

## Изучение противомикробной активности топических препаратов, применяемых при лечении папулопустулезных дерматозов лица

© И.М. ХИСМАТУЛИНА<sup>1</sup>, С.А. ЛИСОВСКАЯ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора», Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Микробиоценоз кожи пациентов с акне характеризуется высокой интенсивностью микробного обсеменения, увеличением числа таксономических групп, видовым разнообразием, многочисленностью штаммов с преобладанием симбиотически ассоциированных форм микроорганизмов.

**Цель исследования.** Тестирование гелей для наружного применения на эталонных и клинических штаммах бактерий и микроскопических грибов, часто выявляемых в микробиологических посевах от пациентов с акне.

**Материал и методы.** Исследование противомикробной активности препаратов, таких как адапален 0,1% + метронидазол 1% (1), адапален 0,1% (2), бензоилпероксид 2,5% + адапален 0,1% (3), адапален 0,1% + клиндамицин 1% (4), осуществляли методом диффузии в агар. В качестве тест-микроорганизмов использовали эталонные и клинические штаммы бактерий *Staphylococcus aureus*, *Cutibacterium acnes*, *Klebsiella oxytoca* и грибов *Candida albicans*, *Rhodotorula mucilaginosa*. По величине зоны задержки роста микроорганизмов судили об активности препарата.

**Результаты.** Гель 1, содержащий адапален 0,1% + метронидазол 1%, оказывал бактериостатическое и фунгистатическое действие на все виды тестируемых микроорганизмов. Так, в отношении *Cutibacterium acnes* он проявлял умеренную активность. Гель 2, содержащий адапален 0,1%, не проявлял антимикробную активность по отношению ко всем видам микроорганизмов. Гели 3 и 4 были активны в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Cutibacterium acnes* и не оказывали фунгицидного действия на дрожжевые грибы.

**Заключение.** Топический комбинированный препарат, содержащий адапален 0,1% + метронидазол 1%, обладает противомикробным действием широкого спектра в отношении бактерий и грибов.

**Ключевые слова:** акне, адапален, метронидазол, микробиота, *Cutibacterium acnes*.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хисматулина И.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>

Лисовская С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4377-2567>

**Автор, ответственный за переписку:** Хисматулина И.М. — e-mail: [xomenko-aa@mail.ru](mailto:xomenko-aa@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хисматулина И.М., Лисовская С.А. Изучение противомикробной активности топических препаратов, применяемых при лечении папулопустулезных дерматозов лица. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(2):172–176.

<https://doi.org/10.17116/klinderma202322021172>

## Antimicrobial activity of topical agents used in the treatment of papulopustular dermatoses of the face

© I.M. KHISMATULINA<sup>1</sup>, S.A. LISOVSKAYA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Skin microbiocenosis in patients with acne is characterized by a high microbial burden with numerous taxonomic groups, species diversity, and abundant microorganisms with a predominance of symbiotic-associated strains.

**Objective.** To study gels for topical use using reference and clinical strains of bacteria and fungi commonly cultured from the skin of patients with acne.

**Material and methods.** The antimicrobial activity of the following agents was evaluated using the agar diffusion method: 0.1% Adapalene + 1% Metronidazole (1), 0.1% Adapalene (2), 2.5% Benzoyl peroxide + 0.1% Adapalene (3), 0.1% Adapalene + 1% Clindamycin (4). Reference and clinical strains of bacteria *Staphylococcus aureus*, *Cutibacterium acnes*, *Klebsiella oxytoca*, and fungi *Candida albicans* and *Rhodotorula mucilaginosa* were used as test microorganisms. The activity of the agents was evaluated by the size of the inhibition zone.

**Results.** Gel 1, 0.1% containing Adapalene + Metronidazole 1%, showed bacteriostatic and fungistatic effects against all microorganisms tested. Against *Cutibacterium acnes*, it showed moderate activity. Gel 2, containing Adapalene 0.1%, showed no antimicrobial activity against all microorganisms. Gels 3 and 4 were active against the gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Cutibacterium acnes* and had no fungicidal effect on yeasts.

**Conclusion.** A topical combination containing Adapalene 0.1% + Metronidazole 1% showed broad-spectrum antimicrobial effects against bacteria and fungi.

**Keywords:** acne, adapalene, metronidazole, microbiota, *Cutibacterium acnes*.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Khismatulina I.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>Lisovskaya S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4377-2567>Corresponding author: Khismatulina I.M. — e-mail: [xomenko-aa@mail.ru](mailto:xomenko-aa@mail.ru)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Khismatulina IM, Lisovskaya SA. Antimicrobial activity of topical agents used in the treatment of papulopustular dermatoses of the face. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2023;22(2):172–176. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202322021172>

## Введение

В настоящее время микробиологические аспекты папулопустулезных дерматозов лица подвергаются пересмотру из-за меняющихся взаимоотношений между микроорганизмами, колонизирующими кожу, и человеком. Как правило, микробиоценоз кожи при акне характеризуется выраженными качественно-количественными нарушениями [1]. Известно, что в норме с участков кожи, характеризующихся повышенной жирностью, выделяются *Propionibacterium* spp., а также *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia* spp. [2]. Традиционно считается, что микробный фактор патогенеза акне связан прежде всего с факультативным анаэробом *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*. Этот липофильный условно-патогенный микроорганизм в норме поддерживает кислое значение pH кожного сала, предотвращая рост грамположительных патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). При акне антигены *C. acnes* выступают в роли триггера, инициирующего активацию экспрессии толл-подобных рецепторов, стимулирующего продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), что обуславливает хронический воспалительный процесс [3]. Часто у пациентов с акне выявляется не только высокая интенсивность микробного обсеменения кожи *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* (до 10<sup>5</sup> КОЕ/см), но и увеличение числа таксономических групп, видовое разнообразие, многочисленность штаммов с преобладанием симбиотически ассоциированных форм микроорганизмов. Например, в исследовании М.Б. Дрождиной и соавт. [4] показано, что микробиом кожи пациентов с акне значительно чаще представлен анаэробными бактериями (*Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptococcus anaerobius*) и факультативно-анаэробными кокками (бактериями рода *Enterococcus*) по сравнению с кожей интактных пациентов. Отмечен высокий уровень обсемененности кожи лица *Staphylococcus* spp. при акне. Так, в микробиологических и клинических исследованиях, проведенных Е.С. Снарской и соавт. [1], установлено, что преобладающим (36,5%) видом стафилококков являлся *Staphylococcus aureus*, что позволило отнести его к причинно-значимому виду при развитии воспалительных элементов акне. Помимо это-

го, у всех пациентов на коже встречались *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*. В исследовании А.Ю. Сергеева и соавт. [5] изучена стафилококковая фракция микробиома кожи у взрослых пациентов, установлено доминирование *S. aureus*, его существенная роль в патогенезе акне, выраженная устойчивость к ряду антибактериальных средств, применяемых в терапии дерматоза. В связи с вышеизложенным некоторые авторы считают, что микробными триггерами при акне помимо *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* могут быть другие представители микробиоты кожи лица (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum*) [4–6].

Часто участниками микробных ассоциаций становятся бактерии и микроскопические грибы. Дрожжеподобные липофильные грибы *Malassezia* spp. являются типичными представителями нормофлоры на участках кожи, богатых салными железами. *Malassezia* spp. под влиянием факторов экспозомы могут являться триггерами для Toll-подобных рецепторов в коже, активирующими каскад воспалительных реакций, например при себорейном дерматите [3, 7].

Исследователи отмечают активный синергизм между *Malassezia furfur*, *Candida albicans*, *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus* spp. и энтеробактериями [8]. Изменение микробного пейзажа кожи больных разной степени тяжести имеет последовательный характер, проявляющийся на уровне микробиоценозов. Для *M. furfur* и *C. acnes* характерна высокая флористическая значимость на стадии возникновения заболевания. Значимость *Staphylococcus* spp. и *Candida* spp. увеличивается по мере усиления воспалительного процесса [7]. Изменение микробиоты кожи при акне является причиной тяжелых клинических ситуаций, обуславливающих возрастающие трудности в терапии данных пациентов. Так, в исследовании Е.В. Файзуллиной и соавт. [9] установлено, что микробиом кожи больных акне представлен смешанной микробиотой. Выявлено более тяжелое клиническое течение дерматоза, худший ответ на топическую терапию при наличии у 67,6% пациентов сопутствующей микотической флоры (преимущественно *Malassezia furfur* и *Candida albicans*). В работе О.А. Сидоренко и соавт. [10] выявлены особенности микробиоты кожи у пациентов с *acne tarda* в отношении трех микроорганизмов: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*. Данные изменения не были характерны

для пациентов с вульгарными акне с преобладанием *S. acnes*, что свидетельствует о более глубоких нарушениях микробиоценоза при поздних акне.

Большое значение имеет и усиливающаяся антибиотикорезистентность *S. acnes* и других представителей микробиоты кожи лица к топическим противогревым препаратам, содержащим антибиотики [11]. Это приводит к необходимости комбинированной противогревой терапии с применением противомикробных препаратов с широким спектром действия [9, 12].

Одним из примеров сочетания наружного ретиноида и противомикробного препарата является зарегистрированный в России для лечения акне в 2020 г. гель *Метрогил А*. Комбинированный препарат для наружного применения содержит адапален, обладающий комедонолитическим, себостатическим и противовоспалительным действием, подавляющий метаболизм арахидоновой кислоты, AP-1-факторы и экспрессию Toll-подобных рецепторов 2-го типа, а также метронидазол — противомикробный препарат, активный в отношении простейших и анаэробов [13].

Цель исследования — тестирование гелей для наружного применения на эталонных и клинических штаммах бактерий и микроскопических грибов, часто выявляемых в микробиологических посевах от пациентов с акне.

## Материал и методы

Оценку частоты встречаемости и видового разнообразия грибов у больных акне проводили путем ретроспективного анализа журналов учета микробиологических анализов в лаборатории микробиологии и микологии КНИИЭМ Роспотребнадзора за 2017—2022 гг. Так, наиболее распространенными микроорганизмами были *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии, а также *Malassezia furfur* и *Candida albicans* [9]. В качестве примера грамотрицательной микрофлоры взят штамм *Klebsiella oxytoca*; в связи со сложностью культивирования *Malassezia furfur* в исследовании включены два вида дрожжевых грибов (*Candida albicans* и *Rhodotorula mucilaginosa*), которые относятся к различным таксономическим группам.

Тестируемые гели для наружного применения: адапален 0,1% + метронидазол 1% (1), адапален 0,1% (2),

бензоил пероксид 2,5% + адапален 0,1% (3), адапален 0,1% + клиндамицин 1% (4).

Противомикробную активность промышленных гелей измеряли на тест-культурах: бактерии — *Staphylococcus aureus*, *Cutibacterium acnes*, *Klebsiella oxytoca*, микроскопические грибы — *Candida albicans*, *Rhodotorula mucilaginosa*.

Противомикробную активность веществ *in vitro* изучали методом диффузии в агар в соответствии с требованиями Фармакологического государственного комитета [14]. Для проведения испытания использовали по 50 мг гелей. Для приготовления бактериальной суспензии культуры микроорганизмов, выращенные на плотной питательной среде в течение 18—24 ч, смывали стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Бактериальную суспензию каждого микроорганизма доводили до мутности, соответствующей концентрации  $1 \cdot 10^9$  клеток/мл, что соответствует 3 единицам Макфарланда. Для приготовления суспензии микромицетов культуры дрожжевых грибов, выращенные на плотной питательной среде в течение 24 ч, смывали стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Суспензию грибов каждого вида доводили до мутности, соответствующей концентрации  $1 \cdot 10^6$  клеток/мл. На площадь поверхности плотной питательной среды (агар Мюллера—Хинтона, Сабуро) в чашке Петри наносили микробную/грибную взвесь в объеме 100 мкл и распределяли стерильным шпателем по всей площади. После высыхания микробной/грибной взвеси в лунки наносили исследуемые гели и отправляли на инкубацию при 30°C в течение 2 сут. По истечении указанного времени измеряли диаметры зон задержки роста.

## Результаты

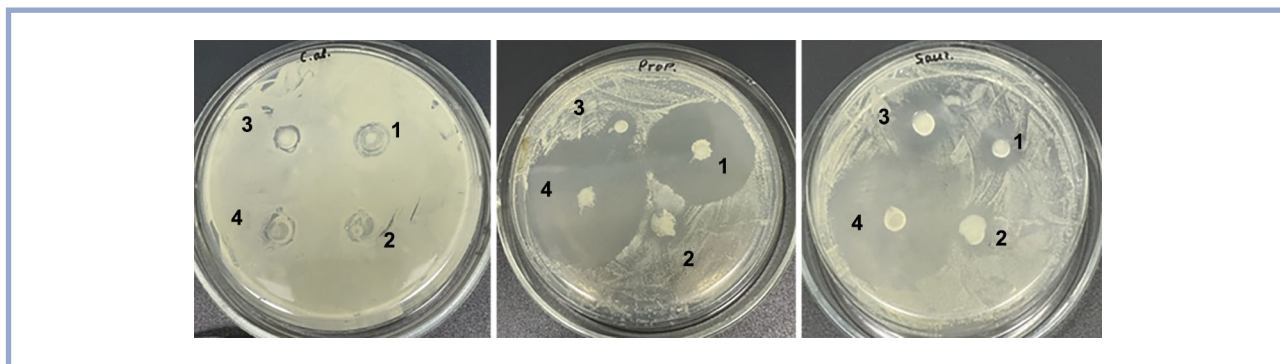
В ходе анализа противомикробной активности взятых образцов на тест-культурах получены результаты, представленные в **таблице**. Гель 1, содержащий адапален 0,1% + метронидазол 1%, оказывал бактериостатическое и фунгистатическое действие на все виды тестируемых микроорганизмов. Так, в отношении *Cutibacterium acnes* он проявлял умеренную активность. В отношении других видов микроорганизмов активность геля 1 колебалась в широ-

Диаметр зон ингибирования роста тест-культур для изученных препаратов, мм ( $M \pm m$ )

Diameter of inhibition zones of test cultures for studied agents, mm ( $M \pm m$ )

Тест-культуры	Гели для наружного применения			
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,0±0,1	6,0±0,5	16±0,1	34±0,3
<i>Cutibacterium acnes</i>	16,0±0,2	0	0	23±0,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7,0±0,1	0	12±0,2	0
<i>Candida albicans</i>	6,0±0,1	0	0	0
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	6,0±0,1	0	0	0

Примечание.  $M \pm m$  — среднее арифметическое ± ошибка среднего значения при статистическом уровне значимости  $p < 0,05$ .



**Изучение противомикробной активности веществ *in vitro* методом диффузии в агар. Шифр образцов гелей для наружного применения.**

1 — адапален 0,1% + метронидазол 1%; 2 — адапален 0,1%; 3 — бензоил пероксид 2,5% + адапален 0,1%; 4 — адапален 0,1% + клиндамицин 1%.

**Study of antimicrobial activity of substances *in vitro* by agar diffusion method. Coding of topical gel samples.**

1 — Adapalene 0.1% + Metronidazole 1%; 2 — Adapalene 0.1%; 3 — Benzoyl peroxide 2.5% + Adapalene 0.1%; 4 — Adapalene 0.1% + Clindamycin 1%.

ких пределах (рисунок). Гель 2, содержащий адапален 0,1%, не проявлял антимикробную активность по отношению ко всем видам микроорганизмов. Гели, содержащие фиксированные комбинации адапалена 0,1% с метронидазолом 1% (1), адапалена 0,1% с бензоила пероксидом 2,5% (3), адапалена 0,1% с клиндамицином 1% (4), проявляли активность в отношении бактериальной группы микроорганизмов. Гель 4, в состав которого входит клиндамицина фосфат 1,0%, был активен только в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Cutibacterium acnes*. Следует отметить, что фиксированная комбинация адапалена 0,1% с клиндамицином 1% не оказывала фунгицидного действия на дрожжевые грибы (*Candida albicans* и *Rhodotorula mucilaginosa*). Гель 3, в состав которого входит бензоила пероксид 2,5%, оказывал бактерицидное действие на *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella oxytoca*, в отношении *Cutibacterium acnes* оказывал бактериостатическое действие и был неактивен по отношению к микромицетам.

Метронидазол, действующее вещество геля 1, обеспечило препарату *Memogil A* широкий спектр активности.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность ООО «Юник Фармасьютикал Лабораториз» за содействие в написании статьи.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская

Сбор и обработка материала: С.А. Лисовская, И.М. Хисматулина

Статистическая обработка данных: С.А. Лисовская

Написание текста: С.А. Лисовская, И.М. Хисматулина

Редактирование: И.М. Хисматулина

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Преимущества геля 1, содержащего адапален 0,1% + метронидазол 1%, по сравнению с другими фиксированными комбинациями:

- антибактериальное действие широкого спектра по отношению как к грамположительной флоре (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*), так и к грамотрицательным бактериям;

- подавление роста условно-патогенной грибковой микрофлоры;

- не содержит антибиотик, следовательно, не способствует развитию антибиотикорезистентности.

**Заключение**

При тестировании гелей для наружного применения на эталонных и клинических штаммах бактерий и микроскопических грибов, часто выявляемых в микробиологических посевах от пациентов с акне, обнаружено, что препарат *Memogil A in vitro* обладает широким спектром противомикробной активности в отношении *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, а также дрожжеподобных грибов *Candida albicans* и *Rhodotorula mucilaginosa*.

**Acknowledgements:** the authors express their gratitude to Unique Pharmaceutical Laboratories LLC for their assistance in writing the article.

**Authors' contributions:**

The concept and design of the study: I.M. Khismatulina, S.A. Lisovskaya

Collecting and interpreting the data: S.A. Lisovskaya, I.M. Khismatulina,

Statistical analysis: S.A. Lisovskaya

Drafting the manuscript: S.A. Lisovskaya, I.M. Khismatulina

Revising the manuscript: I.M. Khismatulina

**The authors declare no conflicts of interest.**



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Шперлинг Д.А. Показатели микробиоценоза и кислотно-щелочного баланса кожи при вульгарных угрях и возможности их коррекции эубиотическим комплексом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018;21(2):125-129. Snarskaya ES, Shnakhova LM, Shperling DA. Indicators of microbiocenosis and acid-base balance of the skin in vulgar acne and the possibility of their correction with an eubiotic complex. *Rossiiskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*. 2018;21(2):125-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-125-129>
2. Ионеску М.А., Фейолей М., Эно Д., Волькенштейн П., Роберт Ж., Лефевр Л. Акне, микробиом и врожденный иммунитет. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(5):279-282. Ionescu M-A, Feuiolley M, Enault J, Wolkenstein P, Robert G, Lefevre L. Acne, the microbiome and innate immunity. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(5):279-282 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-279-282>
3. Орлова Е.В., Зыбарева А.С., Смирнова Л.М., Каюмова Л.Н., Мартыненко Д.М. Современное представление о структуре микробиоты кожи при различных дерматозах. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019;22(3-4):97-103. Orlova EV, Zybareva AS, Smirnova LM, Kayumova LN, Martynenko DM. Modern understanding of the structure of the skin microbiota in various dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2019;22(3-4):97-103. (In Russ.).
4. Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосомакне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(4):32-42. Drozhkina MB, Kolevatykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of vulgar acne. Comparative study of microbiome and exposoma-acne in students of Kirov State Medical University. Analysis of therapy results in relation to quality of life indicators. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(4):32-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>
5. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеева М.А. Новые концепции и поиски решения проблемы стафилококковых инфекций в дерматологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019;3:48-62. Sergeev AYu, Burtseva GN, Sergeeva MA. New concepts and the search for solutions to the problem of staphylococcal infections in dermatology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2019;3:48-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.3.48>
6. Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю. Новое в терапии акне легкой степени тяжести. *РМЖ*. 2018;8(2):83-86. Olisova OYu, Vertieva EYu. New in the treatment of mild acne. *RMZh*. 2018;8(2):83-86. (In Russ.).
7. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;45(3):34-35. Rakhmanova SN, Sharkova VA, Yutkovsky AD. Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora of acne patients in Primorsky Krai. *Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal*. 2011;45(3):34-35. (In Russ.).
8. Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *International Wound Journal*. 2012;9:14-32. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2011.00836.x>
9. Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Гордеева А.М. Лечение акне, осложненного сопутствующей микробиотой. *Проблемы медицинской микологии*. 2019;21(4):30-33. Fajzullina EV, Khismatulina IM, Gordeeva AM. Treatment of acne complicated by concomitant mycobiota. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2019;21(4):30-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2019-4-30-33>
10. Сидоренко О.А., Аркатова Е.А., Анисимова Л.А. Изучение микробиоты кожи у пациенток с поздними акне при лечении препаратом азелаиновой кислоты. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(5):599-606. Sidorenko OA, Arkatova EA, Anisimova LA. Study of the skin microbiota in patients with late acne during treatment with azelaic acid. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(5):599-606. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051599>
11. George S, Muhaj FF, Nguyen CD, Tying SK, Part I. Part I Antimicrobial resistance: bacterial pathogens of dermatologic significance and implications of rising resistance. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1189-1204. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.066>
12. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):1-37. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.618>
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метрогил А, рег. №: ЛП-006281 от 22.06.20. *Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метрогил А, рег. №: LSR-006281 22.06.20*. (In Russ.). <https://www.vidal.ru/drugs/metrogyl-a>
14. Методические указания по изучению противогрибковой активности фармакологических веществ. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: ИИА Ремедиум; 2000:293-296. *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivogribkovoj aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. М.: ИА Ремедиум; 2000:293-296. (In Russ.).

Поступила в редакцию 30.01.2023

Received 30.01.2023

Отправлена на доработку 07.02.2023

Revision received 07.02.2023

Принята к печати 24.02.2023

Accepted 24.02.2023