https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-162-168
УДК 619:576.807.9

Check for updates
CC BY 4.0

Оригинальная статья / Research article

Модулирование противогрибковой активности антимикотических препаратов с помощью фарнезола

Н. П. Сачивкина*, А. Н. Сенягин, И. В. Подопригора, Д. Г. Браун, В. В. Виссарионова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

***Контактное лицо:** Сачивкина Надежда Павловна. **E-mail:** sachivkina@yandex.ru

ORCID: Н. П. Сачивкина – https://orcid.org/ 0000-0003-1100-929X; А. Н. Сенягин – https://orcid.org/ 0000-0002-4981-0149; И. В. Подопригора – https://orcid.org/0000-0003-4099-2967; Д. Г. Браун – https://orcid.org/ 0000-0002-1933-9114; В. В. Виссарионова – https://orcid.org/0000-0002-8751-7533.

Статья поступила: 20.05.2021 **Статья принята в печать:** 18.10.2021 **Статья опубликована:** 25.11.2021

Резюме

Введение. Клинические штаммы микроорганизмов, в том числе и условно-патогенные дрожжеподобные грибы (ДПГ) рода *Candida*, обладают устойчивостью к используемым в настоящее время противогрибковым препаратам. В связи с этим поиск альтернативных путей потенцирования активности антимикробных средств по отношению к инфекционному агенту является важным и актуальным направлением исследований. Изучение сочетаний существующих антимикотических препаратов и лекарственного экстракта растительного происхождения – фарнезола – одно из перспективных подходов в борьбе с резистентными штаммами ДПГ рода *Candida*. В наших предыдущих исследованиях было показано, что фарнезол проявляет относительную активность против биопленок ДПГ *Candida albicans*. В данной работе мы использовали 6 клинических изолятов и один музейный штамм ДПГ *C. albicans* для исследования влияниия фарнезола на противогрибковую активность антимикотических препаратов.

Цель. Оценить модулирующее действие фарнезола на противогрибковую активность некоторых антимикотических препаратов.

Материалы и методы. Для определения чувствительности 7 штаммов ДПГ *C. albicans* к антимикотическим препаратам «Нистатин» (NYS 50 µg), «Кетоконазол» (KET 10 µg), «Клотримазол» (CTR 10 µg), «Амфотерицин B» (AMB 10 µg), «Вориконазол» (VRC 10 µg) использовали диско-диффузионный метод. На диск с антимикотикотическим препаратом наносили раствор фарнезола в концентрациях 100, 50 и 25 мкМ в объеме 25 мкл. В качестве контроля использовали стерильный физиологический раствор (ФР) (pH 7,0; V = 25 мкл).

Результаты и обсуждение. В 34,3 % случаев от общего числа экспериментов можно говорить о модулирующем действии растворов фарнезола на противогрибковую активность антимикотических препаратов при комбинации фарнезол + антимикотический препарат. Во всех этих случаях чувствительность ДПГ *C. albicans* к антимикотическому препарату увеличивается.

Заключение. Результаты данного исследования содержат полезную информацию для понимания механизма действия QS-молекул, обладающих противогрибковой активностью, а также они являются обоснованием для практического применения некоторых QS-молекул в терапии инфекционных заболеваний, вызванных ДПГ рода *Candida*. Проведенное исследование демонстрирует, что фарнезол может быть рекомендован в качестве активного вещества, улучшающего чувствительность ДПГ рода *Candida* к антимикотическим препаратам, особенно в случае с полирезистентными штаммами ДПГ рода *Candida*.

Ключевые слова: фарнезол, *Candida albicans*, антимикотики, «Нистатин», «Кетоконазол», «Клотримазол», «Амфотерицин B», «Вориконазол»

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. П. Сачивкина, А. Н. Сенягин и И. В. Подопригора разработали и провели исследование. Д. Г. Браун и В. В. Виссарионова участвовали в обработке полученных результатов. Все авторы участвовали в написании статьи, а также в обсуждении результатов.

Финансирование. Исследование финансировалось Программой стратегического академического лидерства РУДН и исследовательским проектом № 031622-0-000 кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института РУДН под руководством И. В. Подопригора.

Для цитирования: Сачивкина Н. П., Сенягин А. Н., Подопригора И. В., Браун Д. Г., Виссарионова В. В. Модулирование противогрибковой активности антимикотических препаратов с помощью фарнезола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):162–168. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-162-168

Modulating the Antifungal Activity of Antimycotic Drugs with Farnesol

Nadezhda P. Sachivkina*, Alexander N. Senyagin, Irina V. Podoprigora, Dana G. Brown, Vera V. Vissarionova

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

***Corresponding author:** Nadezhda P. Sachivkina. **E-mail:** sachivkina@yandex.ru

ORCID: Nadezhda P. Sachivkina – https://orcid.org/ 0000-0003-1100-929X; Alexander N. Senyagin – https://orcid.org/ 0000-0002-4981-0149; Irina V. Podoprigora – https://orcid.org/0000-0003-4099-2967; Dana G. Brown – https://orcid.org/ 0000-0002-1933-9114; Vera V. Vissarionova – https://orcid.org/0000-0002-8751-7533.

Received: 20.05.2021 **Revised:** 18.10.2021 **Published:** 25.11.2021

Abstract

Introduction. Clinical strains of microorganisms, including opportunistic yeast-like fungi (YLF) of the genus *Candida*, are resistant to currently used antifungal drugs. In this regard, the search for alternative ways to potentiate the activity of antimicrobial agents in relation to the infectious agent is an important and relevant area of research. The study of combinations of existing antimycotic drugs and a medicinal extract of plant origin – farnesol – is one of the promising approaches in the fight against resistant strains of YLF genus *Candida*. In our previous studies, farnesol has been shown to exhibit relative activity against YLF *Candida albicans* biofilms. In this study, we used 6 clinical isolates and one museum strain YLF *C. albicans* to study the effect of farnesol on the antifungal activity of antimycotic drugs.

© Сачивкина Н. П., Сенягин А. Н., Подопригора И. В., Браун Д. Г., Виссарионова В. В., 2021
© Sachivkina N. P., Senyagin A. N., Podoprigora I. V., Brown D. G., Vissarionova V. V., 2021

Aim. To prove that farnesol can increase the antifungal activity of certain antimycotics.
Materials and methods. To determine the sensitivity of 7 strains of YLF *C. albicans* to the antimycotic drugs "Nystatin" (NYS 50 µg), "Ketoconazole" (KET 10 µg), "Clotrimazole" (CTR 10 µg), "Amphotericin B" (AMB 10 µg), "Voriconazole" (VRC 10 µg) disk diffusion test was used. A solution of farnesol in concentrations of 100, 50 and 25 µM in a volume of 25 µl was applied to the disk with the antimycotic drug. Sterile physiological (PhS) solution was used as a control (pH 7.0; V = 25 µl).
Results and discussion. In 34.3 % of of experiments we can talk about the modulating effect of farnesol solutions on the antifungal activity of antimycotic drugs. In all these cases, the sensitivity of YLF *C. albicans* to the antimycotic drug increases.
Conclusion. The results of this study provide useful information for understanding the mechanism of QS-molecules action with antifungal activity, as well as they are the basis for the practical application of some QS-molecules in the treatment of infectious diseases caused by YLF of the genus *Candida*. The study demonstrates that farnesol can be recommended as an active substance that improves the sensitivity of YLF *Candida* to antimycotic drugs, especially in the case of multi-resistant strains *Candida*.

Keywords: farnesol, *Candida albicans*, antimycotics, "Nystatin", "Ketoconazole", "Clotrimazole", "Amphotericin B", "Voriconazole"

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Nadezhda P. Sachivkina, Alexander N. Senyagin and Irina V. Podoprigora developed and conducted the study. Dan G. Brown and Vera V. Vissarionova participated in the processing of the obtained results. All the authors participated in the writing of the article, as well as in the discussion of the results.

Funding. This research was funded by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program and Research Project No. 031622-0-000 of the Department of Microbiology and Virology RUDN Medical Institute under direction I. V. Podoprigora.

For citation: Sachivkina N. P., Senyagin A. N., Podoprigora I. V., Brown D. G., Vissarionova V. V. Modulating the antifungal activity of antimycotic drugs with farnesol. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4):162–168. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-162-168

ВВЕДЕНИЕ

Candida albicans – это условно-патогенные дрожжеподобные грибы, которые могут угрожать здоровью человека с ослабленным иммунитетом. Увеличение в популяции ДПГ рода *Candida* числа резидентных штаммов требует от научного мира либо поиска новых противогрибковый препаратов, либо использование альтернативных подходов в направлении восстановления чувствительности микроорганизмов к уже существующим антимикотическим препаратам. В наших предыдущих исследованиях было показано, что фарнезол оказывает относительно сильное действие на способность ДПГ *C. albicans* формировать биопленки, и основной механизм в этом случае, вероятно, связан с подавлением развития гифальных форм ДПГ *C. albicans* [1, 2].

Известно, что в биологических сообществах микроорганизмы используют для своей коммуникации различные механизмы. В зависимости от плотности клеток бактерии и ДПГ рода *Candida* могут продуцировать сигнальные молекулы QS (например, вторичные метаболиты), которые участвуют в регуляции экспрессии генов и координации коллективного поведения в своей естественной нише. Существование этих вторичных метаболитов играет главную роль в адгезии, колонизации тканей и поверхностей клеток хозяина, морфогенезе и развитии биопленки. У дрожжей и ДПГ фарнезол играет главную роль в морфологическом переходе, ингибируя продукцию гифов в зависимости от концентрации, в то время как тирозол выполняет противоположную функцию, стимулируя переход от сферических клеток к форме зародышевой трубки.

Согласно данным литературы, фарнезол непрерывно продуцируется в биопленках ДПГ рода *Candida* при росте в диапазоне температур от 23 до 43 °C и в количествах, примерно пропорциональных колониеобразующим единицам на мл (КОЕ/мл). Химически фарнезол представляет собой ациклический сесквитерпеновый спирт, эндогенно синтезируемый по эргостериновому пути. Его синтез не зависит ни от типа источника углерода и азота, ни от химической природы питательной среды. Фарнезол является термостабильной молекулой, которая не подвергается воздействию экстремальных значений pH.

Фарнезол в качестве QS-молекулы участвует в регуляции различных физиологических процессов у ДПГ рода *Candida*, включая филаментацию, образование биопленок, восприимчивость к лекарственным средствам и апоптоз [3]. Это соединение продуцируется многими микроорганизмами, главным образом ДПГ, а также содержится во многих эфирных маслах растений [4, 5]. Секреция фарнезола была подтверждена при различных условиях у восьми представителей ДПГ рода *Candida: albicans, dubliniensis, tropicalis, parapsilosis, guilliermondii, kefyr, krusei* и *glabrata*. Однако больше всего работ российских и зарубежных ученых посвящено его действию на биопленки условно-патогенного вида – *C. albicans* [2, 4, 6].

В настоящий время фарнезол, как коммерческий препарат, может быть получен естественным путем, а также с помощью химического синтеза. Его выделяют из эфирных масел липового цвета, зерен мускуса, нероли, петитгрейна [7, 8]. У дрожжей фарнезол является побочным продуктом пути биосинтеза эргостерола, образующегося в результате ферментативного

дефосфорилирования фарнезилпирофосфата [9]. Ферменты этого пути кодируются генами ERG (эргостерол). У бактерий YisP (фитоенсинтаза/сквленсинтаза) действует как фосфатаза, катализируя образование фарнезилдифосфата. Вэнг с коллегами описали, что накопление фарнезилдифосфата может в будущем использоваться для промышленного производства фарнезола с помощью *Escherichia coli*. Они обнаружили, что PgpB (фосфатидатфосфатаза) и YbjG (ундекапренилдифосфатаза), две интегральные мембранные фосфатазы *E. coli*, которые могут гидролизовать фарнезилдифосфат в фарнезол [10]. Таким образом, крупномасштабное производство фарнезола может быть достигнуто с помощью химического синтеза и метаболической инженерии у прокариотов.

Цель работы – оценить модулирующее действие фарнезола на противогрибковую активность некоторых антимикотических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы и условия культивирования

Клинические штаммы *C. albicans* 6 изолятов (C1-C6) были выделены от женщин с вульвовагинальным кандидозом (ВВК). Идентификацию микроорганизмов проводили с применением технологии матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Inc., Германия). Достоверной считали идентификацию с показателем SCORE более 2000. Музейная культура (C7) № 10231 приобретена из Американской коллекции типовой культуры (ATCC). Колонии суточных культур *C. albicans* с агара Сабуро (Difco, Франция) смывали ФР (pH 7,0). Концентрацию ДПГ доводили до 0,5 по МакФарлАнду, что соответствует $1,5 \times 10^8$ клеток/мл.

Препараты

Фарнезол (Far) (транс, транс-фарнезол; Sigma-Adrich, США), молярная масса фарнезола = 222,37 грамм/моль, масса вещества = 0,886 гр/мл, Ns – количество вещества в молях 4000 мкМ/мл. Мы использовали 3 концентрации фарнезола 100, 50 и 25 мкМ, разведение проводили в ФР (pH 7,0). Контролем служил ФР.

Для определения чувствительности ДПГ к антимикотическим препаратам «Нистатин» (NYS 50 µg), «Кетоконазол» (KET 10 µg), «Клотримазол» (CTR 10 µg), «Амфотерицин B» (AMB 10 µg), «Вориконазол» (VRC 10 µg) использовали диско-диффузионный метод.

Ход работы

1. На стерильные бумажные диски наносили 25 мкл ФР (PhS) + Far, что соответствовало концентрации фарнезола 100 мкМ.
2. На стерильные бумажные диски наносили 25 мкл PhS.
3. На диск с антимикотическим препаратом наносили 25 мкл PhS.
4. На диск с антимикотическим препаратом наносили 25 мкл Far с концентрацией 100 мкМ.
5. На диск с антимикотическим препаратом наносили 25 мкл Far с концентрацией 50 мкМ.
6. На диск с антимикотическим препаратом наносили 25 мкл Far с концентрацией 25 мкМ.

Учет результатов проводили путем измерения диаметра зоны подавления роста культуры ДПГ рода *Candida* под действием антимикотического препарата или его сочетания с фарнезолом в соответствии с протоколом NCCLS M-44.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

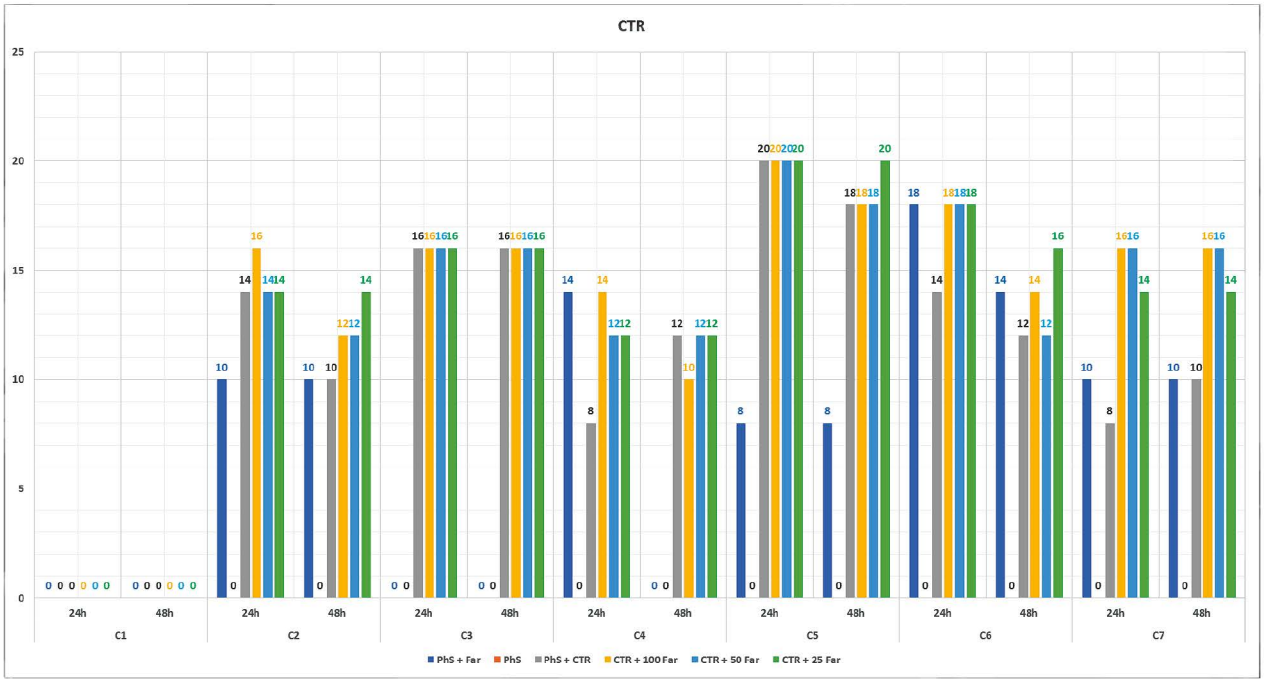
Процесс устойчивости/чувствительности к антимикотическим препаратам динамичен у разных изолятов ДПГ рода *Candida* и меняется с течением времени, это делает актуальным исследования в направлении поиска альтернативных путей модулирования активности антимикотических препаратов в отношении ДПГ рода *Candida*.

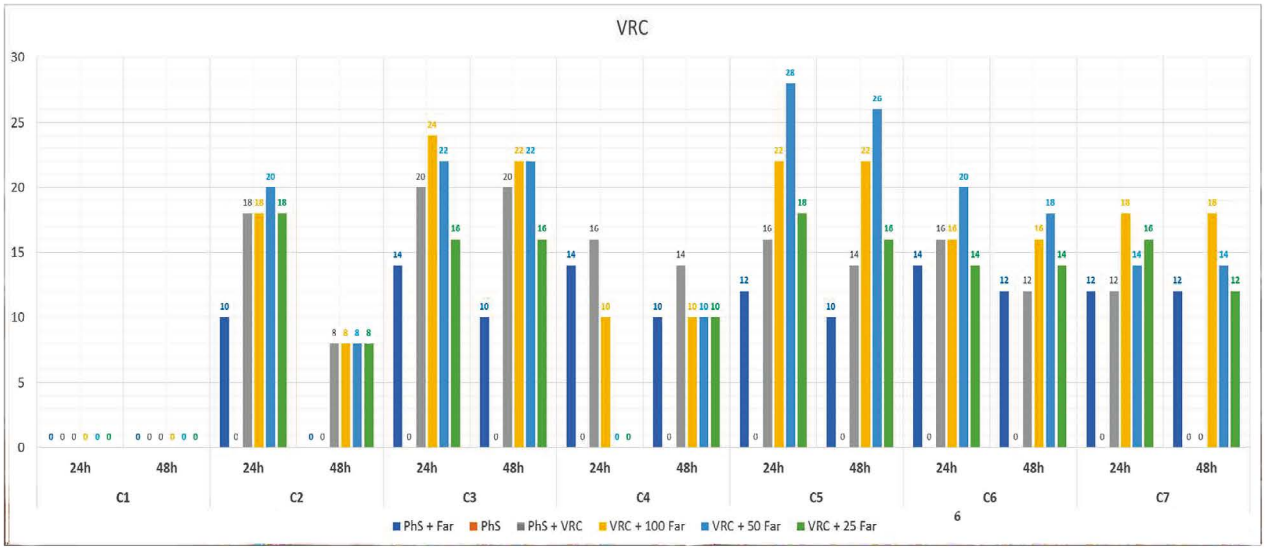
В результате микологического исследования штаммы ДПГ рода *Candida* характеризовались высокой устойчивостью к противогрибковым препаратам *in vitro*. Особенно клинический штамм C1 – он проявил резистентность ко всем пяти препаратам. У других шести штаммов уровни резистентности отличались как по группам препаратов, так и варьировали внутри групп. Синергическое действие фарнезола с полиеновыми антимикотическими препаратами было следующим: у 6 штаммов из 7 Far в концентрации 100 и 50 мкМ увеличивал чувствительность к нистатину, Far 25 мкМ – 4 из 7; и у 6 штаммов из 7 Far в концентрации 100 мкМ увеличивал чувствительность к амфотерицину B, 50 мкМ – на один меньше (т. е. у 5 штаммов из 7), 25 мкМ – 3 из 7 (рисунок 1).

Обращает на себя внимание вариабельность, наблюдаемая нами в группе имидазолов. Только у 2 штаммов, устойчивых к кетоконазолу, увеличилась чувствительность за счет фарнезола во всех трех концентрациях, а у 4 культур, наоборот, показатели ухудшились, у 1 из 7 – изменений не наблюдалось. У 3 устойчивых и умеренно устойчивых к клотримазолу штаммов профили резистентности за счет фарнезола улучшились, а у 4 – остались без изменений. В опыте с вориконазолом все неоднозначно: у 2 культур фарнезол увеличил чувствительность к антимикотическому препарату во всех 3 концентрациях, у ещё одного штамма с этой задачей справились лишь только первые две концентрации фарнезола – 100 и 50 мкМ. Резистентность других клинических изолятов оказалась достаточно высокой и фарнезол или не повлиял вовсе, или даже чуть ухудшил показатели. Важно отметить, что колонии по границе зоны задержки роста вокруг дисков с фарнезолом или антимикотик + фарнезол имели значительно меньший диаметр. В случаях отрицательного результата данный феномен также наблюдался (рисунок 2).

Рисунок 1. Определение чувствительности к противогрибковым препаратам 7 штаммов *Candida albicans* и действие трех концентраций фарнезола на эти результаты

Figure 1. Determination of the sensitivity to antifungal drugs of 7 strains of *Candida albicans* and the effect of farnesol three concentrations on these results





Продолжение рисунка 1

Continuation of figure 1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предыдущие данные *in vitro* свидетельствуют о том, что в сочетании с некоторыми противогрибковыми препаратами фарнезол может иметь адъювантный антимикотический эффект. Комбинации фарнезола с различными противогрибковыми средствами показали синергизм в отношении биопленок *C. parapsilosis* и *C. albicans* [11–14]. Например, метаболическая активность ДПГ была значительно ингибирована каспофунгином/фарнезолом во всех трех тестируемых комбинациях (4 мг/л + 75 мкМ, 8 мг/л + 75 мкМ и 16 мг/л + 75 мкМ) в период от 3 до 24 часов по сравнению с контролем [14].

Значительная синергия была обнаружена в комбинации фарнезол/микафунгин, в результате чего антимикотический препарат действовал на 39–52 % лучше, чем в контроле. Комбинированный эффект фарнезола зависел от его концентрации для микафунгина. Также синергизм наблюдался в паре фарнезол/флуконазол и отсутствие взаимодействия для фарнезола/амфотерицина B. Структурные изменения в клеточной стенке ДПГ хорошо коррелировали с эффективностью этих комбинаций [15].

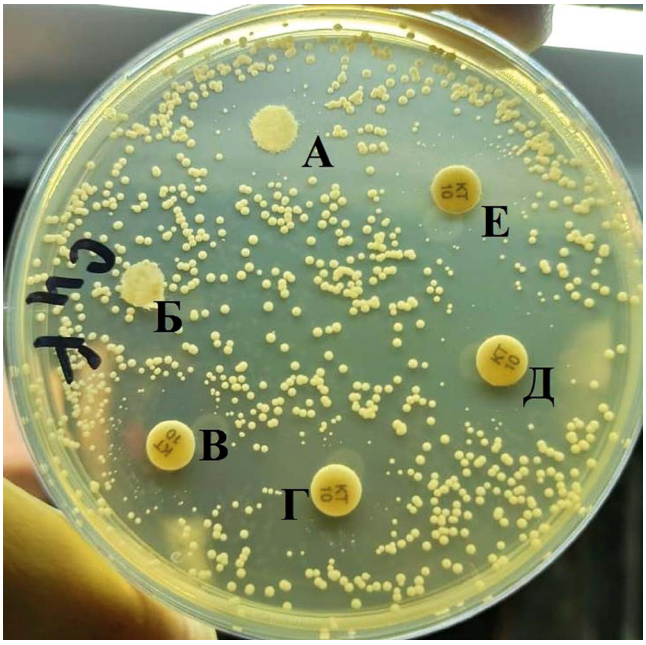


Рисунок 2. Феномен уменьшения диаметра колоний *Candida* вокруг дисков с фарнезолом и дисков с фарнезолом + кетоконазолом (KET 10 µg)

Figure 2. The phenomenon of decreasing the diameter of *Candida* colonies around disks with farnesol and disks with farnesol + ketoconazole (KET 10 µg)

Активность флуконазола в сочетании с фарнезолом *in vitro* оценивали в отношении биопленок *C. albicans*. Комбинация снижала метаболическую активность биопленок для всех изолятов в зависимости от концентрации препаратов и времени. В опыте использовали флуконазол 4–512 мг/л и фарнезол 150–300 мкМ. В результате фарнезол снизил медиану МИК флуконазола в 2–64 раза [16].

В нашем опыте мы показали, что фарнезол, безусловно, влияет на степень резистентности ДПГ, что указывает на его потенциальную роль в качестве антимикробного агента. Однако наши результаты показали, что профили резистентности штаммов *Candida* улучшаются за счет фарнезола далеко не у всех штаммов. В 12 случаях из 35 (7 × 5) можно однозначно говорить об фунгистатическом эффекте, т. е. увеличении чувствительности к препаратам, что составляет 34,3 % от общего числа экспериментов. Остальные 65,7 % случаев – это отсутствие каких-либо изменений в структуры устойчивости к противогрибковым препаратам или, в редких случаях, ухудшение показателей. Уникальный штамм С1, устойчивый ко всем пяти противогрибковым препаратам, в большинстве используемых комбинациях фарнезол + антимикотический препарат – проявил чувствительность к препарату.

Результаты данного исследования содержат полезную информацию для понимания механизма действия QS-молекул, обладающих противогрибковой активностью, а также они являются обоснованием для практического применения некоторых QS-молекул в терапии инфекционных заболеваний, вызванных ДПГ рода *Candida*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singkum P., Muangkaew W., Suwanmanee S., Pumeesat P., Wongsuk T., Luplertlop N. Suppression of the pathogenicity of Candida albicans by the quorum-sensing molecules farnesol and tryptophol. *The Journal of General and Applied Microbiology.* 2020;65(6):277–283. DOI: 10.2323/jgam.2018.12.002.
2. Сачивкина Н. П., Ленченко Е. М., Марахова А. И. Исследование формирования биопленок *Candida albicans* и *Escherichia coli*. Фармация. 2019;68(7):26–30. DOI: 10.29296/25419218-2019-07-05.
3. Lu M., Li T., Wan J., Li X., Yuan L., Sun S. Antifungal effects of phytocompounds on Candida species alone and in combination with fluconazole. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2017;49(2):125–136. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.021.
4. Ленченко Е. М., Сачивкина Н. П., Блюменкранц Д. А., Арсенюк Ю. А. Индикация биопленок микроорганизмов при болезнях органов пищеварения ягнят. *Ветеринария сегодня.* 2021;1(1):59–67. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-1-36-59-67.
5. Khan I. I., Parfait K., Sachivkina N. P. Comparison of different methods for determining the critical micell concentration. *Farmatsiya.* 2018;67(6):35–38. DOI: 10.29296/25419218-2018-06-07.
6. Сачивкина Н. П., Ленченко Е. М., Маннапова Р. Т., Стрижаков А. А., Романова Н. В., Лукина Д. М. Моделирование биопленок *Candida*: прошлое и настоящее. *Фармация.* 2019;68(3):18–22. DOI: 10.29296/25419218-2019-03-03.
7. Sachivkina N., Lenchenko E., Blumenkrants D., Ibragimova A., Bazarkina O. Effects of farnesol and lyticase on the formation of *Candida albicans* biofilm. *Veterinary World.* 2020;13(6):1030–1036. DOI: 10.14202/vetworld.2020.1030-1036.
8. Srivastava V., Ahmad A. Abrogation of pathogenic attributes in drug resistant Candida auris strains by farnesol. *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0233102. DOI: 10.1371/journal.pone.0233102.
9. Riekhof W. R., Nickerson K. W. Quorum sensing in Candida albicans: farnesol versus farnesoic acid. *FEBS Letters.* 2017;591(12):1637–1640. DOI: 10.1002/1873-3468.12694.
10. Wang C., Park J.-E., Choi E.-S., Kim S.-W. Farnesol production in *Escherichia coli* through the construction of a farnesol biosynthesis pathway – application of PgpB and YbjG phosphatases. *Biotechnology Journal.* 2016;11(10):1291–1297. 10.1002/biot.201600250.
11. Lee J.-H., Kim Y.-G., Khadke S. K., Lee J. Antibiofilm and antifungal activities of medium-chain fatty acids against Candida albicans via mimicking of the quorum-sensing molecule farnesol. *Microbial Biotechnology.* 2021;14(4):1353–1366. DOI: 10.1111/1751-7915.13710.
12. 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. DOI: 10/29296/25419218-2020-06-02.
13. Nickerson K. W., Atkin A. L. Deciphering fungal dimorphism: Farnesol's unanswered questions. *Molecular Microbiology.* 2017;103(4):567–575. DOI: 10.1111/mmi.13601.
14. Kovács R., Bozó A., Gesztelyi R., Domán M., Kardos G., Nagy F., Tóth Z., Majoros L. Effect of caspofungin and micafungin in combination with farnesol against Candida parapsilosis biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2016;47(4):304–310. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.007.
15. Katragkou A., McCarthy M., Alexander E. L., Antachopoulos C., Meletiadis J., Jabra-Rizk M. A., Petraitis V., Roilides E., Walsh T. J. In vitro interactions between farnesol and fluconazole, amphotericin B or micafungin against Candida albicans biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70(2):470–478. DOI: 10.1093/jac/dku374.
16. Bozó A., Domán M., Majoros L., Kardos G., Varga I., Kovács R. The in vitro and in vivo efficacy of fluconazole in combination with farnesol against Candida albicans isolates using a murine vulvovaginitis model. *Journal of Microbiology.* 2016;54(11):753–760. DOI: 10.1007/s12275-016-6298-y.

REFERENCES

1. Singkum P., Muangkaew W., Suwanmanee S., Pumeesat P., Wongsuk T., Luplertlop N. Suppression of the pathogenicity of Candida albicans by the quorum-sensing molecules farnesol and tryptophol. *The Journal of General and Applied Microbiology.* 2020;65(6):277–283. DOI: 10.2323/jgam.2018.12.002.
2. Sachivkina N. P., Lenchenko E. M., Marakhova A. I. Study of the formation of *Candida albicans* and *Escherichia coli biofilms*. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2019;68(7):26–30. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2019-07-05.
3. Lu M., Li T., Wan J., Li X., Yuan L., Sun S. Antifungal effects of phytocompounds on Candida species alone and in combination with fluconazole. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2017;49(2):125–136. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.021.
4. Lenchenko E. M., Sachivkina N. P., Blumenkrants D. A., Arsenyuk A. Yu. Visualization of microbial biofilms in case of digestive disorders in lambs. *Veterinariya segodnya = Veterinary Science Today.* 2021;1(1):59–67. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-1-36-59-67.
5. Khan I. I., Parfait K., Sachivkina N. P. Comparison of different methods for determining the critical micell concentration. *Farmatsiya.* 2018;67(6):35–38. DOI: 10.29296/25419218-2018-06-07.
6. Sachivkina N. P., Lenchenko E. M., Mannapova R. T., Strizhakov A. A., Romanova E. V., Lukina D. M. Candida biofilm modeling: past and present. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2019;68(3):18–22. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2019-03-03.
7. Sachivkina N., Lenchenko E., Blumenkrants D., Ibragimova A., Bazarkina O. Effects of farnesol and lyticase on the formation of *Candida albicans* biofilm. *Veterinary World.* 2020;13(6):1030–1036. DOI: 10.14202/vetworld.2020.1030-1036.
8. Srivastava V., Ahmad A. Abrogation of pathogenic attributes in drug resistant Candida auris strains by farnesol. *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0233102. DOI: 10.1371/journal.pone.0233102.
9. Riekhof W. R., Nickerson K. W. Quorum sensing in Candida albicans: farnesol versus farnesoic acid. *FEBS Letters.* 2017;591(12):1637–1640. DOI: 10.1002/1873-3468.12694.
10. Wang C., Park J.-E., Choi E.-S., Kim S.-W. Farnesol production in *Escherichia coli* through the construction of a farnesol biosynthesis pathway – application of PgpB and YbjG phosphatases. *Biotechnology Journal.* 2016;11(10):1291–1297. 10.1002/biot.201600250.
11. Lee J.-H., Kim Y.-G., Khadke S. K., Lee J. Antibiofilm and antifungal activities of medium-chain fatty acids against Candida albicans via mimicking of the quorum-sensing molecule farnesol. *Microbial Biotechnology.* 2021;14(4):1353–1366. DOI: 10.1111/1751-7915.13710.
12. 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 = Farmatsiya.* 2020;69(6):8–12. (In Russ.) DOI: 10/29296/25419218-2020-06-02.
13. Nickerson K. W., Atkin A. L. Deciphering fungal dimorphism: Farnesol's unanswered questions. *Molecular Microbiology.* 2017;103(4):567–575. DOI: 10.1111/mmi.13601.
14. Kovács R., Bozó A., Gesztelyi R., Domán M., Kardos G., Nagy F., Tóth Z., Majoros L. Effect of caspofungin and micafungin in combination with farnesol against Candida parapsilosis biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2016;47(4):304–310. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.007.
15. Katragkou A., McCarthy M., Alexander E. L., Antachopoulos C., Meletiadis J., Jabra-Rizk M. A., Petraitis V., Roilides E., Walsh T. J. In vitro interactions between farnesol and fluconazole, amphotericin B or micafungin against Candida albicans biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70(2):470–478. DOI: 10.1093/jac/dku374.
16. Bozó A., Domán M., Majoros L., Kardos G., Varga I., Kovács R. The in vitro and in vivo efficacy of fluconazole in combination with farnesol against Candida albicans isolates using a murine vulvovaginitis model. *Journal of Microbiology.* 2016;54(11):753–760. DOI: 10.1007/s12275-016-6298-y.