

УДК: 579:616.9

**Ирина Сергеевна Черней**аспирант 3-го года обучения каф. биотехнологии  
Полесского государственного университета**Iryna Chernei**3-d Year Postgraduate Student of Study of the Department of Biotechnology  
of Polesky State University  
e-mail: semitchko.i@yandex.ru**АНТИБИОПЛЕНОЧНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
В ОТНОШЕНИИ CANDIDA SPP\***

*Candida spp.* является наиболее распространенным видом грибов в микробиоте человека, а также основным возбудителем внутрибольничных инфекций, в частности пневмоний и инфекций мочевыводящих путей. Способность образовывать биопленку некоторых видов грибов этого рода, обеспечивает снижение восприимчивости их к ряду противогрибковых препаратов и устойчивости к защитным механизмам хозяина, что, в свою очередь осложняет лечение инфекции. В данном обзоре проанализированы особенности структурной организации и определены механизмы резистентности биопленки, а также охарактеризованы природные компоненты, полученные из эфирных масел, которые способны ингибировать и разрушать биопленку клеток рода *Candida*. Выявлено, что компоненты эфирных масел характеризуются наличием клеточных механизмов действия на клетки биопленки *Candida* и способны повысить эффективность противогрибковых препаратов. Эфирные масла можно рассматривать в качестве потенциального средства лечения инфекций, связанных с биопленкой, т. к. они содержат большое количество биологически активных веществ, которые могут войти в основу создания перспективных противогрибковых препаратов.

**Ключевые слова:** *Candida spp.*, биопленка, природные соединения, эфирные масла, противогрибковая активность.

**Antibiofilm Activity of Natural Compounds Against Candida spp**

*Candida spp.* is the most common species of fungi in the human microbiota and the main causative agent of nosocomial infections, particularly pneumonia and urinary tract infections. The ability to form a biofilm of some fungal species of this genus provides reduced susceptibility to a number of antifungal drugs and resistance to the host's defense mechanisms, which in turn complicates the treatment of the infection. In this review, the structural organization features and mechanisms of biofilm resistance are analyzed, and natural components derived from essential oils, which are able to inhibit and destroy the biofilm of *Candida* cells, are characterized. It has been revealed that the components of essential oils are characterized by the presence of cellular mechanisms of action on *Candida* biofilm cells and can increase the effectiveness of antifungal drugs. Essential oils can be considered a potential treatment for infections associated with biofilm, as they contain a large number of biologically active substances that can form the basis for the creation of promising antifungal drugs.

**Key words:** *Candida spp.*, biofilm, natural compounds, essential oils, antifungal activity.

**Введение**

В последние десятилетия грибковые инфекции человека становятся актуальной проблемой в системе здравоохранения и многими авторами рассматриваются как запущенные инфекционные заболевания [1]. Микоз представляет собой любое инфекционное заболевание, которое вызывается паразитическими грибами. Разнообразие патогенных грибов очень велико. Это вызывает сложности в диагностике и назначении оперативной противогрибковой терапии, что в, свою очередь, может приводить к летальному

\*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь по гранту «Исследование взаимодействия компонентов эфирного масла *Humulus spp.* с белками биопленки *Candida albicans*» (договор № 93 от 21.03.2023 г.).

Научный руководитель – Виталий Тадеушевич Чецевик, кандидат биологических наук, доцент, декан биотехнологического факультета Полесского государственного университета.

исходу, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом. Следует также отметить возникновение во многих клиниках внутрибольничных инфекций, которые связаны с быстрой изменчивостью микроорганизмов, приводящей к постоянному появлению новых устойчивых к противогрибковым препаратам форм [2]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – наиболее распространенные возбудители микозов, а также основная группа микроорганизмов способная вызывать образование биопленок в организме человека [3].

Для лечения большинства грибковых инфекций применяют четыре основных класса противогрибковых препаратов: азолы, полиены, эхинокандины и аналоги нуклеозидов. Азолы (например, флуконазол) – наиболее широко применяемый класс противогрибковых средств, который подавляет биосинтез эргостерола, воздействуя на деметилазу Erg11, что приводит к накоплению токсичных промежуточных продуктов метаболического пути стерола в клетке. Полиены (например, амфотерицин В) действуют путем повышения уровня эргостерола в клеточной мембране, тем самым образуя поры, которые нарушают протонный градиент клетки путем повышения проницаемости и дестабилизации клеточной мембраны. Эхинокандины (например, каспофунгин) обладают фунгицидным действием против большинства грибов путем подавления синтеза  $\beta$ -1,3-глюканов, которые являются критически важными полисахаридными компонентами клеточных стенок грибов [4].

Возникновение устойчивости грибов рода *Candida* к существующим антифунгальным препаратам, а также появление такой формы, как биопленка, которая обеспечивает снижение восприимчивости грибов к некоторым противогрибковым препаратам и защитным механизмам хозяина, приводят к осложнениям в лечении инфекции и ставят перед необходимостью поиска новых эффективных лекарственных веществ, обладающих высокой специфичностью действия [5]. Создание новых противогрибковых препаратов идет в двух направлениях: усовершенствование уже имеющихся антимикотиков и поиск новых лекарственных средств, в частности природного происхождения.

Цель работы – проанализировать данные о взаимодействии различных природных соединений с биопленками *Candida spp.* для дальнейшего поиска потенциальных противогрибковых препаратов. В обзоре делается акцент на синергической антимикробной активности природных соединений с противогрибковыми препаратами, что может способствовать их внедрению в клиническую практику.

## Основная часть

### *Особенности биопленки Candida spp.*

*Candida spp.* является наиболее распространенным видом грибов в микробиоте человека, а также основным возбудителем внутрибольничных инфекций, в частности пневмоний и инфекций мочевыводящих путей. Этот род бессимптомно колонизирует многие участки тела, особенно желудочно-кишечный и мочеполовой тракты здоровых людей. Изменения в иммунитете, стресс, резидентная микробиота и другие факторы могут привести к избыточному росту *Candida spp.*, вызывая широкий спектр инфекций, от поверхностных слизистых до гематогенно-диссеминированного кандидозов [5]. Способность образовывать биопленку некоторых видов грибов рода *Candida* обеспечивает снижение восприимчивости их к ряду противогрибковых препаратов и устойчивости к защитным механизмам хозяина, что, в свою очередь, осложняет лечение инфекции [6].

За последнее время исследования в области биопленок микроорганизмов приобрели особую актуальность. Ранее микроорганизмы зачастую изучались в свободно плавающих (планктонных) культурах или в виде колоний, выращенных на поверхности чашек с питательным агаром, в то же время принято считать, что биопленка является пред-

почтительным и, вероятно, «естественным» состоянием роста для большинства микроорганизмов. Стоит отметить, что универсальной особенностью биопленок является их повышенная устойчивость к химическим и физическим повреждениям, что затрудняет борьбу с ними в клинических условиях вследствие снижения эффективности лекарственных средств [5].

Биопленка представляет собой сообщество клеток, которые прикрепляются к поверхности (или находятся на границе раздела воздух – жидкость), окружены внеклеточным матриксом, который отличает их от свободно плавающих клеток [6].

*Candida albicans* считается наиболее распространенным и хорошо изученным грибковым патогеном, но в то же время показан рост заболеваемости и смертности от овых видов *Candida* [1]. В настоящее время *C. tropicalis* считается одним из наиболее встречающихся грибковых патогенов, и в недавних публикациях была выявлена его устойчивость к стандартным противогрибковым препаратам, например, азолам [7].

Как *C. albicans*, так и *C. tropicalis* обладают широким спектром факторов вирулентности и комменсальных характеристик, придающих им способность колонизировать и внедряться в ткани хозяина. Эти факторы включают экспрессию адгезинов и инвазинов на клеточной поверхности; способность повреждать клетки хозяина; тигмотропизм (восприятие контакта); фенотипическое переключение; секрецию гидролитических ферментов и образование биопленок [8].

Предполагается, что образование зрелых биопленок и последующая продукция внеклеточного матрикса зависит от вида, штамма и условий окружающей среды (таких как pH, состав среды и содержание кислорода). На адгезию клеток влияет несколько факторов: профиль белков клеточной стенки и физико-химические свойства клеточной поверхности [9].

Формирование биопленки *Candida* включает ряд этапов. Первоначально одна дрожжевая клетка прикрепляется к субстрату, образуя основу для слоя дрожжевых клеток (этап прилипания) [6]. За этой начальной фазой следует фаза клеточной пролиферации, когда клетки изменяются и продолжают расти в нитевидную структуру клеток гиф через поверхность (стадия инициации). Сборка гиф определяет начало формирования биопленки, в результате чего образуется сложная сеть из нескольких слоев полиморфных клеток, включающих клетки гиф (цепочки цилиндрических клеток), клетки псевдогифов (эллипсоидные клетки, соединенные конец в конец) и круглые дрожжевые клетки, заключенные во внеклеточный матрикс. Это придает биопленке толстый структурированный вид, обеспечивающий защиту от химических и физических повреждений (этап созревания). Наконец, неприлипающие дрожжевые клетки отделяются от биопленки в окружающую среду, чтобы найти подходящее место для прикрепления (этап рассредоточения) [10].

Экспериментальные данные подтверждают гетерогенность биопленок *Candida spp.*, которые состоят из плотных слоев дрожжевых бластопор, гиф, псевдогиф и внеклеточного матрикса. В частности, гены ALS 1-3 и HWP1 кодируют белки, связанные с процессами адгезии, в т. ч. и к буккальному эпителию человека. Сверхэкспрессия WOR1 и EFG1 способствует переходу клеток в другую (непрозрачную) фазу, при которой начинается процесс формирования биопленки. Кроме того, генетический анализ подтвердил, что и дрожжи, и гифы играют уникальную роль в формировании биопленок [10].

Исследование морфологии и состава биопленки образованных *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, обнаружили некоторые их отличительные особенности. По морфологическим признакам биопленка *C. parapsilosis* состоит как из дрожжей, так и из псевдогиф. Биопленка у *C. tropicalis* в большей степени состоит только из дрожжевых клеток, но могут встречаться длинные гифальные филаменты. Биопленка *C. glabrata* содержит только дрожжевые клетки. В свою очередь, матрикс биопленок различен по содержанию углеводов и белков у трех представленных видов [9].

### **Противогрибковая терапия и механизмы резистентности биопленки *Candida spp.***

По сравнению с антибиотиками разработка противогрибковых средств была относительно ограниченной. Это объясняется несколькими факторами, включающими в себя проблемы с выявлением противогрибкового агента, который действует на эукариотический грибковый тип клеток, не являясь при этом токсичным для клеток хозяина.

Выделяют ряд классических противогрибковых препаратов, которые обладают различным механизмом воздействия на грибы рода *Candida*. Так, полиеновые препараты (амфотерицин В), являются фунгицидами благодаря их способности взаимодействовать с эргостеролом внутри клеточной мембраны, что способствует образованию пор и приводит к потере цитоплазматического содержимого [4].

Развитие устойчивости к полиенам происходит у *Candida spp.* в результате изменения содержания или состава стеролов в клеточной мембране. Для *Candida spp.* показан дефектный биосинтез эргостерола в результате мутации в гене ERG3, а также мутаций в ERG11 (гене, который продуцирует ланостерол 14а-деметилазу) и в ERG6 (гене, который необходим для нормальной функции мембраны, но не является существенным для биосинтеза стерола) [10].

В свою очередь, препарат амфотерицин В обладает широчайшим спектром противогрибковой активности и используется в случаях серьезных и инвазивных кандидозных инфекций. Устойчивость к амфотерицину В остается редкой во время лечения, но выделяются виды с повышенной минимальной ингибирующей концентрацией к данному препарату. В частности, показано, что *C. tropicalis* является быстрорастущим типом грибов, способных образовывать агрессивные формы биопленки, устойчивые к липосомальному амфотерицину в [7].

Еще один класс противогрибковых средств – азолы – способны ингибировать биосинтез эргостерола путем вмешательства в грибковый фермент ланостеролдеметилазу. Ключевой функцией этого фермента является превращение ланостерола в эргостерол, а ингибирование этого процесса приводит к истощению стерола в клеточной мембране грибов [11].

Тестирование на чувствительность показало, что флуконазол активен в отношении нескольких видов *Candida*, включая *C. albicans* и *C. parapsilosis* [7]. Устойчивость к азолам, в частности к флуконазолу, может быть результатом количественных или качественных модификаций целевых ферментов, ограниченного доступа лекарственного средства к мишени или комбинации этих механизмов [10]. Другой механизм, с помощью которого виды *Candida* сопротивляются действию азольных противогрибковых препаратов, включает активное выведение лекарственного средства из клетки посредством активации двух видов транспортных белков, кодируемых генами MDR или CDR [11].

Эхинокандины являются последними разработанными противогрибковыми средствами, и на сегодняшний день их применение было очень ограниченным для оценки резистентности. Их принцип действия связан с воздействием на компоненты клеточной стенки, например, b-1,3-D-глюкан, который является ключевым компонентом клеточной стенки грибов и отсутствует в клетках млекопитающих. Вмешательство в фермент b-1,3-D-глюкансинтазу может ингибировать синтез b-1,3-D-глюкана. Микроорганизмы, которые обладают врожденной устойчивостью к эхинокандинам, либо вырабатывают недостаточное количество целевого фермента b-1,3-D-глюкансинтазы, либо продуцируют альтернативную форму фермента с пониженным связыванием эхинокандина. Все эхинокандины проявляют фунгицидную активность в отношении видов *Candida*. Эхинокандины высокоактивны в отношении *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* как *in vitro*, так и *in vivo*. Важно подчеркнуть, что значения минимальной ингибирующей концентрации

для эхинокандинов, как правило, выше для *C. parapsilosis*, чем у большинства других распространенных видов *Candida*, особенно *C. albicans* [7].

С клинической точки зрения, наиболее важной особенностью биопленок *Candida* является их роль в повышении толерантности к традиционной противогрибковой терапии [5]. Кроме того, биопленка резко повышает устойчивость клеток к наиболее часто используемым противогрибковым средствам (флуконазол и амфотерицин В) [9]. Также было показано, что биопленки таких видов, как *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata*, проявляют пониженную чувствительность к противогрибковым препаратам. Хотя механизмы лекарственной устойчивости биопленки до конца не изучены, в настоящее время существует консенсус в отношении того, что толерантность биопленки является сложным многофакторным явлением, включающим различные молекулярные механизмы, связанные с ограниченным проникновением лекарственного средства через матрикс и присутствием так называемых «персистирующих» клеток внутри биопленки, которые выживают при воздействии препарата [7].

Зрелая биопленка образует внеклеточный матрикс, формирование которого определяется штаммом *Candida* и зависит от условий окружающей среды. Недавно было высказано предположение, что возможный вклад  $\beta$ -1,3 глюканов, высвобождающихся во внеклеточный матрикс, играет определенную роль в снижении чувствительности к местным лекарственным средствам. Был описан путь, индуцируемый биопленкой *Candida*, который участвует в доставке глюкана в матрикс и влияет на лекарственную устойчивость. Выраженная устойчивость к флуконазолу и амфотерицину В у биопленки *C. albicans* была связана с изменениями архитектуры клеточной стенки за счет повышенного содержания  $\beta$ -1,3 глюкана по сравнению с планктонными клетками. Более того, повышенные уровни  $\beta$ -1,3 глюкана были обнаружены во внеклеточном матриксе биопленки [8].

Рост устойчивости биопленки к противогрибковым препаратам связан с повышением метаболической активности формирующейся биопленки, и предполагается, что устойчивость к активному веществу развивается с течением времени и согласуется с созреванием самой биопленки [5].

Устойчивость к азолам, представленным флуконазолом в биопленках *C. albicans*, в основном обусловлена экспрессией эффлюксных насосов (Cdr1p, Cdr2p и Mdr1p) или мутацией в гене-мишени ERG11, кодирующем ланостерол 14- $\alpha$  деметилазу – важнейший фермент в эргостероловом пути. Другие гены ERG, а именно ERG1, ERG3, ERG7, ERG9 или ERG25, могут дифференцированно регулироваться во время формирования биопленки. Было доказано, что флуконазол, добавленный к полностью сформировавшимся биопленкам, практически не оказывает эффекта даже при очень высоких концентрациях. С другой стороны, развитие биопленки было частично уменьшено, когда его вводили в начале ее формирования [8].

Такие виды, как *C. glabrata*, *C. parapsilosis* или *C. tropicalis*, проявляли аналогичную устойчивость к азолам, что позволяет предположить, что и эта особенность универсальна и в целом связана с образованием биопленок [6].

Разработка новых подходов к диагностике и лечению инвазивных грибковых инфекций является предметом интенсивных исследований. Примером может служить исследование поверхностного белка CR3-RP, который активно участвует в адгезии и развитии биопленки, а использование антител против данного белка может быть перспективным в развитии иммунотерапии и разработке вакцин против инфекций, связанных с биопленкой *Candida* [7].

Из-за появления штаммов *Candida* с множественной лекарственной устойчивостью и необходимостью лечения таких устойчивых форм, как биопленки, применение натуральных продуктов в качестве новых и эффективных методов лечения заняло

бы особое место в клиническом лечении. Исследования показали, что растительные продукты, в т. ч. эфирные масла, экстракты и чистые соединения, оказывают значительное влияние на устойчивые и образующие биопленку виды *Candida*. Природные соединения, полученные из различных частей растения, таких как корни, листья и плоды, обладают сильными лечебными свойствами и проявляют антибиопленочную активность [12].

Недавние исследования группы ученых показали, что различные природные соединения, такие как куркумин, коричный альдегид, эвгенол и тимол, не только ингибируют образование биопленки, но и устраняют зрелые структуры биопленки. Кроме того, комбинированное лечение противогрибковыми препаратами и различными природными соединениями может быть эффективным решением для лечения распространенных заболеваний благодаря их повышенной активности и меньшей токсичности, а также снижению дозировок лекарств и уменьшению вероятности развития резистентных штаммов [13].

Кроме того, природные соединения способны взаимодействовать с различными клеточными процессами дрожжей *Candida*, такими как опосредованный ABC-транспорт лекарств, развитие клеточного цикла, митохондриальная активность и биосинтез эргостерола, хитина и глюкана. Конечная цель заключается в разработке природных соединений в качестве антибиопленочных агентов, которые можно использовать для лечения инфекций, вызванных грибами рода *Candida* с множественной лекарственной устойчивостью, в т. ч. биопленок [12]. Поскольку точное взаимодействие природных соединений и структур биопленки не выяснено, необходимы дальнейшие токсикологические исследования *in vitro* и эксперименты на животных [10].

#### **Антибиопленочная активность компонентов эфирных масел в отношении *Candida*.**

Различные молекулы природного происхождения, включая компоненты эфирных масел, характеризуются наличием антигрибковой, антимикробной и противовирусной активности, в т. ч. в отношении COVID-19. Ранее для ряда эфирных масел были показаны противогрибковые свойства, например, масла гвоздики и корицы значительно подавляли рост устойчивых к флуконазолу штаммов *C. albicans*. Эфирное масло розмарина демонстрирует противогрибковое действие в отношении *C. albicans* и *Aspergillus niger*, а масло жасмина – в отношении дерматофитов. Антимикробная активность эфирных масел в основном обусловлена рядом фенольных, спиртовых и терпеноидных соединений, содержащихся в их составе [13].

Основными компонентами большинства эфирных масел являются: тимол, карвакрол, эвгенол, терпинен-4-ол, линалоол, герианиол.

Тимол (2-изопропил-5-метилфенол) представляет собой изомерный фенольный монотерпен с сильным запахом и хорошей растворимостью в спирте и других органических растворителях, но плохо растворим в воде. Тимол в изобилии содержится в таких растениях, как тмин (*Carum copticum*), тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris*) и чабер садовый (*Satureja hortensis* L), и уже много лет используется в традиционной медицине из-за его противоревматических, антиоксидантных, антисептических, противораковых, противовирусных, антибактериальных и противогрибковых фармакологических свойств [14]. Кроме того, продемонстрировано, что тимол может ингибировать образование биопленки и обладает способностью снижать количество жизнеспособных клеток грибка, а также уничтожать зрелые биопленочные сообщества *Candida*, в частности *C. tropicalis*. Эфирные масла из *Carum copticum* и *Thymus vulgaris* могут снижать выработку гемолизина и протеиназы у видов *Candida* [15].

Дополнительно показано синергическое действие тимола и противогрибковых препаратов (итраконазола и флуконазола) на лекарственно-устойчивые штаммы

*C. albicans* и *C. tropicalis*. Механизм действия тимол на уменьшение образования биопленки этих грибов был вызван либо предотвращая прикрепление к субстрату, либо препятствуя последующему созреванию биопленки. В частности, выявлены деформированные структуры и дезагрегация клеток сообщества биопленки *C. albicans* и снижение образования гиф в клетках биопленки *C. tropicalis* при субминимальных ингибирующих концентрациях тимол. Интересно, что тимол оказывал значительное влияние на структуру сформированной биопленки как *C. tropicalis*, так и *C. albicans*. Тимол также продемонстрировал синергизм с флуконазолом против планктонных и биопленочных сообществ *C. tropicalis* и *C. albicans*. Тем не менее синергизм с амфотерицином В был очевиден только в планктонных клетках *Candida* [16].

Карвакрол – фенольный монотерпеноид, компонент эфирных масел орегано (*Origanum vulgare*), перечное растение (*Lepidium flavum*) и тимьян (*Thymus vulgaris*). Недавние исследования выявили различную биологическую активность карвакрола, включая антиоксидантную, противораковую и противомикробную. Карвакрол заметно снижает как метаболическую активность, так и биомассу зрелой биопленки и разрушает биопленки штаммов, устойчивых к азолу. При этом наблюдается потеря жизнеспособности клеток биопленки *Candida* [14]. Эфирное масло *Origanum majorana* L, основным ингредиентом которого является карвакрол, проявляет противогрибковую и антибиопленочную активность в отношении *C. albicans*. В дополнение к ингибированию биопленки эфирное масло также подавляло образование зародышевой трубки – одного из основных факторов вирулентности *C. albicans*. Таким образом, карвакрол предотвращал образование биопленок, разрушал биопленки зрелых *C. albicans* и подавлял различные факторы вирулентности этого гриба [17].

Эвгенол или 2-метокси-4-[2-пропенил]фенол, – фенольное ароматическое соединение эфирных масел корицы и гвоздики – представляет собой природное микробиоцидное соединение, принадлежащее к классу фенилпропаноидных органических соединений. Эвгенол долгое время использовался в качестве анальгетика в стоматологии [12]. Данное соединение проявляет значительную противогрибковую активность в отношении различных видов грибов, в том числе дерматофитов *Aspergillus* и *Candida*, в первую очередь за счет повреждения клеточной оболочки грибов и ингибирующего действия в отношении биопленочных сообществ и различных факторов вирулентности. Эвгенол снижает адгезионную способность клеток и ингибирует образование биопленки у *C. albicans*. Кроме того, молекулярный докинг показал, что эвгенол воздействует на белок Als3 *C. albicans*, что может являться одним из механизмов ингибирования адгезии и образование биопленки *C. albicans* [13].

Терпинен-4-ол является монотерпеном и основным ингредиентом эфирного масла чайного дерева, а также большинства ароматических растений, включая *Artemisia absinthium*. В ряде исследований сообщается, что эфирное масло чайного дерева и его основной компонент терпинен-4-ол подавляют рост *C. albicans*, убивая планктонные формы, кроме того, терпинен-4-ол показал способность разрушения структуры биопленки этого грибка. Также комбинированное использование терпинен-4-ола и противогрибковых препаратов, таких как нистатин, обладает синергетическим эффектом в ингибировании биопленок *Candida*. Вероятными механизмами действия терпинен-4-ола является нарушение проницаемости клеточной мембраны *Candida* и повышение проникновения нистатина в более глубокие слои биопленок [18].

Линалоол – ненасыщенный монотерпеновый спирт, синтезируемый более чем 200 видами растений, принадлежащих к разным семействам. Это соединение является одним из основных ингредиентов различных эфирных масел, обладающих антиплазмодальными, противовоспалительными, антиноцицептивными и антибактериальными

свойствами. Линалоол является основным компонентом (29 %) эфирного масла иранского шалфея. Это эфирное масло в концентрациях 4–8 мкг/мл проявляло антибиопленочную активность в отношении различных видов *Candida* [19]. Другое исследование также показало, что богатое линалоолом эфирное масло из *Croton cajucara* ингибирует рост различных микроорганизмов в полости рта, в т. ч. *C. albicans*. Электронная микроскопия показала, что обработка линалоолом приводит к уменьшению размеров клеток гриба. Кроме того, линалоол потенциально ингибирует образование гиф *C. albicans*.

Молекулярный анализ показал, что линалоол снижает экспрессию различных патогенных генов у *C. albicans*, таких как ALS3 и HWP1 (связанные с адгезией гены), CPN1 и CYR1 (кодирующие компоненты митоген-активируемой протеинкиназы и cAMP-протеинкиназы А формирования гиф), а также EED1, HGC1 и UME6 (гены, ассоциированные с долговременным поддержанием роста гиф) [20].

Гераниол (транс-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ол) – представляет собой ациклический монотерпеновый спирт, обнаруженный в различных эфирных маслах таких растений, как герань, роза, лемонграсс и др. Известно, что гераниол не только подавляет планктонные клетки, но также разрушает структуру зрелой биопленки штаммов *C. glabrata*. Гераниол снижает содержание углеводов, а также активность гидролитических ферментов во внеклеточном матриксе *C. glabrata*. Данное соединение влияло на  $\beta$ -глюкан и хитин в клеточной стенке *C. glabrata*, снижало содержание эргостерола в клеточной мембране, изменяло активность митохондрий, повышало поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  и блокировало насосы оттока лекарств ABC-транспортёров. Кроме того, выявлено, что экспрессия ERG4 и CDR1, которые связаны с биосинтезом эргостерола и транспортом оттока многих лекарств, соответственно, подавлялась гераниолом [21]. Также стало известно, что гераниол подавлял как образование биопленки, так и морфогенез гиф у *C. albicans*. Кроме того, это соединение вызывало снижение уровня эргостерола, изменение активности АТФазы плазматической мембраны, генотоксичность, нарушение регуляции гомеостаза и митохондриальную дисфункцию. Гераниол способен повышать активность флуконазола, подавляя активность специфичных мембранных белковых насосов и разрушая внешнюю структуру кандид. Способность гераниола сенсibilизировать клетки *Candida* к флуконазолу открывает новые возможности комбинированной терапии, однако необходимы дополнительные исследования на животных моделях и клинические испытания, прежде чем применение этой комбинации станет реальностью [13].

Следует отметить, что существует ряд природных компонентов, присутствующих в небольшом количестве в эфирных маслах растений, но обладающих биологической активностью, которые также исследуются в отношении способности ингибировать и разрушать биопленку *Candida* (данные компоненты представлены в таблице).

Таблица – Компоненты эфирных масел и их активность в отношении биопленки *Candida* [22–25]

| Компонент         | Источник природного соединения | Виды <i>Candida</i>                        | Активность                                                                                                                  |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Борнеол<br>Камфен | Эфирное масло тимьяна          | <i>C. albicans</i>                         | Разрушение предварительно сформированной биопленки                                                                          |
| Цитраль           | Эфирное масло лемонграсса      | <i>C. albicans</i><br><i>C. tropicalis</i> | Оказывает воздействие на белки биопленки, снижает жизнеспособность клеток и биомассы биопленки. Подавляет развитие гиф      |
| Цинеол            | Эфирное масло лаванды          | <i>C. albicans</i>                         | Подавляет адгезию, морфогенез, образование биопленки, изменяет микроархитектуру и снижает жизнеспособность зрелой биопленки |

## Окончание таблицы

|                                   |                                                                       |                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Геранилацетат                     | Эфирное масло из дикой моркови                                        | <i>C. albicans</i>                                                                                               | Снижение биомассы и жизнеспособности биопленки                                                                                      |
| Лимонен                           | Приобро́тен у Sigma-aldrich                                           | <i>C. albicans</i>                                                                                               | Эффективен против адгезии и дальнейшего созревания биопленки и имеет положительный и инергизм с флуконазолом против роста биопленки |
| Ментол                            | Приобро́тен у Sigma-aldrich и получен из эфирного масла мяты перечной | <i>C. albicans</i><br><i>C. krusei</i><br><i>C. glabrata</i><br><i>C. parapsilosis</i><br><i>C. dubliniensis</i> | Подавляет развитие биопленки, также в сочетании с имидазолом                                                                        |
| Скополетин (натуральный кумарин)  | Получен из растения митракарпус максвеллия                            | <i>C. tropicalis</i>                                                                                             | Подавляет образование удлиненных грибковых форм, снижает скорость роста и образование биопленки                                     |
| $\alpha$ -пинен<br>$\beta$ -пинен | Эфирное масло из володушки                                            | <i>C. albicans</i>                                                                                               | Подавляет образование зародышевых трубок и устраняет зрелую биопленку                                                               |

Из данных таблицы видно, что основные исследования проводились в отношении биопленки *C. albicans*, что связано с ее частой встречаемостью и преимущественным выбором для лабораторных исследований. Но следует отметить, что также проводятся исследования биопленки других видов кандид. В основном природные компоненты воздействуют на способность клеток образовывать биопленку посредством влияния на образование гиф, а это, в свою очередь, связано с влиянием на генные механизмы образования биопленки.

### Заключение

На сегодняшний день большинство исследований выполнено в суспензионных культурах, однако последствия для здоровья человека и эффективность лекарственных средств зависят от способности микроорганизмов формировать биопленку. Биопленка представляет собой сообщество адгезивных клеток со свойствами, отличными от свободно плавающих (планктонных) клеток.

В данном обзоре проанализированы особенности структурной организации и определены механизмы резистентности биопленки, а также охарактеризованы компоненты эфирных масел, способные ингибировать и разрушать биопленку клеток рода *Candida*. Продemonстрировано, что компоненты эфирных масел характеризуются наличием клеточных механизмов действия на клетки биопленки *Candida* и способны повысить эффективность противогрибковых препаратов. Эфирные масла можно рассматривать в качестве потенциального средства лечения инфекций, связанных с биопленкой, т. к. они содержат большое количество биологически активных веществ. Но стоит отметить существующие недостатки использования эфирных масел: низкую пероральную биодоступность, нерастворимость в воде, быстрый метаболизм и разложение, ограничивающие их клиническое применение. Решением может послужить использование различных платформ доставки лекарств (что должно оцениваться в будущих исследованиях), а также местное применение. Большинство исследований оценивали антибиопленочную эффективность природных соединений только в отношении *C. albicans*.

Таким образом, перспективными являются исследования, которые оценивают антибиопленочную активность природных соединений по отношению к другим клинически важным видам, таким как *C. tropicalis*.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

1. Impact of infectious disease consultation in patients with candidemia: A retrospective study, systematic literature review, and meta-analysis / T. Kobayashi [et al.] // Open Forum Infect. Dis. – 2020. – Vol. 7. – P. 1–11. – DOI: 10.1093/ofid/ofaa270
2. The Patenting and Technological Trends in Candidiasis Treatment: A Systematic Review (2014-2018) / I. A. Alves [et al.] // Curr Top Med Chem. – 2019. – Vol. 19. – Nr 28. – P. 2629–2639. – DOI: 10.2174/1568026619666191030091211
3. Antibiofilm Potential of Medicinal Plants against *Candida* spp. Oral Biofilms: A Review / R. Guimaraes [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2021. – Vol. 10. – Nr 9. – Art. 1142. – DOI: 10.3390/antibiotics10091142
4. Семитко, И. С. Биопленка как фактор патогенности грибов рода *Candida* spp / И. С. Семитко // Научный потенциал молодежи – будущему Беларуси : материалы XV междунар. молодеж. науч.-практ. конф., Пинск, 9 апр. 2021 г. : в 2 ч. ; редкол.: В. И. Дунай [и др.]. – Пинск : ПолесГУ, 2021. – Ч. 2. – С. 132–133.
5. Eix, E. F. How Biofilm Growth Affects *Candida*-Host Interactions / E. F. Eix, J. E. Nett // Front Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1437. – DOI: 10.3389/fmicb.2020.01437
6. The relationship between biofilm formation and mortality in patients with *Candida tropicalis* candidemia. / E. Sasani [et al.] // Microb Pathog. – 2021. – Vol. 155. – Art. 104889. – DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104889
7. Evaluation of the biofilm life cycle between *Candida albicans* and *Candida tropicalis* / M. B. Atencia-Carrera [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – Art. 953168. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.953168
8. *Candida* biofilms: An update on developmental mechanisms and therapeutic challenges / P. P. de Barros [et al.] // Mycopathologia. – 2020. – Vol. 185. – P. 415–424. – DOI: 10.1007/s11046-020-00445-w
9. *Candida* Species Biofilms' Antifungal Resistance / S. Silva [et al.] // J Fungi (Basel). – 2017. – Vol. 3. – Nr 1. – P. 80–90. – DOI: 10.3390/jof3010008.
10. Mechanistic Understanding of *Candida albicans* Biofilm Formation and Approaches for Its Inhibition / T. Atriwal [et al.] // Front Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 638609. DOI: 10.3389/fmicb.2021.638609
11. Global proteomic analysis deciphers the mechanism of action of plant derived oleic acid against *Candida albicans* virulence and biofilm formation / S. Muthamil [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – Nr 1. – Art. 5113. – DOI: 10.1038/s41598-020-61918-y
12. Natural Compounds: A Hopeful Promise as an Antibiofilm Agent Against *Candida* Species / A. Shariati [et al.] // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 917787. – DOI: 10.3389/fphar.2022.917787
13. Back to Nature: Combating *Candida albicans* Biofilm, Phospholipase and Hemolysin Using Plant Essential Oils / A. M. El-Baz [et al.] // Antibiotics. – 2021. – Vol. 10. – P. 81–85. – DOI: 10.3390/antibiotics10010081
14. Thymol and Carvacrol Supplementation in Poultry Health and Performance / M. Gholami-Ahangaran [et al.] // Vet. Med. Sci. – 2022. – Vol. 8. – P. 267–288. – DOI: 10.1002/vms3.663
15. Characterization and Physical and Biological Properties of Tissue Conditioner Incorporated with *Carum Copticum* L / M. Hejazi [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2021. – DOI: 10.1155/2021/5577760
16. Jafri, H. Thymus Vulgaris Essential Oil and Thymol Inhibit Biofilms and Interact Synergistically with Antifungal Drugs against Drug-Resistant Strains of *Candida Albicans*

and *Candida tropicalis* / H. Jafri, I. Ahmad // J. Mycol. Med. – 2020. – Vol. 30. – Art. 100911. – DOI: 10.1016/j.mycmed.2019.100911

17. Antifungal and Anti-virulent Activity of *Origanum Majorana* L. Essential Oil on *Candida Albicans* and In Vivo Toxicity in the Galleria Mellonella Larval Model / B. Kaskatepe [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27, Nr 3. – P. 663. – DOI:10.3390/molecules27030663

18. Antibiofilm Efficacy of Tea Tree Oil and of its Main Component Terpinen-4-Ol against *Candida albicans* / R. S. Francisconi [et al.] // Braz Oral Res. – 2020. – Vol. 34. – Nr 50. – DOI:10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0050.

19. Chemical Compositions and Antifungal Activities of *Satureja Macrosiphon* against *Candida* and *Aspergillus* Species / M. Motamedi [et al.] // Curr. Med. Mycol. – 2019. – Vol. 5. – P. 20–25. DOI:10.18502/cmm.5.4.2162

20. Inhibitory Effects of the Essential Oils  $\alpha$ -longipinene and Linalool on Biofilm Formation and Hyphal Growth of *Candida albicans* / R. K. Manoharan [et al.] // Biofouling. – 2017. – Vol. 33. – P. 143–155. – DOI:10.1080/08927014.2017.1280731

21. Gupta, P. Geraniol Eradicates *Candida Glabrata* Biofilm by Targeting Multiple Cellular Pathways / P. Gupta, H. Gupta, K. M. Poluri // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2021. – Vol. 105. – P. 5589–5605. – DOI:10.1007/s00253-021-11397-6

22. Chemical Characterization of *Lavandula Dentata* Essential Oil Cultivated in Chile and its Antibiofilm Effect against *Candida albicans* / A. Müller-Sepúlveda [et al.] // Planta Med. – 2020. – Vol. 86. – P. 1225–1234. – DOI:10.1055/a-1201-3375

23. Limonene Inhibits *Candida albicans* Growth by Inducing Apoptosis / A. Thakre [et al.] // Med. Mycol. – 2018. – Vol. 56. – P. 565–578. – DOI:10.1093/mmy/myx074

24. Suchodolski, J. Antiadhesive Properties of Imidazolium Ionic Liquids Based on (-)-Menthol against *Candida spp* / J. Suchodolski, J. Feder-Kubis, A. Krasowska // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – Art. 7543. – DOI:10.3390/ijms22147543

25. Antifungal Activity of the Natural Coumarin Scopoletin against Planktonic Cells and Biofilms from a Multidrug-Resistant *Candida tropicalis* Strain / A. S. O. Lemos [et al.] // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – Art. 1525. DOI:10.3389/fmicb.2020.01525.

Рукапіс паступіў у рэдакцыю 27.09.2023