

Мета – вивчити вплив екстракту ізохінолінових алкалоїдів рослин родини макових на певні біологічні властивості музейних штамів мікроорганізмів.

Доведено різну активність фітопрепарату щодо музейних штамів грам-позитивних і грам-негативних мікроорганізмів. Найбільш чутливою до діючих речовин сангвірину та хелеритрину рослинного засобу виявилася культура *Staphylococcus aureus*. Препарат показав значну фунгіцидну активність відносно досліджуваного нами еталонного штаму *C. albicans*. Культура *Escherichia coli* проявила досить високу резистентність до ізохінолінових алкалоїдів фітопрепарату. Досліджено вплив певних діючих речовин Сангвірину на зміну факторів вірулентності *Staphylococcus aureus*, який втрачає плазмокоагулюючі властивості, лецитовітелазну та гемолітичну активність під прямою та тривалою дією.

Встановлено вплив біологічно діючих речовин фітопрепарату на зміну тинкторіальних властивостей грам-позитивних мікроорганізмів (*S. aureus* та *C. albicans*).

Ключові слова: сангвіртин, фітопрепарат, антибактеріальна дія, антифунгіальна дія, чутливість, резистентність, фактори патогенності.

INFLUENCE OF ISOCHINOLINE ALKALOID EXTRACT OF POPPY PLANTS ON BIOLOGICAL PROPERTIES OF MUSEUM STRAINS OF MICROORGANISMS

Derevianko T. V., Ananieva M. M., Faustova M. O., Loban' G. A.

Abstract. The results of the study of antimicrobial activity of the phytopreparation Sangvirin, which is an alcoholic extract from plants of the poppy family – *Macleaya cordata* and *Macleaya microcarpa*, were analyzed for reference strains of microorganisms *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATC, *Candida albicans* ATCC 10231. The antimicrobial action of the drug is due to isoquinoline alkaloids – sanguinarine and chelerythrin (in a ratio of 3:7).

Determination of antibacterial and antifungal activity of the drug was performed by qualitative method of diffusion into agar (Kirby-Bauer) and quantitative macromethod of double serial dilutions in a liquid nutrient medium according to the order of the Ministry of Public Health of Ukraine №167 from 05.04.2007 «About the statement of methodical instructions «Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs». To study the effectiveness of antimicrobial action of the drug, we studied its effect on the change of pathogenicity factors of the museum strain *S. aureus* by assessing plasma coagulation, lecithinase and hemolytic activity of microorganisms in the presence of plant extract by conventional methods.

The aim was to study the effect of isoquinoline alkaloid extract of plants of the poppy family on the biological properties of museum strains of microorganisms.

The different activity of the phytopreparation against museum strains of gram-positive and gram-negative microorganisms has been proved. The culture of *Staphylococcus aureus* was the most sensitive to the active substances of sanguinarine and chelerythrin. The drug showed significant fungicidal activity against the studied reference strain of *C. albicans*. Culture of *Escherichia coli* showed high resistance to isoquinoline alkaloids of the phytopreparation. The effect of the active substances of Sangvirin on the change of virulence factors of *Staphylococcus aureus*, which loses plasma-coagulating properties, lecithinase and hemolytic activity under direct and long-term action, has been studied.

The influence of biologically active substances of the phytopreparation on the change of tinctorial properties of gram-positive microorganisms (*S. aureus* and *C. albicans*) has been established.

Key words: sangvirin, phytopreparation, antibacterial action, antifungal action, sensitivity, resistance, pathogenicity factors.

Рецензент – проф. Небесна З. М.
Стаття надійшла 18.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-184-188

УДК 579:616.322-002-078

Зачепило С. В.

ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ *C. ALBICANS*, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ФАРИНГОМІКОЗ, ДО КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ МОНАРДИ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

s.v.zachepilo@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота виконана у відповідності до теми науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології з офтальмологією «Реабілітація пацієнтів після функціональної ендоскопічної риносинусохірургії». Державний реєстраційний номер 0120U104016.

Вступ. В сучасній клінічній медицині проблема мікотичних захворювань набуває важливого соці-

ального значення в зв'язку зі значним збільшенням їх частоти [1].

Опортуністичні ураження ротової порожнини та ротоглотки мікотичної природи стають все більш частими ускладненнями тривалої антибіотикотерапії, довгочасного використання глюкокортикостероїдних, сучасних імуносупресивних засобів, цитостатиків, а також ряду тяжких хронічних захворювань: цукрового діабету та інших ендокринопатій, злоякісних

новоутворень, туберкульозу, СНІДу, захворювань системи крові, шлунково-кишкового та дихального трактів тощо. Перераховані вище стани спричинюють розвиток вторинної імунної недостатності, яка характеризується зниженням активності та ефективності клітинної, а також гуморальної імунної відповіді. Посилення дефіциту механізмів специфічного та неспецифічного протимікробного захисту макроорганізму призводить до зростання кількості імуннокомпроментованих осіб. У даній категорії пацієнтів спостерігається пригнічення активності складових компонентів колонізаційної резистентності різних біотопів, зокрема слизової оболонки ротоглотки. Зазначені зміни зумовлюють розвиток дисбіозу даного біотопу, що підвищує ступінь ризику їх мікотичного ураження [2, 3].

За даними Кунельської Н.Л. та співав., збудниками фарингомікозу в переважній більшості спостережень (97%) є дріжджоподібні гриби роду *Candida* [1]. Серед дріжджоподібних грибів найбільш агресивним залишається вид *Candida albicans*, що виділений в 30,6% випадків кандидозних уражень ротоглотки [1, 4]. Представники роду *Candida albicans* є сапрофітними коменсалами, які входять до складу індигенної мікрофлори слизових оболонок різних біотопів макроорганізму. Однак, за певних умов, окремі види, особливо *Candida albicans*, можуть також реалізовувати свій патогенний потенціал та викликати розвиток патологічного процесу [5].

Зростання ролі мікроміцетів в розвитку опортуністичних інфекцій ЛОР-органів призвело до впровадження та широкого застосування в клінічну практику значної кількості протигрибкових препаратів. Це, в свою чергу, неминуче супроводжується формуванням резистентності грибів до дії антимікотиків [6]. Розвиток набутої резистентності мікроорганізмів в усіх випадках обумовлений набуттям нової генетичної інформації або зміною рівня експресії власних генів. Важливими параметрами, що свідчать про формування вторинної резистентності, є підвищення значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) лікарського засобу, а також зміна структури мішеней дії антимікотика в результаті спонтанних мутацій в генах, що призводить до зниження (або втрати) їхньої здатності зв'язуватися з антифунгальними засобами [6, 7]. Внаслідок дії зазначених причин, терапія мікотичних уражень ЛОР-органів, зокрема ротоглотки, має певні труднощі та не завжди буває достатньо ефективною. За даними літератури, клінічні штами грибів, виділені від пацієнтів з різною формою перебігу інфекційно-запальних захворювань, характеризуються зміною біологічних властивостей, які обумовлюють розвиток адаптивних реакцій до антимікотиків. Доведено, що резистентність до протигрибкових засобів значно вища у клінічних штамів *C. albicans*, виділених від пацієнтів з хронічним перебігом кандидозу [8]. В зв'язку з цим, все більш актуально постає проблема раціонального вибору протигрибкового засобу з метою ефективного лікування грибових захворювань в оториноларингології.

Перспективним напрямком в рішенні даного питання є використання фітопрепаратів та ефірних олій. Ефірні олії, які є природним концентратом фітонцидів, що являють собою багатокомпонентні органічні сполуки альдегідів (цитронелала, цитра-

ля), фенолів (тимола, евгенола, карвакрола, анетола, евкаліптола), монотерпенових спиртів, кетонів та інших вуглеводнів. Основні хімічні сполуки, що є складовими компонентами ефірних олій, характеризуються антимікробними, антиоксидантними, антивірусними, протизапальними, імуномодулюючими властивостями [9, 10, 11, 12, 13]. Широкого використання в лікуванні запальних захворювань ЛОР-органів набуло застосування ефірних олій чайного дерева, евкаліпту, лаванди, бергамоту. Зважаючи на синергічну антимікробну дію антисептиків, антибіотиків та ефірних олій на мікроорганізми, розробка комбінованих препаратів для більш ефективного етіотропного лікування є актуальною та доцільною [14].

Відомо, що лікарські засоби на рослинній основі при раціональному використанні викликають значно менше побічних ефектів, запобігають швидкому формуванню мікробної резистентності та мають широкий спектр біологічної активності [15, 16]. Одним з перспективних об'єктів є трава монарди трубчастої (*Monarda fistulosa* L.) родини Глукропові або Губоцвіті (*Lamiaceae*). Трава монарди трубчастої характеризується високим вмістом ефірної олії – більше 3%, основні компоненти якої (тимол, карвакрол) забезпечують високу бактерицидну, фунгіцидну, протизапальну та антигельмінтну активність. Поряд з ефірною олією, рослина містить інші цінні біологічно активні сполуки (БАС) – флаваноїди (флавоноли, флаванони, антоціани), аскорбінову кислоту, каротиноїди, вітаміни В₁, В₂, гіркоти, дубильні речовини, які також мають свою фармакологічну дію [15, 17, 18].

Метою даної роботи було дослідження ефективності комбінованої дії ефірної олії монарди трубчастої та протигрибкових препаратів на еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231 та клінічні штами *C. albicans*, одержані від хворих на фарингомікоз.

Об'єкт і методи дослідження.

У дослідженні використали еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231, одержаний із державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) та 8 штамів грибів *C. albicans*, отриманих від пацієнтів із фарингомікозом, які знаходилися на лікуванні в ЛОР-відділенні КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради». Забір матеріалу з поверхні слизової оболонки ротоглотки здійснювали стерильним аплікатором тампону до початку протигрибкової терапії. Наступним етапом проводили посів на агар Сабуро, в яке додавали антибіотик (пеніцилін або стрептоміцин) для пригнічення росту бактеріальної флори. Інкубацію посівів проводили при температурі 35°C протягом 24 годин. Для остаточної ідентифікації використовували автоматичний бактеріологічний аналізатор VITEK2 (bioMérieux, Франція). В якості основної досліджуваної речовини використовували ефірну олію монарди трубчастої (виробник LLC "UBA", США, м. Хьюстон).

МІК ефірної олії монарди трубчастої для культур мікроміцетів визначали методом двократних послідовних серійних макророзведень. Антифунгальну дію ефірної олії вивчали в рідкому середовищі Сабуро, оскільки гідрофобні властивості багатьох компонентів ефірних олій заважають їхньому рівномірному розповсюдженню в агарі. Дослідження по-

Таблиця 1 – Визначення МІК ефірної олії монарди трубчастої для еталонного та клінічного штамів *C. albicans*

Штами <i>C. albicans</i>	Концентрація ефірної олії монарди трубчастої, мг/мл									
	467,5	233,75	116,86	58,44	29,22	14,60	7,30	3,65	1,82	0,9
Еталонний штам <i>C. albicans</i> ATCC 10231	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Клінічний штам <i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Примітка:

«-» – відсутність росту мікроорганізмів
«+» – наявність росту мікроорганізмів

чинали з приготування робочого розчину, що містив 1 мл ефірної олії монарди трубчастої та 1 мл 70% етанолу (концентрація ефірної олії монарди трубчастої становила 467,5 мг/мл). За допомогою мікропіпетки зі стерильним наконечником з робочого розчину готували ряд послідовних розведень у рідкому середовищі Сабуро (1:1 – 1:512). Стерильним наконечником мікропіпетки 0,5 мл робочого розчину вносили в першу пробірку ряду, в якій містилося 0,5 мл бульйону Сабуро. Потім ретельно перемішували, і новим стерильним наконечником переносили 0,5 мл утвореного розчину з цієї пробірки в наступну. Дану процедуру повторювали до приготування необхідного ряду розведень, який складався з 10 пробірок. Із останньої пробірки 0,5 мл розчину видаляли. Так, концентрація ефірної олії монарди трубчастої зменшувалась в кожному наступному розведенні в 2 рази, що відповідає діапазону 467,5 мг/мл – 0,9 мг/мл. Наступним етапом до кожного розведення додавали 0,5 мл досліджуваної культури мікроміцетів (інокулюм), приготованого *ex tempore*. Для інокуляції ми використовували мікробну суспензію, еквівалентну 0,5 за стандартом МакФарланда, розведену в 100 разів у рідкому середовищі Сабуро, після чого кінцева концентрація мікроорганізмів в ній становила 10^6 клітин в 1 мл. Приготування інокулюму здійснювали шляхом одержання суспензії досліджуваних мікроорганізмів, взятих з 5 типових ізольованих колоній культури *C. albicans*, у 5 мл стерильного фізіологічного розчину з використанням стандарту МакФарланда (0,5). В процесі дослідження кожного штаму *C. albicans* нами використовувалися два контролю: 1) культури (0,5 мл поживного середовища+0,5 мл інокулюма), 2) поживного середовища (1 мл поживного середовища). Також визначали чутливість штамів *C. albicans* до спиртового розчину у розведеннях даного дослідження. Всі пробірки отриманого ряду серійних макророзведень, окрім контролів, інкубували при температурі 35°C впродовж 48 годин. Після завершення періоду інкубації кожну пробірку ряду вивчали в прохідному світлі для оцінки видимого росту культури. За МІК ефірної олії монарди трубчастої вважали її концентрацію в останній пробірці ряду, в якій видимий ріст культури був відсутній.

Чутливість до ефірної олії монарди трубчастої і до протигрибкових засобів, а саме полієнової групи (ністатину) та триазолової групи (флуконазолу) вивчали диско-дифузійним методом відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 [19].

Комбіновану дію ефірної олії монарди трубчастої та протигрибкових засобів на штами *C. albicans* вивчали також за допомогою диско-дифузійного ме-

тоду. Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків вимірювали через 48 год. інкубації при t 35°C.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (Stat Soft, США). Достовірність різниці між групами оцінювали з використанням критерію t Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження МІК ефірної олії монарди трубчастої для еталонного та клінічних штамів *C. albicans* представлені в таблиці 1.

Результати проведеного дослідження свідчать про виражену протигрибкову дію ефірної олії монарди трубчастої. Проте, відповідно до одержаних результатів, різниці між показниками МІК ефірної олії для еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 та клінічних ізолятів *C. albicans* не спостерігалось. На нашу думку та думку інших дослідників, під впливом ефірних олій та їхніх компонентів змінюється проникність клітинної мембрани мікроміцетів, що в подальшому спричинює руйнування мікробних клітинних структур, внаслідок чого порушується внутрішньоклітинний метаболізм і зменшується дихальна активність грибової клітини [10, 20, 21, 22].

Враховуючи протигрибковий ефект ефірної олії монарди трубчастої вважали доцільним подальше вивчення комбінованої дії даної ефірної олії з протигрибковими засобами різних хімічних груп.

Результати проведеного дослідження представлені в таблиці 2.

Як свідчать дані, представлені в таблиці 2, діаметр зони затримки росту культури еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 при дії ефірної олії монарди трубчастої становив $24,00 \pm 0,7071$ мм, а діаметр зони затримки росту клінічних штамів грибів виду *C. albicans* – $22,75 \pm 1,0351$, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало показники затримки росту культури мікроміцетів при дії на них ністатину. Втім, еталонний і клінічні штами *C. albicans* виявили більш високу чутливість до флуконазолу, ніж до ністатину та ефірної олії монарди. Отримані дані по різниці чутливості штамів *C. albicans* до ефірної олії монарди та антифунгальних засобів можуть пояснюватися наявністю різних мішеней в грибових клітинах для взаємодії з антимікотиками, які будуть обумовлювати специфічність протигрибкового механізму дії цих препаратів.

Показники, наведені в таблиці 2, демонструють стійку тенденцію зниження чутливості клінічних ізолятів *C. albicans* до ністатину у порівнянні з еталонним штамом. На нашу думку, такі зміни свідчать про високий розвиток адаптаційних властивостей грибових мікроорганізмів в процесі етіотропної терапії.

Результати проведених досліджень свідчать, що чутливість еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 та клінічних ізолятів *C. albicans* до комбінованої дії ефірної олії монарди трубчастої з протигрибковими засобами була вищою, ніж їхня чутливість до дії самих антимікотиків. Найбільш ефективною вияви-

лася комбінація ефірної олії монарди трубчастої з флуконазолом відносно як еталонного, так і клінічних штамів *C. albicans*. Вивчення комбінованого впливу ефірної олії монарди трубчастої та антифунгальних засобів на еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231 та клінічні штами *C. albicans* встановило синергізм їхнього протигрибкового ефекту.

Так, одержані результати свідчать про більш виражену чутливість еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 до ефірної олії монарди трубчастої та до комбінованого впливу ефірної олії монарди трубчастої з ністатином, а також ефірної олії монарди трубчастої з флуконазолом, ніж клінічних ізолятів.

Висновки.

1. Ефірна олія монарди трубчастої має виражену протигрибкову дію як на еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231, так і на клінічні ізоляти *C. albicans*.
2. Еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231 проявляє вищу чутливість до ефірної олії монарди трубчастої, до комбінованого впливу ефірної олії монарди трубчастої з ністатином та до комбінованого впливу ефірної олії монарди трубчастої з флуконазолом, ніж клінічні ізоляти *C. albicans*.
3. Ефірна олія монарди трубчастої потенціює протигрибкові властивості антимікотиків відносно ета-

Таблиця 2 – Визначення чутливості еталонного та клінічних штамів *C. albicans* до ефірної олії монарди трубчастої та антимікотиків.

Штами грибів	Препарат на диску	Діаметр зони затримки росту, мм (M±m)		
		Ефірна олія монарди трубчастої	Протигрибковий препарат	Протигрибковий препарат + ефірна олія монарди трубчастої
Еталонний штам <i>C. albicans</i> ATCC 10231	Ефірна олія монарди трубчастої	24,00±0,7071	-	-
	Ністатин		21,20±0,8367*	27,00±0,7071**
	Флуконазол		29,8±0,8366*	34±0,7071**
Клінічні штами <i>C. albicans</i>	Ефірна олія монарди трубчастої	22,75±1,0351	-	-
	Ністатин		17,87±1,6421*	25,63±1,0606**
	Флуконазол		25,87±0,8750*	33,00±1,1950**

Примітка:

* – достовірність різниці у порівнянні з ефірною олією монарди трубчастої (p<0,05);

** – достовірність різниці у порівнянні з протигрибковим препаратом (p<0,05).

лонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 та клінічних ізолятів *C. albicans*.

4. Найбільш ефективною виявилася комбінована дія ефірної олії монарди трубчастої з флуконазолом з групи тріазолів як по відношенню до еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231, так і до клінічних ізолятів *C. albicans*.

Перспективи подальших досліджень. На наш погляд, враховуючи виражене потенціювання дії антифунгальних препаратів на гриби виду *C. albicans* ефірна олія монарди трубчастої може бути рекомендована в лікуванні кандидозних уражень глотки як компонент для створення нових лікарських засобів. Вважаємо доцільним продовжити вивчення чутливості інших збудників опортуністичних мікозів ЛОР-органів до комбінованої дії ефірної олії монарди трубчастої та антимікотиків.

Література

1. Kunel'skaja NL, Izotova GN, Kunel'skaja VJa, Shadrin GB, Krasnikova DI, Andreenkova OA. Faringomikoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Medicinskij sovet. 2013;2:42-5. [in Russian].
2. Bezshapochnyj SB, Zache pilo SV, Poljanskaja VP, Bobrova NA, Fedorchenko VI. Opportunistic mikozy LOR-organov. Chast 1. Vestn. otorinolaringol. 2018;83(6):67-71. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20188306167>. [in Russian].
3. Shkarin VV, Saperkin NV. Jepidemiologija opportunistic mikozy. Vest. Dermatol. i venerol. 2017;3:21-31. [in Russian].
4. Kunel'skaja VJa, Shadrin GB, Machulin AI, Krasnikova DI, Andreenkova OA. Epidemiologicheskie aspekty mikoza LOR-organov. Materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. po med. mikrobiologii i klinicheskoj mikologii. XIX Kashkinskie chtenija; 2016 Iyun' 14-16; Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2016. s. 84. [in Russian].
5. Moroz AF, Snegireva AE. Griby roda *C. albicans* (Metody vydelenija, identifikacii na vidovom urovne i opredelenie chuvstvitel'nosti k protivogribovym preparatam). Moskva; 2009. 58 s. [in Russian].
6. Ivanova LV, Barancevich EP, Shljahto EV. Rezistentnost' gribov-patogenov k antimikotikam. Probl. Med. mikol. 2011;13(1):14-8. [in Russian].
7. Bezshapochnyj SB, Zache pilo SV, Poljanskaja VP, Bobrova NA, Fedorchenko VI. Opportunistic mikozy LOR-organov. Chast 2. Vestn. otorinolaringol. 2019;84(3):74-81. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20198403174>. [in Russian].
8. Pashina OA, Kartashova OL, Utkina TM, Potehina LP. Harakteristika klinicheskikh svojstv klinicheskikh izoljatov Candida albicans. Eksperiment mikologija. 2014;16(3):91-3. [in Russian].
9. Bezshapochnyj SB, Polianska VP, Zache pylo SV, Bobrova NO, Polianskyi VO. Kombinovana diia evhenolu ta protyhrybkovykh preparativ na muzeinyi shtam *C. albicans* ATCC 102318 ta klinichni shtamy *C. albicans*, vydilenykh vid khvorykh na zovnishnij otyt. Zhurn. vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob. 2017;3:62-8. [in Ukrainian].
10. Fedorchenko V, Polyanskaya V, Zache pilo S, Bobrova N, Loban G. Comprehensive study of the antifungal effect of eugenol emulsion in polysorbate-80 on reference strain of *C. albicans* ATCC 885-653. Georgian Med News. 2018;9(282):166-70.
11. Clerck CD, Maso SD, Parisi O, Dresen F, Zhiri A, Jijakli MH. Screening of Antifungal and Antibacterial Activity of 90 Commercial Essential Oils against 10 Pathogens of Agronomical Importance. Foods. 2020;9(10):1418.
12. Mattarelli P, Epifano F, Minardi P, Di Vito M, Modesto M, Barbanti L, et al. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Aerial Parts of Monarda didyma and Monarda fistulosa Cultivated in Italy. J Essent Oil-Bear Plant. 2017;20(1):76-86. DOI: 10.1080/0972060X.2016.1278184.
13. Serra E, Hidalgo-Bastida LA, Verran J, Williams D, Malic S. Antifungal activity of commercial essential oils and biocides against Candida albicans. Pathogens. 2018;7(1):15. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens7010015>
14. Vovk I, Prokopchuk Z. Mikrobiolohichne obgruntuvannia kombinovanoho zastosuvannia efirnykh olii ta dekametoksynu dlia likuvannia zapalnykh protsesiv slyzovoi obolonky. Materialy XIII z'izdu tovarystva mikrobiolohiv Ukrainy im. S.V. Vynohradskoho; 2013 Zhovt 1-6; Yalta. Simferopol': VD «Ariala»; 2013. s. 235. [in Ukrainian].
15. Kurkin VA, Cibina AS. Novye podhody k standartizacii travy monardy dudchatoj. Tonkie himicheskie tehnologii. 2020;15(4):30-8. DOI: . [in Russian].
16. Nikolaevskij VV. Aromaterapija: spravocnik. Moskva: Medicina; 2000. 336 s. [in Russian].

17. Ghosh M, Schepetkin IA, Özek G, Özek T, Khlebnikov AI, Damron DS, et al. Essential Oils from *Monarda fistulosa*: Chemical Composition and Activation of Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) Channels. *Molecul.* 2020;25(21):4873. DOI: 10.3390/molecules25214873.
18. Grzeszczuk M, Wesolowska A, Stefaniak A. Biological value and essential oil composition of two *Monarda* species flowers. *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus.* 2020;19:105-19.
19. Nakaz MOZ Ukrainy №167 vid 05 Kvit 2007 roky. "Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok "Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ". Kyiv; 2007. 52 s. [in Ukrainian].
20. Cibina AS. Farmakognosticheskoe issledovanie travy monardy dudchastoj (*Monarda fistulosa* L.) [dysertatsiia]. Samara: Samarsk. gosudarst. med. un-t; 2020. 186 s. [in Russian].
21. Rajkowska K, Kunicka-Styczyńska A, Pęczek M. Hydrophobic properties of *Candida* spp. under the influence of selected essential oils. *Acta Biochim Pol.* 2015; 62(4):663-8. DOI:10.18388/abp.2015_1096.
22. Sharma Y, Rastogi SK, Perwez A, Rizvi MA, Manzoor N. β -citronellol alters cell surface properties of *Candida albicans* to influence pathogenicity related traits. *Med Mycol.* 2020; 58(1):93-106. DOI: 10.1093/mmy/myz009.

ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ *C. ALBICANS*, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ФАРИНГОМІКОЗ, ДО КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ МОНАРДИ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ

Зачепило С. В.

Резюме. Зростання ролі мікроміцетів в розвитку опортуністичних уражень ЛОР-органів призвело до широкого застосування значної кількості протигрибкових препаратів. Це, в свою чергу, неминуче супроводжується формуванням резистентності грибів до дії антимікотиків. Застосування антимікробних композицій, які містять препарати з різними механізмами дії, є пріоритетним курсом пошуку нових шляхів подолання загрози розвитку антимікотикорезистентності.

Перспективним напрямком в рішенні даного питання є використання ефірних олій, які характеризуються антимікробними, антиоксидантними, антивірусними, протизапальними, імуномодулюючими властивостями. В роботі визначали МІК ефірної олії монарди трубчастої для еталонного та клінічних штамів *C. albicans*, а також вивчали ефективність комбінованої дії ефірної олії монарди трубчастої з протигрибковими препаратами різних хімічних груп на еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231 та клінічні штами *C. albicans*, одержані від хворих на фарингомікоз.

Результати проведеного дослідження встановили виражену протигрибкову активність ефірної олії монарди трубчастої на еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231 та клінічні ізоляти *C. albicans*. Проте, еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231 проявляв вищу чутливість до ефірної олії монарди трубчастої та до комбінованого впливу ефірної олії монарди трубчастої з протигрибковими препаратами різних хімічних груп (ністатин та флуконазол), ніж клінічні ізоляти *C. albicans*.

Найбільш ефективною виявилася комбінована дія ефірної олії монарди трубчастої та флуконазолу як по відношенню до еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231, так і до клінічних ізолятів *C. albicans*. Дані, отримані в процесі вивчення комбінованої дії ефірної олії монарди трубчастої з ністатином та ефірної олії монарди трубчастої з флуконазолом свідчать про синергізм їхнього протигрибкового ефекту відносно еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 та клінічних ізолятів *C. albicans*. Результати нашого дослідження показали перспективність подальших досліджень щодо створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: ефірна олія монарди трубчастої, фарингомікоз, протигрибкові препарати, клінічні ізоляти *C. albicans*.

SENSITIVITY EVALUATION OF CLINICAL STRAINS OF *C. ALBICANS* ISOLATED FROM PATIENTS WITH PHARYNGOMYCOSIS TO THE COMBINED EFFECT OF MONARDA ESSENTIAL OIL AND ANTIFUNGAL DRUGS

Zacheplyo S. V.

Abstract. The growing role of micromycetes in the development of opportunistic lesions of the ENT organs has led to the widespread use of a significant number of antifungal drugs. This, in turn, is inevitably accompanied by the formation of fungal resistance to antifungals. The use of antimicrobial compositions that contain drugs with different mechanisms of action is a priority course in finding new ways to overcome the threat of antifungal resistance.

A promising direction in solving this problem is the use of essential oils, which are characterized by antimicrobial, antioxidant, antiviral, anti-inflammatory, immunomodulatory properties. The MIC of monarda tubular essential oil for the reference and clinical strains of *C. albicans* was determined, and the effectiveness of the combined action of monarda tubular essential oil with antifungal drugs of different chemical groups on the reference strain *C. albicans* ATCC 10231 and clinical strains of *C. albicans* patients with pharyngomycosis.

The results of the study established a pronounced antifungal activity of the essential oil of monarda tubular on the reference strain of *C. albicans* ATCC 10231 and clinical isolates of *C. albicans*. However, the reference strain of *C. albicans* ATCC 10231 showed a higher sensitivity to the essential oil of monarda tubular and to the combined effect of the essential oil of monarda tubular with antifungal drugs of different chemical groups (nystatin and fluconazole) than clinical isolates of *C. albicans*. The data obtained in the study of the combined action of the essential oil of monarda tubular with nystatin and the essential oil of monarda tubular with fluconazole indicate a synergism of their antifungal effect against the reference strain of *C. albicans* ATCC 10231 and clinical isolates of *C. albicans*.

The most effective was the combined effect of the essential oil of monarda tubular and fluconazole in relation to the reference strain of *C. albicans* ATCC 10231, and clinical isolates of *C. albicans*. The obtained data showed the prospects for further research on the development of new drugs.

Key words: essential oil of monarda tubular, pharyngomycosis, antifungal drugs, clinical isolates of *C. albicans*.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 22.12.2020 року*