шкіри – лазерна біоревіталізація. Введення ГК таким чином збільшує активність фібробластів, що приводить до значного синтезу еластину, колагену та ін-

ших компонентів міжклітинної дерми: підвищує циркуляцію, лімфовідтік, репаративні процеси шкіри [30, 31]. Незважаючи на такий перелік переваг, видимий ефект після процедури спостерігається лише після 5-7 процедур на відміну від використання ін'єкційних розчинів ГК.

Так, сьогодні є популярною серія препаратів «PRINCESS® Filler», що являє собою гіалуронову кислоту, отриману з бактерій *Streptococcus equi* та препарат PREDERMAL® на основі ГК, отриманої також біотехнологічним шляхом [32].

Використання гіалуронової кислоти у ветеринарії. Інформація щодо використання гіалуронової кислоти для лікування тварин у літературі є обмеженою. Однак відомо, що додавання 1 %-го розчину гіалуронової кислоти до мазі метилурацил з мірамістином і 1 % ВПК-108 (похідне 1,2,4-триазолу) супроводжувалося швидким загоєнням ран у собак. Автори зазначають, що використання такої композиції помітніше збільшувало інтенсивність процесу репарації у тканинах, ніж при використанні мазі без додавання ГК [33].

Також були проведені дослідження щодо використання 1 %-го розчину гіалуронової кислоти у поєднанні з натрію сукцинатом (препарат «Гіалуаль-артро», «Юрія-Фарм», Україна) для лікування суглобового хряща у кролів. Вченими було встановлено, що розчин ГК з сукцинатом натрію сприяє більш активному формуванню хрящового регенерату в дефекті, ніж застосування тільки 1 % розчину гіалуронової кислоти. Це дозволяє вченим вважати, що їх поєднання оптимізує диференціювання скелетогенних клітин у хондроцити та сприятиме інтегрованості хрящового регенерату у кролів вже через 45 днів [34].

Узагальнені дані щодо використання гіалуронової кислоти наведені у таблиці.

Отже, гіалуронова кислота завдяки широкому спектру властивостей є перспективною для викорис-

Таблиця

ЗАСТОСУВАННЯ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

Сфера застосування	Препарати на основі гіалуронової кислоти	Ефект
Медицина	«Сингінал» (ПАТ «Фармак»)	Лікування пацієнтів із застарілими внутрішньосуглобовими пошкодженнями та дегенеративними змінами суглобового хряща [24]
	«Інстилан» («Юрія-фарм»)	Лікування різних форм хронічного циститу в ранньому післяопераційному періоді після трансуретральної резекції стінки сечового міхура [27]
	«Дефенсаль» («Юрія-Фарм»),	Лікування спайкової хвороби [27, 30]
Косметологія	«Файнлайн», «Рестилайн», «Перлайн» «PRINCESS® Filler» «Predermal»	Використовують для корекції зморшок середньої глибини (носогубні та міжбрівні, для зміни форми губ), зменшує глибокі шрами та зморшки [30-32]
Ветеринарія	1 % розчин гіалуронової кислоти + мазь метилурацил + 1 % ВПК-108	Загоєння ран у собак [33]
	1 % розчин гіалуронової кислоти + сукцинат натрію	Лікування пошкоджень суглобового хряща у кролів [34]

тання у медицині, косметології і ветеринарії, що вказує на необхідність розробки вітчизняної технології її отримання, зокрема біотехнологічним методом.

ВИСНОВКИ

Проаналізувавши літературні дані, можна зробити висновок, що пошук нових генетично-модифікованих штамів для біосинтезу гіалуронової кислоти є дуже важливим і актуальним, оскільки одним із основних факторів пошуку нових продуцентів є широке застосування гіалуронової кислоти у ветеринарії та медицині для лікування ушкоджень суглобів, запальних змін нижніх сечовідвідних шляхів та полегшення

відновлення фізіологічних бар'єрних функцій уротелію, фронтиту після хірургічного втручання тощо.

Ефективним є використання гіалуронової кислоти у косметології. Встановлено, що препарати на основі гіалуронової кислоти і її солей здатні надавати місцеву протизапальну, ранозагоювальну та імунотулювальну дію. Також вона широко застосовується для регенерації і запобігання старінню шкірного покриву, оскільки введення ГК в епітелій у вигляді водного гелю підвищує еластичність і пружність тканин, тим самим запобігаючи утворенню зморшок, прищів тощо.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Hyaluronic acid and its composites as local antimicrobial/antiadhesive barrier / C. L. Romand, E. De Vecchi, M. Bortolin et al. // *J. Bone Jt. Infect.* – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 63–72. <https://doi.org/10.7150/jbji.17705>
- Sze, J. H. Biotechnological production of hyaluronic acid : a mini review / J. H. Sze, J. C. Brownlie, C. A. Love // *3 Biotech.* – 2016. – Vol. 6, № 1. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0379-9>
- Hyaluronic acid and wound healing / M. G. Neuman, R. M. Nanau, L. Oruña-Sanchez, G. Coto // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 53–60.
- Microbial production of hyaluronic acid : current state, challenges, and perspectives / L. Liu, Y. Liu, J. Li et al. // *Microb. Cell Fact.* – 2011. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-99>
- Dietary hyaluronic acid migrates into the skin of rats / M. Oe., K. Mitsugi, W. Odanaka, H. Yoshida et al. // *Sci. World J.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/378024>
- Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms / J. D. de Oliveira, L. S. Carvalho, A. M. Gomes et al. // *Microb. Cell Fact.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0517-4>
- Pires, A. M. The influence of mineral ions on the microbial production and molecular weight of hyaluronic acid / A. M. Pires, S. Y. Eguchi, M. H. Santana // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 162, № 8. – P. 2125–2135. <https://doi.org/10.1007/s12010-010-8987-z>
- Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives / A. M. Pires, A. C. Macedo, S. Y. Eguchi, M. H. Santana // *Bioresour. Technol.* – 2010. – Vol. 101, № 16. – P. 6506–6509. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.03.074>
- Cashew apple juice as microbial cultivation medium for non-immunogenic hyaluronic acid production / A. H. Oliveira, C. C. Ogradowski, A. C. de Macedo et al. // *Braz. J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 1097–1104. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822014005000017>
- Improvement production of hyaluronic acid by *Streptococcus zooepidemicus* in sugarcane molasses / N. C. Pan, H. C. B. Pereira, M. L. C. da Silva et al. // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 182, № 1. – P. 276–293. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2326-y>
- Agroindustrial byproducts for the production of hyaluronic acid by *Streptococcus zooepidemicus* ATCC 39920 / N. C. Pan, J. A. Vignoli, C. Baldo et al. // *Intern. J. Sci. Technol. Res.* – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 114–118.
- Lych, I. Liposomes as a remedy of targeted drug delivery / I. Lych, I. Voloshina, A. Peklo // *Ukrainian Food J.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 374–383.
- Production of hyaluronic acid by *Streptococcus zooepidemicus* on protein substrates obtained from *Scylliorhinus canicula* Discards / J. A. Vázquez, L. Pastrana, C. Piñeiro et al. // *Marine Drugs.* – 2015. – Vol. 13, № 10. – P. 6537–6549. <https://doi.org/10.3390/md13106537>
- Prasad, S. B. Transcription analysis of hyaluronan biosynthesis genes in *Streptococcus zooepidemicus* and metabolically engineered *Lactococcus lactis* / S. B. Prasad, K. B. Ramachandran, G. Jayaraman // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1593–1607. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-3944-0>
- Nešvera, J. Tools for genetic manipulations in *Corynebacterium glutamicum* and their applications / J. Nešvera, M. Pátek // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 90. – P. 1641–1654. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3272-9>
- Cheng, F. High-titer biosynthesis of hyaluronic acid by recombinant *Corynebacterium glutamicum* / F. Cheng, Q. Gong, H. Yu, G. Stephanopoulos // *Biotechnol. J.* – 2016. – Vol. 4. – P. 574–584. <https://doi.org/10.1002/biot.201500404>
- Jeong, E. Metabolic engineering of *Pichia pastoris* for production of hyaluronic acid with high molecular weight / E. Jeong, W. Y. Shim, J. H. Kim // *Biotechnol. J.* – 2014. – Vol. 185. – P. 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.05.018>
- Physicochemical properties and application of hyaluronic acid : a systematic review / N. M. Salwowska, K. A. Bebenek, D. A. Żądło, D. L. Wcisło-Ziadecka // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 520–526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>
- Huang, H. Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery / H. Huang, G. Huang // *Drug Deliv.* – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 766–772. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1450910>
- Lukyanenko, T. V. Optimization of conditions the cultivation for hyaluronidase production by *Streptococcus pyogenes* / T. V. Lukyanenko // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2011. – № 2. – P. 14–19. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2011_2_5
- Соколов, Ю. В. Розробка та стандартизація субстанції та лікарської форми гіалуронідази, отриманої з *Staphylococcus aureus* № 318: дис. на здобуття уч. ступеню канд. фарм. наук : спец. «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів». – Х., 2008. – 154 с.
- Аспекти фармакокінетики та клінічної фармакології гіалуронової кислоти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, О. А. Стрига та ін. // *Вісник проблем біології та медицини.* – 2017. – Т. 1, № 135. – С. 33–42. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_1_6
- Воловар, О. С. Лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба препаратами гіалуронової кислоти. Огляд літератури. Ч. 1. / О. С. Воловар, В. О. Маланчук // *Новини стоматології.* – 2014. – № 2. – С. 76–81. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2014_2_18
- Використання препарату «Сингіал» у комплексному лікуванні пошкоджень суглобового хряща колінного суглоба / О. О. Коструб, А. І. Засаднюк, В. Б. Заєць, В. В. Манжалій // *Здоров'я України.* – 2010. – № 3. – С. 32–33.
- Рубель, М. О. Використання пробіотичних мікроорганізмів у косметичних лікарських засобах / М. О. Рубель, І. М. Волошина // *Наук. праці Нац. ун-ту харчових технологій.* – 2014. – Т. 2, № 20. – С. 23–29.
- Стаховський, Е. О. Практичні аспекти застосування Інстілану – сучасного протектора слизової оболонки сечового міхура / Е. О. Стаховський, М. В. Чепурнатий // *Здоров'я України.* – 2015. – № 3. – С. 6–7.
- Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome / C. R. Riedl, P. F. Engelhardt, K. L. Daha et al. // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 717–721. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0515-5>
- Біоінженерні аспекти створення каталітичних антибіотиків / І. В. Лич, Ю. М. Дорошко, О. О. Бородіна, В. С. Шульженко // *Наук. праці Нац. ун-ту харчових технологій.* – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 66–74.

29. Amperometric glucose biosensor with the IrNPs/Ludox-modified enzyme matrix / L. V. Shkotova, I. M. Voloshina, V. V. Kovalchuk et al. // *Biopolymers & Cell.* – 2018. – Vol. 34, № 5 – P. 367–373. <https://doi.org/10.7124/bc.000984>
30. Бардова, К. О. Перспективні методи та новітні технології в косметології / К. О. Бардова, П. В. Бардов, В. Г. Коляденко // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2004. – № 4. – С. 56–60.
31. Hyaluronan Hybrid Cooperative Complexes as a Novel Frontier for Cellular Bioprocesses Re-Activation / A. Stellavato, L. Corsuto, A. D'Agostino et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 10 – P. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163510>
32. Ершкін, Е. Клинические исследования препарата PREDERMA® / Е. Ершкін, Я. Лата // *Нуviel Эстетик.* – 2015. – № 4 – С. 30–31. Режим доступу : <https://oberig.ua/media/files/Predermal.pdf>
33. Слюсар, Г. В. Роль глікозамінгліканів у патогенезі ранового процесу / Г. В. Слюсар, П. В. Передера, Т. М. Собчишина // *Наук. вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки.* – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 148–153. Режим доступу : <http://dspace.pdaa.edu.ua:8080/handle/123456789/904>
34. Бур'янов, О. А. Оцінка ефективності дії комбінації гіалуронової кислоти із сукцинатом натрію в препараті «Гіалуаль-артро» в порівнянні з монопрепаратом гіалуронової кислоти в експерименті / О. А. Бур'янов, Т. М. Омел'ченко // *Звіт про науково-дослідну роботу.* – 2011. – 54 с.

REFERENCES

1. Romanò, C. L., De Vecchi, E., Bortolin, M., Morelli, I., & Drago, L. (2017). Hyaluronic Acid and Its Composites as a Local Antimicrobial/Anti-adhesive Barrier. *Journal of Bone and Joint Infection*, 2 (1), 63–72. <https://doi.org/10.7150/jbji.17705>
2. Sze, J. H., Brownlie, J. C., & Love, C. A. (2016). Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*, 6 (1). <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0379-9>
3. Neuman, M. G., Nanau, R. M., Oruña-Sánchez, L., Coto, G. (2015). Hyaluronic acid and wound healing. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 18 (1), 53–60.
4. Liu, L., Liu, Y., Li, J., Du, G., & Chen, J. (2011). Microbial production of hyaluronic acid : current state, challenges, and perspectives. *Microbial Cell Factories*, 10 (1), 99. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-99>
5. Oe, M., Mitsugi, K., Odanaka, W., Yoshida, H., Matsuoka, R., Seino, S., ... Masuda, Y. (2014). Dietary Hyaluronic Acid Migrates into the Skin of Rats. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/378024>
6. De Oliveira, J. D., Carvalho, L. S., Gomes, A. M. V., Queiroz, L. R., Magalhães, B. S., & Parachin, N. S. (2016). Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms. *Microbial Cell Factories*, 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0517-4>
7. Pires, A. M. B., Eguchi, S. Y., & Santana, M. H. A. (2010). The Influence of Mineral Ions on the Microbial Production and Molecular Weight of Hyaluronic Acid. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 162 (8), 2125–2135. <https://doi.org/10.1007/s12010-010-8987-z>
8. Pires, A. M. B., Macedo, A. C., Eguchi, S. Y., & Santana, M. H. A. (2010). Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives. *Bioresource Technology*, 101 (16), 6506–6509. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.03.074>
9. Oliveira, A. H., Ogrodowski, C. C., Macedo, A. C. de, Santana, M. H. A., & Gonçalves, L. R. B. (2013). Cashew apple juice as microbial cultivation medium for non-immunogenic hyaluronic acid production. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44 (4), 1097–1104. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822014005000017>
10. Pan, N. C., Pereira, H. C. B., da Silva, M. de L. C., Vasconcelos, A. F. D., & Celligoi, M. A. P. C. (2016). Improvement Production of Hyaluronic Acid by *Streptococcus zooepidemicus* in Sugarcane Molasses. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 182 (1), 276–293. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2326-y>
11. Pan, N. C., Vignoli, J. A., Baldo, C., Pereira, H. C. B., Silva, R. S. S. F., Celligoi, M. A. P. C. (2015). Agroindustrial byproducts for the production of hyaluronic acid by *Streptococcus zooepidemicus* ATCC 39920. *International J. Scien Technol. Res.*, 4 (4), 114–118.
12. Lych, I., Voloshina, I., Peklo, A. (2013). Liposomes as a remedy of targeted drug delivery. *Ukrainian Food Journal*, 3 (2), 374–383.
13. Vázquez, J., Pastrana, L., Piñeiro, C., Teixeira, J., Pérez-Martín, R., & Amado, I. (2015). Production of Hyaluronic Acid by *Streptococcus zooepidemicus* on Protein Substrates Obtained from *Scyliorhinus canicula* Discards. *Marine Drugs*, 13 (10), 6537–6549. <https://doi.org/10.3390/md13106537>
14. Prasad, S. B., Ramachandran, K. B., & Jayaraman, G. (2012). Transcription analysis of hyaluronan biosynthesis genes in *Streptococcus zooepidemicus* and metabolically engineered *Lactococcus lactis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 94 (6), 1593–1607. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-3944-0>
15. Nešvera, J., & Pátek, M. (2011). Tools for genetic manipulations in *Corynebacterium glutamicum* and their applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 90 (5), 1641–1654. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3272-9>
16. Cheng, F., Gong, Q., Yu, H., & Stephanopoulos, G. (2016). High-titer biosynthesis of hyaluronic acid by recombinant *Corynebacterium glutamicum*. *Biotechnology Journal*, 11 (4), 574–584. <https://doi.org/10.1002/biot.201500404>
17. Jeong, E., Shim, W. Y., & Kim, J. H. (2014). Metabolic engineering of *Pichia pastoris* for production of hyaluronic acid with high molecular weight. *Journal of Biotechnology*, 185, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.05.018>
18. Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Żądło, D. A., & Wcisło-Dziadecka, D. L. (2016). Physicochemical properties and application of hyaluronic acid : a systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15 (4), 520–526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>
19. Huang, G., & Huang, H. (2018). Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery. *Drug Delivery*, 25 (1), 766–772. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1450910>
20. Lukyanenko, T. V. (2011). Optimization of conditions the cultivation for hyaluronidase reduction by *Streptococcus pyogenes*. *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 14–19. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2011_2_5
21. Sokolov, Yu. V. (2008). Rozrobka ta standartizaciya substancii ta likars'koi formi gialuronidazi, otrimanoj z *Staphylococcus aureus* № 318. *Candidate's thesis*. Kharkiv, 154.
22. Zajchenko, G. V., Gorchakova, N. O., Striga, O. A., Yakovliva, N. Yu., Ruban, O. I. (2017). *Visnik problem biologii ta medicini*, 1 (135), 33–42. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_1_6
23. Volovar, O. S., Malanchuk, V. O. (2014). *Novyny stomatologii*, 2, 76–81. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2014_2_18
24. Kosturb, O. O., Zasadniuk, A. I., Zaiets, V. B., Manzhali, V. V. (2010). *Zdorov'ia Ukrainy*, 32–33.
25. Rubel, M. O., Voloshyna, I. M. (2014). *Naukovi pratsi Natsionalnoho universytetu kharkov'vykh*, 2 (20), 23–29.
26. Stakhovskiy, E. O., Chepuratyi, M. V. (2015). *Zdorov'ia Ukrainy*, 3, 6–7.
27. Riedl, C. R., Engelhardt, P. F., Daha, K. L., Morakis, N., & Pflüger, H. (2007). Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *International Urogynecology Journal*, 19 (5), 717–721. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0515-5>
28. Lych, I. V., Doroshko, Yu. M., Borodina, O. O., Shulzhenko, V. S. (2017). *Naukovi pratsi Natsionalnoho universytetu kharkov'vykh tekhnologii*, 23 (1), 66–74.
29. Shkotova, L. V., Voloshina, I. M., Kovalchuk, V. V., Zhybak, M. T., & Dzyadevych, S. V. (2018). Amperometric glucose biosensor with the IrNPs/Ludox – modified enzyme matrix. *Biopolymers and Cell*, 34 (5), 367–373. <https://doi.org/10.7124/bc.000984>
30. Bardova, K. O., Bardov, P. V., Koliadenko, V. H. (2004). *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 4, 56–60.
31. Stellavato, A., Corsuto, L., D'Agostino, A., La Gatta, A., Diana, P., Bernini, P., ... Schiraldi, C. (2016). Hyaluronan Hybrid Cooperative Complexes as a Novel Frontier for Cellular Bioprocesses Re-Activation. *PLOS ONE*, 11 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163510>
32. Eroskin, E., Lata, Ya. (2015). *Nuviel' Jestetik*, 4, 30–31. Available at: <https://oberig.ua/media/files/Predermal.pdf>
33. Sliuser, H. V., Peredera R. V., Sobchishyna T. M. (2016). Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnologii im. S. Z. Gzhytskoho. Seriya : Veterynarni nauky, 18 (1), 148–153. Available at: <http://dspace.pdaa.edu.ua:8080/handle/123456789/904>
34. Bur'ianov, O. A., Omelchenko, T. M. (2011). *Zvit pro nauково-doslidnu robotu*, 54.

Відомості про авторів:

Лич І. В., канд. біол. наук, доцент кафедри біотехнології та мікробіології, Національний університет харчових технологій.

E-mail: innalych78@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0444-0233>

Угрин А. О., студентка-магістрантка спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія», освітня програма

«Промислова біотехнологія» студент, Національний університет харчових технологій. E-mail: annaugrin16@ukr.net

Волошина І. М., канд. техн. наук, доцент кафедри біотехнології, шкіри і хутра, Київський національний університет технологій та дизайну.

E-mail: i_woloschina@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8125-8817>

Information about authors:

Lych I., PhD, Associate Professor Department of Biotechnology and Microbiology, National University of Food Technologies.

E-mail: innalych78@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0444-0233>

Uhryn A., Master's student Program Subject Area 162 "Biotechnology and Bioengineering", Educational program "Industrial Biotechnology",

National University of Food Technologies. E-mail: annaugrin16@ukr.net

Voloshyna I., PhD, Associate Professor of Department biotechnology, leather and furs, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail:

i_woloschina@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8125-8817>

Сведения об авторах:

Лыч И. В., канд. биол. наук, доцент кафедры биотехнологии и микробиологии, Национальный университет пищевых технологий.

E-mail: innalych78@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0444-0233>

Угрин А. О., студентка-магистрантка специальности 162 «Биотехнологии и биоинженерия», образовательная программа

«Промышленная биотехнология», Национальный университет пищевых технологий. E-mail: annaugrin16@ukr.net

Волошина И. Н., канд. техн. наук, доцент кафедры биотехнологии, кожи и меха, Киевский национальный университет технологий

и дизайна. E-mail: i_woloschina@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8125-8817>

Надійшла до редакції 20.02.2019 р.