



2017

НАУКОВІ ПРАЦІ

НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Том 23 № 1

Журнал
«Наукові праці Національного університету харчових технологій»
засновано в 1993 році

КИЇВ ✦ НУХТ ✦ 2017

ЗМІСТ

Автоматизація та інформаційні технології

Поворознюк Н.І., Бобрівник К.Є., Грибков С.В. 7
Проектування бази даних модуля студента у системі підтримки вивчення дисциплін

Полупан В.В., Сідлецький В.М. 16
Структура автоматизованої системи розширеного керування для координації суміжних станцій цукрового заводу

Пупена О.М., Ельперін І.В., Міркевич Р.М. 25
Сучасні стандарти інтегрованого керування і шляхи їх впровадження в Україні

Біотехнологія і мікробіологія

Скροцька О.І., Харченко Є.В. 42
Рекомбінантні організми як перспективні продуценти фактора некрозу пухлин

Шкут О.О., Карпов О.В. 49
Можливості використання сидерофорів

Пирог Т.П., Никитюк Л.В. 58
Синергічна дія поверхнево активних речовин *Nocardia vac-*

scinii IMV B-7405 і антифунгальних засобів

Лич І.В., Дорошко Ю.М., Бородина О.О., 66
Шульженко В.С. Біоінженерні аспекти створення каталітичних антитіл

Економіка і соціальний розвиток

Страшинська Л.В., Ніколаєнко І.В. 75
Маркетингові аспекти розвитку ринку снєків в Україні

Еш С.М., Головіна В.В. 85
Сучасні зміни у сфері місцевих фінансів

Менеджмент

і стратегічне управління

Сологуб О.П., Никоненко А.В. 92
Матриця Бостонської консалтингової групи як інструмент аналізу ринку праці

Грищенко Д.Г., Дворак Ю.С. 100
Мотивація персоналу як основний інструмент досягнення цілей організації

Науки про життя

Сімахіна Г.О., Науменко Н.В. 109
Лікарські трави як важлива складова аюрведичної та вітчизняної систем оздоровлення

Процеси і апарати харчових виробництв

Шевченко О.Ю., Ткачук Н.А., Стадник І.Я., 118
Деркач А.В. Реологічний підхід до валкового нагнітання середовища

Погорілий Т.М. 126
Регресійні рівняння для визначення об'ємної теплоємності c_p міжкристалного розчину сахарози при уварюванні цукрового утфелю

Копиленко А.В., Кутовий М.Г., Поводзинський В.М., Шибєцький В.Ю. 133
Класифікація та аналіз роботи промислових ферментерів з підведенням енергії рідкою фазою

Булій Ю.В., Шیان П.Л., Куц А.М., Кириленко Р.Г. 144
Інноваційна технологія ректи-

CONTENTS

Automation and Information Technologies

Povoroznyuk N., Bobrivnyk K., Hribkov S. 7
Designing a database for a student module within the support system of disciplines study

Polupan V., Sidletskiy V. 16
Structure of the automated extended control system for coordinating adjacent stations of a sugar factory

Pupena O., Elperin I., Mirkevych R. 25
Modern standards of integrated management and ways of their implementation in Ukraine

Biotechnology and Microbiology

Skrotska O., Kharchenko E. 42
Recombinant organisms as prospective producers of tumor necrosis factor

Shkut O., Karpov O. 49
Possibilities of application of siderophores

Pirog T., Nikitiuk L. 58
Synergistic action of *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 surfactants and antifungal agents

Lych I., Doroshko Yu., Borodina O., Shulzhenko V. 66
Bioengineering aspects of creating catalytic antibodies

Enterprise Economy and Social Development

Strashynska L., Nikolaenko I. 75
Marketing aspects of snack food market development in Ukraine

Esh S., Holovina V. 85
Actual changes in local finances

Business Administration and Strategic Management

Sologub O., Nykonenko A. 92
Boston consulting group matrix as a tool of labor market analysis

Hryshchenko D., Dvorak Yu. 100
Staff motivation as the main tool For achieving organizational goals

Life Sciences

Simakhina G., Naumenko N. 109
Herbal medicine as an important component of ayurvedic and traditional treatment systems

Processes and Equipment for Food Industries

Shevchenko O., Tkachuk N., Stadnyk I., Derkach A. 118
Rheological approach to roller pumping of the environment

Pogorilyy T. 126
Regression equations for determining volumetric heat capacity c_p of inter-crystalline sucrose solution at sugar masse-cuite boiling

Kopylenko A., Kutovoy M., Povodzinskiy V., Shybetsky V. 133
Classification and analysis of the performance of industrial fermenters supplying energy in a liquid phase

Buliy Y., Shiyan P., Kuts A., Kirilenko R. 144
Innovative technology of rectification in the

фікації в режимі контрольованих циклів затримки і переливу рідини

Якобчук Р.Л., Яровий В.Л. Інертний носій для сушіння харчових продуктів на його поверхні у віброкиплячому шарі

Тепло- і енергопостачання

Бржезицький В.О., Десятів О.М., Маслюченко І.М., Яценко І.С. Частотні характеристики, обумовлені неідентичністю R-, C-елементів високовольтного подільника напруги, призначеного для вимірювання показників якості електроенергії

Балута С.М., Йовбак В.Д., Копилова Л.О., Корольов Є.О. Система керування напругою з нечіткими регуляторами в системі електропостачання промислового підприємства

Романенко В.М. Методи розв'язків задач теплопровідності за допомогою переходу до відповідних різницевих рівнянь на півосі

Павелко В.І., Глиняний С.І. Підвищення енергоефективності парогенераторів малої і середньої потужності в котельних установках м'ясопереробних підприємств

Харчові технології

Гусятинська Н.А., Нечипор Т.М., Тетеріна С.М. Дослідження ефективності застосування природного антимікробного засобу «Бетастаб» при переробленні цукрових буряків

Омельченко Х.В., Полумбрик М.О., Пасічний В.М., Полумбрик О.М. Комплекс йоду з β -циклодекстрином як функціональна добавка у технології варених ковбасних виробів

Сильчук Т.А., Дробот В.І. Дослідження біотехнологічних властивостей тістових напівфабрикатів

Кошова В.М., Мукоїд Р.М., Коберницька А.О. Вплив температури води на тривалість замочування гречки

Янчик М.В., Немірич О.В., Гавриш А.В., Янчик О.П. Якість кондитерських напівфабрикатів з рослинними порошками впродовж зберігання

Любцова Ю.Л., Попова Н.В., Мисюра Т.Г. Визначення оптимального складу суміші зелених соусів за вмістом вітаміну С

Марченко Т.С., Поліщук Г.Є. Наукове обґрунтування доцільності використання крохмальної патоки у складі йогуртів

mode of controlled delay loops and overflow of the liquid

152 *Yakobchuk R., Yaroviyy V.* Inert support for drying foodstuff on its surface in the vibrating fluid bed

Heat and Electricity

158 *Brzhezitskyi V., Desyatov O., Maslyuchenko I., Yatsenko I.* Frequency characteristics due to nonidentical R- and C-elements of high-voltage divider for measuring power quality

173 *Baluta S., Jovbak V., Kopilova L., Korolyov E.* Voltage control system with fuzzy controllers within the power distribution system of industrial plant

182 *Romanenko V.* Methods of the heat conduction problems solution by means of transition to the corresponding difference equations on the semiaxis

189 *Pavelko V., Hlynianyi S.* Improving the energy efficiency of steam generators of low and medium power boiler equipment of meat processing plants

Food Technology

196 *Husyatynska N., Nechipor T., Teterina S.* Study on the effectiveness of natural disinfectant "Betastab" for sugar beet processing

203 *Omelchenko Ch., Polumbryk M., Pasichnyi V., Polumbryk O.* The complex of iodine with β -cyclodextrin as a functional additive in the technology of cooked sausage products

210 *Silchuk T., Drobot V.* Research of biotechnologic properties of dough semi-finished products

216 *Koshova V., Mukoid R., Kobernitska A.* Influence of water temperature on the duration of buckwheat soaking

222 *Ianchyk M., Niemirich O., Gavrysh A., Yanchyk O.* Quality analysis of confectionery semi-finished products containing plant powders during storage

232 *Lyubisova Y., Popova N., Misyura T.* Determining the optimal composition of green sauce mixture over the content of vitamin C

240 *Marchenko T., Polishchuk H.* Scientific basis for feasibility of using glucose syrup in yogurts

SYNERGISTIC ACTION OF *NOCARDIA VACCINII* IMV B-7405 SURFACTANTS AND ANTIFUNGAL AGENTS

T. Pirog, L. Nikitiuk

National University of Food Technologies

Key words:

Nocardia vaccinii IMV B-7405

Surfactants

Antifungal agents

Synergism

Article history:

Received 12.11.2016

Received in revised form 25.11.2016

Accepted 14.12.2016

Corresponding author:

T. Pirog

E-mail:

npnuht@ukr.net

ABSTRACT

The antifungal activity against fungi of *Candida*, *Fusarium* and *Mucor* genera mixture of *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 surfactants and antibiotic nystatin or synthetic antifungal drug fluconazole was studied in the article. It was found that the surfactants of IMV B-7405 strain decreased the minimum inhibitory concentration (MIC) of the test drugs. In the presence of 60—80% surfactants in mixture with nystatin or fluconazole MIC against *Candida albicans* D-6, *Candida tropicalis* PE-2 and *Candida utilis* BVC-65 was 2—32 times lower than minimum inhibitory concentration of antifungal agents. Despite the extremely low MIC for fluconazole against *Fusarium culmorum* T-7 (0.65 µ/ml), the addition of *N. vaccinii* IMV B-7405 (60—80%) surfactant was accompanied by decreasing this index twice. The presented minimum inhibitory concentration against fungi of *Candida* genus mixture of IMV B-7405 strain surfactants and nystatin (fluconazole) is comparable with the one established for the world-known effective drugs.

СИНЕРГІЧНА ДІЯ ПОВЕРХНЕВО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *NOCARDIA VACCINII* ІМВ В-7405 І АНТИФУНГАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Т.П. Пирог, Л.В. Никитюк

Національний університет харчових технологій

У статті досліджено антифунгальну активність щодо грибів родів *Candida*, *Fusarium* і *Mucor* суміші поверхнево-активних речовин (ПАР) *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотика ністатину або синтетичного проти-грибкового препарату флуконазолу. Встановлено, що ПАР штаму ІМВ В-7405 знижували мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) досліджуваних лікарських засобів. За наявності 60—80% ПАР у суміші з ністатином або флуконазолом МІК щодо *Candida albicans* Д-6, *Candida tropicalis* PE-2 і *Candida utilis* БВС-65 була у 2—32 рази нижчою, ніж мінімальна інгібуюча концентрація антифунгальних засобів. Незважаючи на надзвичайно низьку МІК флуконазолу щодо *Fusarium culmorum* Т-7 (0,65 мкг/мл), додавання ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 (60—80%) супроводжувалося зниженням цього показника у два рази. Наведені у дослідженні значення мінімальної інгібуючої концентрації щодо грибів роду *Candida* суміші ПАР штаму ІМВ В-7405 та

ністатину (флуконазолу) є порівнянними із встановленими для відомих у світі ефективних лікарських засобів.

Ключові слова: *Nocardia vaccinii* IMB B-7405, поверхнево-активні речовини, антифунгальні засоби, синергізм.

Постановка проблеми. В останні десятиліття відзначається значне зростання грибкових захворювань. Це пов'язано з багатьма факторами і, зокрема, з широким застосуванням в медичній практиці антибіотиків широкого спектра дії, імунодепресантів та інших груп лікарських засобів. Мікозам належить одне з провідних місць серед опортуністичних інфекцій [1].

Кандидози — яскравий приклад опортуністичної інфекції, свого роду «імунологічна драма», де свою роль відіграють фактори агресії й патогенності гриба і фактори антифунгальної резистентності макроорганізму [2; 3]. Причому *Candida* spp. не є серйозною загрозою здоров'ю імунокомпетентної людини. У той же час на тлі збільшення числа пацієнтів із порушеннями в системах антимікробної резистентності спостерігається значне зростання захворюваності кандидозами.

Крім того, інвазивні грибкові інфекції (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucorales*, *Fusarium* spp. та ін.) досить часто зустрічаються у внутрішньо-лікарняних умовах [4]. Ці інфекції важкі в діагностиці і є причиною високої захворюваності й смертності, незважаючи на антифунгальну терапію.

На сьогодні одними з найуживаніших антифунгальних лікарських засобів є полієнові антибіотики (ністатин, леворин, натаміцин, амфотерицин В, мікогептин), похідні імідазолу (міконазол, кетоконазол, ізоконазол, клотримазол, еконазол, біфоназол, оксиконазол) та похідні триазолу (флуконазол, ітраконазол, вориконазол) [5].

У зв'язку з тенденцією до зростання грибкових захворювань (як поверхневих, так і важких вісцеральних мікозів, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, онкогематологічними захворюваннями), розвитком стійкості збудників до наявних лікарських засобів, виявленням видів грибів, що раніше вважалися непатогенними, біоплівкоутворенню за участю грибів, зросла потреба в нових ефективних протигрибкових засобах [6; 7]. На теперішній час активно досліджуються препарати біологічного походження [8; 9], у тому числі й мікробні поверхнево-активні речовини (ПАР) [10], які здатні проявляти не тільки ефективну антимікробну активність, а й посилювати антифунгальну дію існуючих лікарських засобів [11; 12].

У попередніх дослідженнях нами було встановлено антимікробну активність ПАР, синтезованих *Nocardia vaccinii* IMB B-7405 на очищеному та технічному гліцерині [13].

Мета статті: дослідити синергічну дію на деякі гриби поверхнево-активних речовин *N. vaccinii* IMB B-7405 і антифунгальних лікарських засобів.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження — штам *N. vaccinii* К-8, зареєстрований в Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України за номером ВМВ В-7405.

N. vaccinii IMB В-7405 вирощували в колбах на качалці (320 об./хв) при 30°C упродовж 7 діб в рідкому мінеральному середовищі такого складу (г/л): NaNO₃ — 0,5; MgSO₄×7H₂O — 0,1; CaCl×2 H₂O — 0,1; KH₂PO₄ — 0,1; FeSO₄×7H₂O — 0,001, дріжджовий автолізат — 0,5% (об'ємна частка). Як джерело вуглецю використовували очищений гліцерин у концентрації 2% (об'ємна частка).

У дослідженнях використовували поверхнево-активні речовини, екстраговані супернатанту сумішшю Фолча (хлороформ і метанол, 2:1), як описано раніше у [13].

У дослідженні використовували такі антифунгальні засоби:

- *ністатин* — полієновий антибіотик (продуцент *Streptomyces noursei*), механізм дії якого полягає у зв'язуванні із стеринами клітинної мембрани грибів, унаслідок чого мембрана стає нездатною функціонувати як селективний бар'єр, що призводить до втрати основних компонентів клітини. Особливо чутливими до ністатину є гриби роду *Candida* і *Aspergillus*;

- *флуконазол* — синтетичний засіб, який за хімічною природою є похідним триазолу. Спричиняє фунгістатичну дію, пригнічуючи синтез ергостерину, важливого компонента мембрани грибів. Характеризується високою активністю щодо грибів роду *Candida* і *Cryptococcus*.

Для дослідження синергічної дії розчини антифунгальних засобів і ПАР однакової концентрації (0,1 мг/мл) змішували у різних співвідношеннях (табл. 1).

Таблиця 1. Співвідношення антифунгальних засобів і поверхнево-активних речовин у суміші

Варіант суміші	Вміст у суміші (% , об'ємна частка)	
	Антифунгальний засіб	ПАР
1	50	50
2	40	60
3	30	70
4	25	75
5	20	80

Антимікробну дію антибіотиків, поверхнево-активних речовин та їх суміші аналізували за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Визначення МІК здійснювали методом двократних серійних розведень у рідкому суслі, як описано раніше [13]. Результати оцінювали візуально за помутнінням середовища: (+) — пробірки, в яких спостерігали помутніння середовища (ріст тест-культури), (-) — помутніння не було (ріст відсутній). Мінімальну інгібуючу концентрацію розчину ПАР, антифунгальних засобів та їх суміші визначали як значення концентрації досліджуваних речовин у першій пробірці, де ріст був відсутній.

Як тест-культури використовували гриби *Candida albicans* Д-6, *Candida tropicalis* PE-2, *Candida utilis* БВС-65, *Fusarium culmorum* Т-7 та *Mucor racemosus* М-6 з колекції мікроорганізмів кафедри біотехнології і мікробіології Національного університету харчових технологій.

Усі досліди проводили в трьох повторностях, кількість паралельних визначень в експериментах становила від 3 до 5. Статистичну обробку експери-

ментальних даних проводили, як описано раніше у [13]. Відмінності середніх показників вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати і обговорення. У табл. 2 наведено дані про антифунгальну активність щодо досліджуваних тест-культур грибів антибіотика ністатину, розчину ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 та їх суміші.

Таблиця 2. Мінімальна інгібуюча концентрація ністатину, ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 та їх суміші щодо тест-культур грибів

Тест-культура	Антифунгальна сполука (вміст у суміші, %, об'ємна частка)	МІК, мкг/мл
<i>Candida albicans</i> Д-6	ПАР, 100	82
	Ністатин, 100	41
	Ністатин, 50 + ПАР, 50	82
	Ністатин, 40 + ПАР, 60	41
	Ністатин, 30 + ПАР, 70	20,5
	Ністатин, 25 + ПАР, 75	5,1
	Ністатин, 20 + ПАР, 80	1,3
<i>Candida tropicalis</i> PE-2	ПАР, 100	82
	Ністатин, 100	41
	Ністатин, 50 + ПАР, 50	20,5
	Ністатин, 40 + ПАР, 60	5,1
	Ністатин, 30 + ПАР, 70	10,2
	Ністатин, 25 + ПАР, 75	20,5
	Ністатин, 20 + ПАР, 80	41
<i>Candida utilis</i> БВС-65	ПАР, 100	82
	Ністатин, 100	41
	Ністатин, 50 + ПАР, 50	82
	Ністатин, 40 + ПАР, 60	20,5
	Ністатин, 30 + ПАР, 70	2,6
	Ністатин, 25 + ПАР, 75	5,1
	Ністатин, 20 + ПАР, 80	5,1
<i>Fusarium culmorum</i> Т-7	ПАР, 100	41
	Ністатин, 100	20,5
	Ністатин, 50 + ПАР, 50	2,6
	Ністатин, 40 + ПАР, 60	5,1
	Ністатин, 30 + ПАР, 70	1,3
	Ністатин, 20 + ПАР, 80	20,5
<i>Mucor racemosus</i> М-6	ПАР, 100	82
	Ністатин, 100	20,5
	Ністатин, 50 + ПАР, 50	10,2
	Ністатин, 40 + ПАР, 60	5,1
	Ністатин, 30 + ПАР, 70	5,1
	Ністатин, 20 + ПАР, 80	20,5

Примітка. Під час визначення МІК похибка не перевищувала 5%.

Експерименти показали, що прояв синергічної дії на гриби поверхнево-активних речовин і ністатину залежав від співвідношення цих антифунгальних сполук у суміші й типу тест-культури. Зазначимо, що у більшості

варіантів антифунгальна активність суміші ПАР штаму ІМВ В-7405 та антибіотика підвищувалася у разі збільшення вмісту поверхнево-активних речовин. Так, ПАР за їх вмісту у суміші 60—70% (об'ємна частка) знижували МІК ністатину щодо *F. culmorum* Т-7 і *M. racemosus* М-6 у 4–15 разів (з 20,5 до 1,3–5,1 мкг/мл) (табл. 2).

Показник мінімальної інгібуючої концентрації щодо *C. albicans* Д-6, *C. tropicalis* РЕ-2 і *C. utilis* БВС-65 був найнижчим (1,3–5,1 мкг/мл) за наявності у суміші з антибіотиком ПАР у концентрації 75–80, 60 і 70–80 % відповідно. Зазначимо, що за такого вмісту поверхнево-активних речовин МІК ністатину знижувалася у 8–32 рази порівняно із значенням без ПАР (див. табл. 2).

У доступній літературі нам не вдалося знайти інформацію про антифунгальні сполуки, здатні до прояву синергічної активності спільно з ністатином. Разом з тим, у [14] було встановлено, що антибіотик колістин (поліміксин Е) посилює антифунгальну активність ехінокандинів — нової групи протигрибкових засобів, яким притаманна фунгіцидна активність щодо *Candida* spp., у т.ч. штамів, резистентних до азолів (флуконазолу, ітраконазолу) і амфотерицину В. Представниками ехінокандинів, дослідження яких розпочалося близько 15 років тому, є каспофунгін [9] — напівсинтетичний ліпопептид, одержаний на основі метаболітів *Glarea lozoyensis*, а також амінокандин, синтезований *Aspergillus sydowi* [14]. Встановлено, що виживання різних штамів *C. albicans* через 16 год за наявності суміші амінокандину (0,00125 мг/л) і колістину (30 мг/л) становило 20—60%, у той час в аналогічних умовах без колістину — 80—90%. Автори показали, що позитивна дія колістину полягає у порушенні цілісності плазматичної мембрани дріжджів, що, у свою чергу, підвищує її проникність для антифунгального засобу [14].

Продовженням досліджень, описаних у [14], стала праця [12], в якій встановлено, що інший представник поліміксінових антибіотиків (поліміксин В) проявляє з каспофунгіном синергічну дію щодо стійких до флуконазолу штамів *Candida glabrata*. Щодо чотирьох із семи досліджених штамів *C. glabrata* було встановлено синергічну дію суміші поліміксіну В і каспофунгіну, щодо одного — адитивну [12].

На наступному етапі ми аналізували вплив поверхнево-активних речовин *N. vaccinii* ІМВ В-7405 на антифунгальну активність флуконазолу (табл. 3). Експерименти показали, що так само як і антибіотика ністатину, ПАР штаму ІМВ В-7405 посилювали антимікробну дію і синтетичного протигрибкового засобу. За наявності 70—75% вмісту ПАР у суміші з флуконазолом спостерігали зниження мінімальної інгібуючої концентрації останнього щодо представників роду *Candida* у 2—8 разів (з 41 до 5,1—20,5 мкг/мл, табл. 3). Незважаючи на надзвичайно низьку МІК флуконазолу щодо *F. culmorum* Т-7 (0,65 мкг/мл), додавання ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 (60—80%) супроводжувалося зниженням цього показника у два рази. Зазначимо, що нам не вдалося встановити синергічну дію суміші ПАР штаму ІМВ В-7405 і флуконазолу на *M. racemosus* М-6. З'ясуванню цього явища будуть присвячені наші подальші дослідження.

Таблиця 3. Синергізм антифунгальної активності ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 і флуконазолу

Антифунгальна сполука (вміст у суміші, %, об'ємна частка)	МІК (МКГ/МЛ) ЩОДО				
	<i>Candida albicans</i> Д-6	<i>Candida tropicalis</i> РЕ-2	<i>Candida utilis</i> БВС-65	<i>Fusarium culmorum</i> Т-7	<i>Mucor racemosus</i> М-6
ПАР, 100	82	82	82	41	82
Флуконазол, 100	41	41	41	0,65	10,2
Флуконазол, 50 + ПАР, 50	82	41	41	0,65	41
Флуконазол, 40 + ПАР, 60	82	41	20,5	0,32	41
Флуконазол, 30 + ПАР, 70	20,5	10,2	5,1	0,32	20,5
Флуконазол, 25 + ПАР, 75	10,2	10,2	5,1	Н.в.	Н.в.
Флуконазол, 20 + ПАР, 80	20,6	5,1	41	0,32	20,5

Примітки. Н.в. — не визначали. Під час визначення МІК похибка не перевищувала 5%.

Літературні дані про синергізм антифунгальної дії мікробних ПАР і проти-грибкових препаратів є вкрай обмеженими. Так, у [11] показано, що суміш С15-сурфактину (6,25 мг/мл), синтезованого *Bacillus amyloliquefaciens* МВ199, і кетоконазолу (0,004 мг/мл) спричиняє синергетичну дію на *C. albicans* SC5314. Концентрації цих препаратів у суміші були нижчими, ніж встановлені для кожної з сполук окремо (0,100 і 0,016 мг/мл, відповідно).

У той же час у літературі є більше відомостей про синергізм дії антифунгальних засобів з іншими, відмінними від мікробних ПАР, сполуками. Так, встановлено, що INK128 (інгібітор mTOR — протеїнкінази, що бере участь у фосфорилуванні білків) проявляє синергічну дію на *Exophiala* spp. і *Fusarium* spp. із золами (ітраконазол, вориконазол, позаконазол) [15]. Ефективна концентрація INK128, що забезпечувала прояв синергічної антифунгальної активності, становила 0,125—4 мкг/мл.

У [16] показано, що антифунгальні рослинні пептиди дефензини HsAFP1, виділені з гейхери (*Heuchera sanguinea*), посилюють дію каспофунгіну та амфотерицину В на штами *C. albicans*, причому синергічна дія спостерігається як на суспензійні клітини дріжджів, так і клітини у складі біоплівки.

Н. Kiraz із співав. [17] досліджували антифунгальну дію на 50 штамів *Candida glabrata* різних сумішей вориконазолу, флуконазолу та ітраконазолу з каспофунгіном. Синергічний ефект був встановлений для восьми (16%) комбінацій каспофунгіну і вориконазолу і семи (14%) — каспофунгіну з флуконазолом, проте не з ітраконазолом.

Висновки

Отже, одержані нами результати є одними з перших, що засвідчують можливість використання поверхнево-активних речовин мікробного походження (на прикладі ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405) для посилення антимікробної дії протигрибкових лікарських препаратів. Наведені у статті значення мінімальної інгібуючої концентрації щодо грибів роду *Candida* суміші ПАР штаму ІМВ В-7405 та ністатину (флуконазолу) є порівнянними із встановленими для відомих у світі ефективних антифунгальних засобів.

Література

1. Lyon S. Antifungal prophylaxis: why, what and how? *Future Microbiol.* 2016; 11(1): 11—15. doi: 10.2217/fmb.15.129.
2. Chin V.K., Lee T.Y., Rusliza B., Chong P.P. Dissecting *Candida albicans* infection from the perspective of *C. albicans* virulence and omics approaches on host-pathogen interaction: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(10). doi: 10.3390/ijms17101643.
3. Orasch C., Marchetti O., Garbino J., Schrenzel J., Zimmerli S., Mühlethaler K., Pfyffer G., Ruef C., Fehr J., Zbinden R., Calandra T., Bille J. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(7): 698—705. doi:10.1111/1469-0691.12440.
4. Miceli M.H., Lee S.A. Emerging moulds: epidemiological trends and antifungal resistance. *Mycoses.* 2011; 54(6): e666—678. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02032.x.
5. Steinbach W.J., Perfect J.R. Newer antifungal therapy for emerging fungal pathogens. *Int. J. Infect. Dis.* 2003; 7(1): 5—20.
6. Hagiwara D., Watanabe A., Kamei K., Goldman G.H. Epidemiological and genomic landscape of azole resistance mechanisms in *Aspergillus* fungi. *Front Microbiol.* 2016. doi:10.3389/fmicb.2016.01382.
7. Desai J.V., Mitchell A.P., Andes D.R. Fungal biofilms, drug resistance, and recurrent infection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4(10). doi:10.1101/cshperspect.a019729.
8. Zida A., Bamba S., Yacouba A., Ouedraogo-Traore R., Guiguemé R.T. Anti-*Candida albicans* natural products, sources of new antifungal drugs: a review. *J Mycol. Med.* 2016; doi: 10.1016/j.mycmed.2016.10.002.
9. Balkovec J.M., Hughes D.L., Masurekar P.S., Sable C.A., Schwartz R.E., Singh S.B. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®) — a case study. *Nat. Prod. Rep.* 2014; 31(1): 15—34. doi: 10.1039/c3np70070d.
10. Rautela R., Singh A.K., Shukla A., Cameotra S.S. Lipopeptides from *Bacillus* strain AR2 inhibits biofilm formation by *Candida albicans*. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2014; 105(5): 809—821. doi: 10.1007/s10482-014-0135-2.
11. Liu X., Ren B., Gao H., Liu M., Dai H., Song F., Yu Z., Wang S., Hu J., Kokare C.R., Zhang L. Optimization for the production of surfactin with a new synergistic antifungal activity. *PLoS One.* 2012; 7(5): e34430. doi: 10.1371/journal.pone.0034430.
12. Adams E.K., Ashcraft D.S., Pankey G.A. In vitro synergistic activity of Caspofungin plus Polymyxin B against fluconazole-resistant *Candida glabrata*. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 351(3): 265—270. doi: 10.1016/j.amjms.2015.12.014.
13. Pirog T.P., Nikituk L.V., Iutynska G.O. Biological properties of *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 surfactants synthesized on byproduct of biodiesel production // *Microbiol. Zh.* 2016; 78(5): 12—20.
14. Zeidler U., Bougnoux M.E., Lupan A., Helynck O., Doyen A., Garcia Z., Sertour N., Clavaud C., Mumier-Lehmann H., Saveanu C., d'Enfert C. Synergy of the antibiotic colistin with echinocandin antifungals in *Candida* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68(6): 1285—1296. doi: 10.1093/jac/dks538.
15. Gao L., Sun Y., He C., Li M., Zeng T., Lu Q. INK128 Exhibits synergy with azoles against *Exophiala* spp. and *Fusarium* spp. *Front Microbiol.* 2016; 7:1658. doi: 10.3389/fmicb.2016.01658.
16. Vriens K., Cools T.L., Harvey P.J., Craik D.J., Spincemaille P., Cassiman D., Braem A., Vleugels J., Nibbering P.H., Drijfhout J.W., De Coninck B., Cammue B.P., Thevissen K. Synergistic activity of the plant defensin HsAFP1 and caspofungin against *Candida albicans* biofilms and planktonic cultures. *PLoS One.* 2015; 10(8). doi:10.1371/journal.pone.0132701.
17. Kiraz N., Dag I., Yamac M., Kiremitci A., Kasifoglu N., Öz Y. Synergistic activities of three triazoles with caspofungin against *Candida glabrata* isolates determined by time-kill, Etest, and disk diffusion methods. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(5): 2244—2247. doi: 10.1128/AAC.01527-09.

СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ *NOCARDIA VACCINII* ИМВ В-7405 И АНТИФУНГАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Т.П. Пирог, Л.В. Никитюк

Национальный университет пищевых технологий

*В статье исследована антифунгальная активность по отношению к грибам родов *Candida*, *Fusarium* и *Mucor* смеси поверхностно-активных веществ (ПАВ) *Nocardia vaccinii* ИМВ В-7405 и антибиотика нистатина или синтетического противогрибкового препарата флуконазола. Установлено, что ПАВ штамма ИМВ В-7405 снижали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) исследуемых лекарственных средств. При наличии 60—80% ПАВ в смеси с нистатином или флуконазолом МИК по отношению к *Candida albicans* Д-6, *Candida tropicalis* РЕ-2 и *Candida utilis* БВС-65 была в 2—32 раза ниже, чем минимальная ингибирующая концентрация антифунгальных средств. Несмотря на чрезвычайно низкую МИК флуконазола по отношению к *Fusarium culmorum* Т-7 (0,65 мкг/мл), добавление ПАВ *N. vaccinii* ИМВ В-7405 (60—80%) сопровождалось снижением этого показателя в два раза. Приведенные в работе значения МИК по отношению к грибам рода *Candida* смеси ПАВ штамма ИМВ В-7405 и нистатина (флуконазола) сопоставимы с установленными значениями известных в мире эффективных лекарственных средств.*

Ключевые слова: *Nocardia vaccinii* ИМВ В-7405, поверхностно-активные вещества, антифунгальные средства, синергизм.