

Фарнезол: свойства, роль и перспективы использования при регулировании пленкообразования у грибов рода *Candida*

Н.П. Сачивкина, И.В. Подопригора, А.И. Марахова

Российский университет дружбы народов,
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сачивкина Надежда Павловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН). Тел.: +7 (919) 962-63-09. E-mail: sachivkina@yandex.ru

Подопригора Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии медицинского факультета РУДН. Тел.: +7 (916) 638-06-35. E-mail: podoprigora-iv@rudn.ru

Марахова Анна Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая лабораторией научно-образовательного центра «Нанотехнологии», РУДН. Тел.: +7 (926) 600-65-95. E-mail: agentcat85@mail.ru.

РЕЗЮМЕ

Описана природа фарнезола, вторичного метаболита изопреновых веществ и его роль как QS-молекулы в осуществлении у грибов внутри- и межвидовой хемокоммуникации. Обсуждаются хемосигнальные системы, регулирующие фундаментальные клеточные процессы, в которых задействован фарнезол. Проанализированы и систематизированы данные по использованию фарнезола против биопленок дрожжеподобных грибов рода *Candida* в комбинации с антимикотическими препаратами.

Ключевые слова: дрожжеподобные грибы, род *Candida*, биопленки, фарнезол, QS-молекулы, хемокоммуникация.

Для цитирования: Сачивкина Н.П., Подопригора И.В., Марахова А.И. Фарнезол: свойства, роль и перспективы использования при регулировании пленкообразования у грибов рода *Candida* Фармация, 2020; 69 (6): 8–12. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-02>

FARNESOL: PROPERTIES, ROLE, AND PROSPECTS FOR USE IN THE REGULATION OF FILM FORMATION IN FUNGI OF THE GENUS *CANDIDA*

N.P. Sachivkina, I.V. Podoprigora, A.I. Marakhova

Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sachivkina Nadezda Pavlovna – PhD in Biological Sciences, Associate Professor of Microbiology and Virology Department, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical faculty. Tel.: +7 (919) 962-63-09. E-mail: sachivkina@yandex.ru

Podoprigora Irina Viktorovna – PhD in Medical Sciences, head of the Microbiology and Virology Department, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical faculty. Tel.: +7 (916) 638-06-35. E-mail: podoprigora-iv@rudn.ru

Marakhova Anna Igorevna – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, professor, Head of the Department of Scientific-educational centre «Nanotechnologies» IBCTN (SEC «Nanotechnologies»), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Tel.: +7 (926) 600-65-95. E-mail: agentcat85@mail.ru

SUMMARY

The paper describes the nature of farnesol, a secondary metabolite of isoprene substances, and its role as a QS-molecule in fungal intra- and interspecific chemocommunication. It discusses chemosignaling systems that regulate fundamental cellular processes, in which farnesol is involved. The authors analyze and systemize data on the use of farnesol in combination with antimycotic drugs against biofilms of yeast-like fungi of the genus *Candida* spp.

Key words: yeast-like fungi, genus *Candida*, biofilms, farnesol, QS-molecules, chemocommunication.

For reference: Sachivkina N.P., Podoprigora I.V., Marakhova A.I. Farnesol: properties, role, and prospects for use in the regulation of film formation in fungi of the genus *Candida* Farmatsiya, 2020; 69 (6): 8–12. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-02>

Фарнезол (FAR) является вторичным метаболитом изопреновых веществ, называемых терпенами. Кислородсодержащие терпены называют терпеноидами. Помимо фарнезола к терпеноидам относятся метанол, камфора, а также артемизин, используемый в медицине в качестве антималярийного средства. В природе фарнезол можно встретить в составе эфирных масел многих растений, также он является естественный компонентом кожи человека. Контролируя производство жира и регулируя секрецию кожи, фарнезол придает ей эластичность и гладкость. Приятный аромат фарнезола способствовал его широкому применению в составе косметологических средств. Согласно данным литературы терпены и терпеноиды обладают антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и противопротозойной активностью [1].

Исследования последних лет, посвященные явлению межклеточного «общения» среди дрожжеподобных грибов (ДПГ) рода *Candida* и их сложному социальному поведению в микробном сообществе, именуемом кворум-сенсинг (QS), показали, что роль QS-молекул у грибов выполняют производные терпенов (фарнезол), ароматические аминокислоты (тирозол, 2-фенилэтанол и триптофол), а также феромоны.

Являясь QS-молекулой фарнезол осуществляет у грибов внутри- и межвидовую хемокоммуникацию. Биопленки ДПГ вида *Candida albicans* самостоятельно производят фарнезол в ответ на высокую плотность клеток, ингибируя переход клеток ДПГ из состояния дрожжи-гифы и разрушая собственные биопленки, чтобы предотвратить истощение питательных веществ в среде обитания, вследствие «перенаселения» внутри популяции [2].

Некоторыми авторами показано, что фарнезол ингибирует превращение дрожжевой формы в мицелиальную, которое вызвано тремя различными индукторами образования зародышевых трубок: L-пролином, N-ацетилглюкозамином и сывороткой [3]. Однако, несмотря на свою доказанную способность ингибировать превращение дрожжевой формы в мицелиальную, фарнезол не оказывал никакого влияния на клетки, уже представляющие собой мицелий [4, 5]. Для ДПГ вида *Candida albicans* полиморфизм между дрожжевой формой, гифами и псевдогифами является критичным при проявлении вирулентности и соответствует адаптивной реакции в ответ на изменения окружающей среды [3, 5]. В литературе описаны факторы, запускающие это морфологическое переключение, к ним относятся: темпера-

тура, pH, концентрация CO₂ в атмосфере, присутствие сыворотки млекопитающих [6].

Таким образом, QS-механизм – одна из успешных стратегий регуляции вирулентности, включающая синхронизацию экспрессии генов факторов вирулентности в зависимости от плотности популяции, реализуемая многими патогенными микроорганизмами для преодоления защитных сил организма хозяина.

Перспектива возможного применения QS-молекул в монотерапии или в сочетании с известными антимикотическими препаратами, может быть эффективной при блокировании роста биопленок ДПГ рода *Candida* и их деструкции в условиях *in vivo* и на биомедицинских поверхностях.

В 2001 г. J.M. Hornby и соавт. впервые опубликовали информацию о QS-механизме у кандид, реализуемом с помощью синтеза ими фарнезола [7].

За 19 лет, прошедших с тех пор, количество информации, собранной в базе данных PubMed и посвященной микробной хемокоммуникации, выросло на несколько порядков. Согласно данным литературы вторая QS-молекула, описанная у ДПГ *Candida albicans*, это тирозол [8]. К другим участникам хемокоммуникации у грибов относят фенилаланин (фенилэтанол) и триптофан (триптофол), рассматриваемые в литературе 70-х годов XX века, как аутоантибиотики, ингибирующие филаментацию у ДПГ вида *Candida albicans* [9] и обнаруженные позже у *Saccharomyces cerevisiae* [10].

Первые исследования по изучению ингибирующего действия фарнезола на процесс перехода дрожжей в гифы были выполнены в условиях *in vitro* и подтверждены многими группами ученых [10–12]. Согласно описанной методике опытную группу ДПГ вида *Candida albicans* (10⁵ КОЕ) культивировали в жидкой среде – азотной основе для дрожжей без аминокислот (Yeast Nitrogen Base without AminoAcids, Difco, США), содержащей 10% бычьей сыворотки с добавлением фарнезола в различных концентрациях (от 10 до 300 мкМ), в течение 24 ч при температуре 37°C. Наличие бычьей сыворотки в среде стимулирует образование зародышевых трубок у кандид. Контрольную группу ДПГ вида *Candida albicans* культивировали в той же азотной основе, содержащей 10% бычьей сыворотки, без добавлением фарнезола. Ингибирование образования герменативных трубок ДПГ вида *Candida albicans* в опыте по сравнению с необработанными контрольными культурами того же вида было значительным, как при низких, так и при высоких концентрациях фарнезола в среде. Действие фарнезола в отношении дрожжевых форм кандид со-

хранялось в течение 24 ч, и было подтверждено с помощью электронной микроскопии [13].

Было отмечено, что инкубация ДПП вида *Candida albicans* с фарнезолом приводит к заметным изменениям во внутренней морфологии клеток, по сравнению с контрольными клетками. Необработанные культуры ДПП вида *Candida albicans* демонстрировали нормальную клеточную морфологию с типичной плотной цитоплазмой и отчетливой клеточной стенкой. Кроме этого, необработанные клетки кандид имели непрерывную цитоплазматическую мембрану, выстилающую однородную и электронноплотную цитоплазму, которая содержала видимое ядро. Добавление фарнезола приводило к увеличению грануляции цитоплазмы клеток, появлению вакуолей, истончению цитоплазматической мембраны, а также к потере целостности клеточной стенки. Внешняя морфология обработанных фарнезолом клеток ДПП вида *Candida albicans* не была такой гладкой, как у необработанных клеток, что указывает на возможную потерю цитозольного объема [13, 14].

Однако исследования биологических свойств фарнезола, выполненные на моделях в условиях *in vivo*, достаточно противоречивы. Т. Hisajima и соавт. продемонстрировали на мышинной модели кандидоза полости рта, что терапия фарнезолом приводит к более быстрому заживлению язв на языке и уменьшает потерю веса у инфицированных мышей по сравнению с животными контрольной группы [15]. Ученые из Тайланда для моделирования кандидозной инфекции в условиях *in vivo* использовали большую восковую моль *Galleria mellonella* (отряд *Lepidoptera*, семейство *Pyrallidae*) [2]. Личинки этого насекомого широко используются в качестве альтернативной модели для изучения микробных инфекций теплокровных животных. Выживаемость и измененный внешний вид насекомого, степень меланизации кутикулы личинки, позволяет делать быстрые выводы о вирулентности микроорганизма. Данная модель более выгодна по причине низкой себестоимости насекомых и их содержания.

При моделировании инфекции личинки *Galleria mellonella* выращивали при комнатной температуре в пластиковых коробках. Кормили их отрубями, мукой и медом. Когда они начинали производить кокон (примерно через 2 мес после вылупления из яйца), их отбирали для опыта. На этом этапе вес личинок составляет около 200 мг, а их кутикула слегка окрашена. Затем личинкам *Galleria mellonella* вводили суспензию ДПП *Candida albicans* в концентрации 10^7 КОЕ/мл.

Личинки из группы опыта обрабатывали 300 мкМ раствором фарнезола, личинки контрольной группы оставались не обработанными. В ходе эксперимента личинки *Galleria mellonella*, обработанные фарнезолом, демонстрировали более высокий процент выживаемости, имели лучший внешний вид и низкую степень меланизации кутикулы, гистологические изменения при вскрытии личинки были минимальны, например, отсутствовали повреждения передней, средней и задней кишки.

Используя мышиную модель системного кандидоза, Navarathna и соавт. показали, что при пероральном или внутрибрюшинном введении мышам фарнезола, ранее инфицированным ДПП вида *Candida albicans*, наблюдается повышенная смертность животных по сравнению с контрольной группой. Предварительные эксперименты свидетельствовали, что сам по себе фарнезол не оказывал «токсического» действия на лабораторных животных [16].

Увеличение смертности на фоне введения фарнезола может быть связано с супрессией последним клеточного звена иммунитета, так как введение фарнезола в организм животного снижает уровни Th1, цитокинов IFN- γ и IL-12, индуцируя экспрессию Th2, цитокина IL-5 [17]. В других исследованиях показано, что под действием фарнезола снижается противогрибковая активность макрофагов мышей, в результате окислительного стресса и апоптоза макрофагов [18].

В организме человека фарнезол, секретируемый лейкоцитами, является мощным стимулятором хемокинеза макрофагов; он приводит к 8,5-кратному увеличению миграции макрофагов *in vitro* и трехкратному увеличению перитонеальной инфильтрации макрофагов *in vivo*. J.C. Hargarten и соавт. показали, что клетки ДПП вида *Candida* при секреции фарнезола привлекают к себе макрофаги, внутри которых они способны выживать в течение длительного времени, поскольку фагоцитоз в данном случае является незавершенным [18].

Исследование активности фарнезола в условиях *in vivo* позволяет предположить, что данное вещество можно рассматривать как один из факторов, определяющих вирулентность ДПП вида *Candida albicans*.

Механизм действия фарнезола как QS-молекулы на ДПП вида *Candida albicans* до конца не изучен. Недавние исследования, проведенные в независимых лабораториях, подтвердили сложность и многоэтапность действия фарнезола на морфогенез ДПП рода *Candida*. Во-первых, было отмечено, что ингибирование образования зароды-

шевой трубки у грибов под действием фарнезола происходит вследствие подавления митоген-активируемых протеинкиназ (сигнальные пути MAPK), которые в свою очередь контролируют транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию, апоптоз и другие процессы в клетке. Во-вторых, изменение морфогенеза у грибов под действием фарнезола происходит за счет снижения уровня циклической аденозинмонофосфат-зависимой (цАМФ) протеинкиназы, осуществляющей активацию и инактивацию ферментов и других белков за счет подавление фосфорилирования. Третий вариант реализации действия фарнезола на ДПП рода *Candida* может быть осуществлен с участием RAS мембрано-связанных белков, которые регулируют деление клеток и ускоряют запрограммированную гибель клеток – апоптоз [3, 10, 19].

В 2004 г. J.M. Hornby и K.W. Nickerson, изучая применение фарнезола в сочетании с антимикотическими препаратами, показали, что при воздействии на музейные и клинические штаммы ДПП вида *Candida albicans* антимикотических препаратов азольного ряда (флуконазол, кетоконазол, миконазол и клотримазол) в грибах повышается продукция фарнезола в 10–45 раз [20]. В 2006 г. Jabra-Rizk и соавт. описали эксперимент с ДПП вида *Candida dubliniensis*, в котором значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) флуконазола по отношению к микробу были обратно пропорциональны концентрации фарнезола [21]. В работах A. Katragkou и соавт. (2015) и Н.И. Тапильской и соавт. (2016 г.) показано синергическое действие фарнезола и антимикотических препаратов по отношению к планктонным клетками ДПП рода *Candida* [19, 22].

В исследовании A. Katragkou и соавт. (2015) проверено действие фарнезола в отношении биопленок ДПП вида *Candida albicans* в сочетании с антимикотическими препаратами различных классов: азола (Флуконазол), полиены (Амфотерицин В) и эхинокандины (Микафунгин). Результаты исследований свидетельствуют, что фарнезол оказывает синергическое или аддитивное действие в сочетании со всеми антимикотическими препаратами, включенными в эксперимент. В тоже время в проверенных комбинациях фарнезол-антимикотический препарат антагонизма между химическими соединениями не было отмечено. Однако степень синергизма между фарнезолом и противогрибковыми средствами существенно различалась в трех комбинация: фарнезол-флуконазол, фарнезол-микафунгин, фарнезол – амфотерицин В. Максимальный эффект наблюдался в паре фарнезол –

амфотерицин В [22]. В другом исследовании в отношении биопленок ДПП вида *Candida tropicalis* фарнезол улучшал активность только амфотерицина В, но не активность анидулафунгина [23].

В исследовании 2013 г. при обработке ДПП рода *Candida* 250 мкМ раствором фарнезола минимальная ингибирующая концентрация амфотерицина В, флуконазола, итраконазола и каспофунгина существенно снижалась [24]. Некоторые авторы отмечают, что активность фарнезола и результаты эксперимента во многом зависят от условий культивирования. Weber с соавт. установили, что воздействие 100 мкМ раствора фарнезола ингибирует рост ДПП рода *Candida* в мясопептонном бульоне (МПБ), в то время как эта же концентрация раствора фарнезола практически не влияет на рост ДПП рода *Candida* в yeastextract-peptone-dextrose бульоне (YPD) – богатая питательная среда для роста дрожжей [13, 25].

Кроме этого, в работе M.L. Langford и соавт. сообщается, что токсичность фарнезола для ДПП *Candida albicans* зависит от фазы роста грибов, температуры инкубации и питательной среды [14]. Большинство авторов склоняются к мнению о дозозависимом эффекте фарнезола при действии на ДПП *Candida albicans*. Однако максимальная концентрация фарнезола 300 мкМ способна снижать МИК для всех противомикотических препаратов внутри эксперимента [11, 22].

Заключение

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – микроорганизмы, склонные к образованию биопленок в макроорганизме и на поверхности изделий медицинского назначения. Инфекции, вызванные грибами вида *Candida albicans* являются рефрактерными (устойчивыми к лечению) и могут стать серьезной угрозой для здоровья [3–5, 19, 26]. На сегодняшний день не существует средств, обеспечивающих прямое и полное уничтожение биопленок ДПП вида *Candida albicans*. Изучение патогенетических механизмов взаимоотношения между микро- и макроорганизмом, а также явления внутри- и межвидовой хемокоммуникация у кандид даст понимание того, как разрабатывать и создавать новые эффективные антимикотические препараты. Крайне важно изучать механизмы резистентности биопленок ДПП рода *Candida*, а также исследовать свойства химических соединения, которые могут повысить эффективность традиционных антимикотических препаратов.

Фарнезол – химическое соединение, которое можно рассматривать как перспективный компо-

нент комбинированного противогрибкового средства. Однако следует учесть, что его действие на пленкообразование ДПГ рода *Candida* варьирует в зависимости от его концентрации, вида микроорганизма, температуры, питательной среды и др.

Данная публикация подготовлена при поддержке Университетской программы РУДН 5-100.

This publication was prepared with the support of the RUDN University program 5-100.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. и др. Микробиологические аспекты антимикотической фитотерапии. Проблемы медицинской микологии. 2014; 16 (3): 13–9. [Chelpachenko O.E., Perunova N.B., Ivanova E.V. et al. Microbiological aspects of antimycotic herbal medicine. Problemy meditsinskoy mikologii. 2014; 16 (3): 13–9 (in Russian)]
2. Pantira Singkum, Watcharamat Muangkaew, San Suwanmanee et al. Suppression of the pathogenicity of *Candida albicans* by the quorum-sensing molecules farnesol and tryptophol. J. Gen. Appl. Microbiol. 2019. <https://doi.org/10.2323/jgam.2018.12.002>
3. Хайтович А.Б., Мурейко Е.А. Чувство кворума микроорганизмов как фактор патогенности. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21 (1): 206–12. [Khaytovich A.B., Mureyko E.A. Sense of quorum of microorganisms as a factor of pathogenicity. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2018; 21 (1): 206–12 (in Russian)]
4. Сачивкина Н.П., Ленченко Е.М., Маннапова Р.Т. и др. Моделирование биопленок *Candida*: прошлое и настоящее. Фармация. 2019; 68 (3): 18–22. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-03> [Sachivkina N.P., Lenchenko E.M., Mannapova R.T. et al. Modeling *Candida* Biofilms: Past and Present. Farmatsiya. 2019; 68 (3): 18–22. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-03> (in Russian)]
5. Сачивкина Н.П., Ленченко Е.М., Марахова А.И. Исследование формирования биопленок *Candida albicans* и *Escherichia coli*. Фармация. 2019; 68 (7): 26–30. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-05> [Sachivkina N.P., Lenchenko E.M., Marakhova A.I. Study of biofilm formation in *Candida albicans* and *Escherichia coli*. Farmatsiya. 2019; 68 (7): 26–30. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-05> (in Russian)]
6. Mosel D.D., Dumitru R., Hornby J.M. et al. Farnesol concentrations required to block germ tube formation in *Candida albicans* in the presence and absence of serum. Appl. Environ. Microbiol. 2005; 71: 4938–40.
7. Hornby J.M., Jensen E.C., Lisek A.D. et al. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. Appl. Environ. Microbiol. 2001; 67: 2982–92.
8. Chen H., Fujita M., Feng Q. et al. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101: 5048–52.
9. Lingappa B.T., Prasad M., Lingappa Y. et al. Phenethyl alcohol and tryptophol: autoantibiotics produced by the fungus *Candida albicans*. Science. 1969; 163: 192–4.
10. Chen H., Fink G.R. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols. Genes. Dev. 2006; 20: 1150–61.
11. Савастеева А.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Челпаченко О.Е. Изучение влияния фарнезола на биопленкообразование *Bifidobacterium* spp. и *Candida* spp. Успехи медицинской микологии. 2014; 12: 61–3. [Savasteeva A.V., Perunova N.B., Ivanova E.V., Chelpachenko O.E. Study of the effect of farnesol on biofilm formation in *Bifidobacterium* spp. and *Candida* spp. Uspekhi meditsinskoy mikologii. 2014; 12: 61–3 (in Russian)]
12. Décanis N., Tazi N., Correia A. et al. Farnesol, a fungal quorum-sensing molecule triggers *Candida albicans* morphological changes by downregulating the expression of different secreted aspartyl proteinase genes. Open Microbiol. J. 2011; 5: 119–26.
13. Weber K., Schulz B., Ruhnke M. The quorum-sensing molecule E, E-farnesol – its variable secretion and its impact on the growth and metabolism of *Candida* species. Yeast. 2010; 27: 727–39.
14. Langford M.L., Hasim S., Nickerson K.W. et al. Activity and toxicity of farnesol towards *Candida albicans* are dependent on growth conditions. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54: 940–2.
15. Hisajima T., Maruyama N., Tanabe Y. et al. Protective effects of farnesol against oral candidiasis in mice. Microbiol. Immunol. 2008; 52: 327–33.
16. Navarathna D.H., Nickerson K.W., Duhamel G.E. et al. Exogenous farnesol interferes with the normal progression of cytokine expression during candidiasis in a mouse model. Infect. Immun. 2007; 75: 4006–11.
17. Abe S., Tsunashima R., Iijima R. et al. Suppression of anti-*Candida* activity of macrophages by a quorum-sensing molecule, farnesol, through induction of oxidative stress. Microbiol. Immunol. 2009; 53: 323–30.
18. Hargarten J.C., Moore T.C., Petro T.M. et al. *Candida albicans* quorum sensing molecules stimulate mouse macrophage migration. Infect. Immun. 2015; 83: 3857–64.
19. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива. Лечащий врач. 2016; 6: 71–7 [Tapil'skaya N.I., Gaydurov S.N. Mechanisms of the formation of resistance to therapy of vulvovaginal candidiasis: ways to overcome and prevent relapse. Lechashchiy vrach. 2016; 6: 71–7 (in Russian)]
20. Hornby J.M., Nickerson K.W. Enhanced production of farnesol by *Candida albicans* treated with four azoles. Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 2305–7.
21. Jabra-Rizk M.A., Shirliff M., James C. et al. Effect of farnesol on *Candida dubliniensis* biofilm formation and fluconazole resistance. FEMS Yeast Res. 2006; 6: 1063–73.
22. Katragkou A., McCarthy M., Alexander E.L. et al. In vitro interactions between farnesol and fluconazole, amphotericin B or micafungin against *Candida albicans* biofilms. J. Antimicrob. Chemother. 2015; 70: 470–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dku374>
23. Fernández-Rivero M. E., José L., Amparo V. et al. Activity of Amphotericin B and Anidulafungin Combined with Rifampicin, Clarithromycin, Ethylenediaminetetraacetic Acid, N-Acetylcysteine, and Farnesol against *Candida tropicalis* Biofilms. J. Fungi. 2017; 3: 16. <https://doi.org/10.3390/jof3010016>
24. Cordeiro R.A., Teixeira C.E., Brilhante R.S. et al. Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida* species are reduced by farnesol. Med. Mycol. 2013; 51: 53–9.
25. Sachivkina N., Lenchenko E., Blumenkrants D. et al. Effects of farnesol and lyticase on the formation of *Candida albicans* biofilm. Veterinary World. 2020; 13 (6): 1030–6.

Поступила 25 февраля 2020г.

Received 25 February 2020

Принята к публикации 13 июля 2020г.

Accepted 13 July 2020