

УДК 615.28



## Разработка состава и технологии получения антимикробной композиции на основе моно- и сесквитерпеноидов

Е.В. Лакомкина<sup>1</sup>, Г.А. Атажанова<sup>1</sup>, С.Б. Ахметова<sup>1</sup>, И.Н. Зилфикаров<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», 100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)», 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, к. 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», 385000, Россия, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

<sup>4</sup> Закрытое акционерное общество «ВИФИТЕХ», 117624, Россия, г. Москва, ул. Скобелевская, д. 22

E-mail: yankovskaya@qmu.kz

Получена 20.01.2023

После рецензирования 20.04.2023

Принята к печати 05.05.2023

В статье отражены результаты подбора эфирных масел для композиций с антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Приведена технология их получения.

**Цель.** Разработка технологии и изучение состава новых композиций эфирных масел, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностью.

**Материал и методы.** В работе использованы: трава иссопа сомнительного (*Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin), трава тимьяна частолистого (*Thymus crebrifolius* Klokov), трава тимьяна Маршалла (*Thymus marschallianus* Willd.), трава тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.), и полученные из них эфирные масла. Состав эфирных масел определяли методом газовой хроматографии с масс-спектральной детекцией. Основные физико-химические показатели композиций оценивали согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. Испытания на антимикробную активность проводили с применением штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231.

**Результаты.** Получены и исследованы композиции, обладающие активностью в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и грибов *Candida albicans*. Композиция на основе эфирных масел иссопа сомнительного и тимьяна Маршалла содержала 139 компонентов, из которых основные – эвкалиптол (6,51%) и терпинен-4-ол (1,95%). Композиция из эфирных масел иссопа сомнительного и тимьяна частолистого содержала 137 компонентов (эвкалиптол (20,37%), терпинен-4-ол (7,03%), Т-муурол (2,28%), γ-терпинен (2,23%), β-мирцен (2,09%) и др.). Композиция из эфирных масел иссопа сомнительного и тимьяна ползучего содержала 149 компонентов (основные – эвкалиптол (7,33%) и α-терпинеол (0,9%)).

**Заключение.** Предложена технология и установлен состав эфирномасличных композиций, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностью.

**Ключевые слова:** эфирные масла; изопреноиды; эфирномасличная композиция; технология; антибактериальная и противогрибковая активность

**Список сокращений:** ГФ – Государственная фармакопея; РК – Республика Казахстан; РФ – Российская Федерация; БАВ – биологически активные вещества; ЛРС – лекарственное растительное сырье; ЛП – лекарственный препарат; ЭМ – эфирные масла; IgA – иммуноглобулин А; ФС – фармакопейная статья; ОФС – общая фармакопейная статья.

**Для цитирования:** Е.В. Лакомкина, Г.А. Атажанова, С.Б. Ахметова, И.Н. Зилфикаров. Разработка состава и технологии получения антимикробной композиции на основе моно- и сесквитерпеноидов. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):114-126. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-114-126

© Е.В. Лакомкина, Г.А. Атажанова, С.Б. Ахметова, И.Н. Зилфикаров, 2023

**For citation:** E.V. Lakomkina, G.A. Atazhanova, S.B. Akhmetova, I.N. Zilfikarov. Development of composition and technology for obtaining antimicrobial composition based on mono- and sesquiterpenoids. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):114-126. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-114-126

## Development of composition and technology for obtaining antimicrobial composition based on mono- and sesquiterpenoids

E.V. Lakomkina<sup>1</sup>, G.A. Atazhanova<sup>1</sup>, S.B. Akhmetova<sup>1</sup>, I.N. Zilfikarov<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Medical University of Karaganda,  
40, Gogol Str., Karaganda, Republic of Kazakhstan, 100000

<sup>2</sup> All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR),  
Bldg 1, 7, Grin Str., Moscow, Russia, 117216

<sup>3</sup> Maikop State Technological University,  
191, Pervomaiskaya Str., Maykop, Russia, 385000

<sup>4</sup> Closed Joint Stock Company «VIFITECH»,  
22, Skobelevskaya Str., Moscow, Russia, 117624

E-mail: yankovskaya@qmu.kz

Received 20 Jan 2023

After peer review 20 April 2023

Accepted 05 May 2023

The article reflects the results of the essential oils selection for the compositions with antibacterial and antifungal properties. The technology of their production is represented.

**The aim** of the work was the development of technology and the study structure of new essential oils compositions with antibacterial and antifungal activities.

**Material and methods.** The following plants have been used in the work: the herb of *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin, the herb of *Thymus crebrifolius* Klokov, the herb of *Thymus marschallianus* Willd, the herb of *Thymus serpyllum* L., and the essential oils obtained from them. The composition of the essential oils was determined by Gas Chromatography Mass Spectrometry. The main physical and chemical parameters of the compositions were evaluated in accordance with the requirements of the Russian State Pharmacopoeia, the XIV<sup>th</sup> edition. The tests for the antimicrobial activity were carried out using the strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231.

**Results.** Compositions with an activity against microorganisms *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* and fungi *Candida albicans* have been obtained and studied. The composition based on essential oils of *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin and *Thymus marschallianus* Willd. contained 139 components, the main ones of which are eucalyptol (6.51%) and terpinen-4-ol (1.95%). The composition of essential oils of *Hyssopus ambiguus* (Trautv. Iljin) and *Thymus crebrifolius* Klokov contained 137 components (eucalyptol (20.37%), terpinen-4-ol (7.03%),  $\gamma$ -terpinene (2.23%),  $\beta$ -myrcene (2.09%), etc.). The composition of the essential oils of *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin and *Thymus serpyllum* L. contained 149 components (the main ones are eucalyptol (7.33%) and  $\alpha$ -terpineol (0.9%)).

**Conclusion.** The technology has been proposed and the structure of the essential oils compositions with antibacterial and antifungal activities has been established.

**Keywords:** essential oils; isoprenoids; essential oils composition; technology; antibacterial and antifungal activities

**Abbreviations:** SP – State Pharmacopoeia; RK – Republic of Kazakhstan; RF – Russian Federation; BAS – biologically active substances; MPRMs – medicinal plant raw materials; EOs – essential oils; IgA – immunoglobulin A; PhM – pharmacopoeial monograph; GPhM – general pharmacopoeial monograph.

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из активно развивающихся научных направлений является разработка новых лекарственных препаратов (ЛП), предназначенных для лечения и профилактики инфекций верхних дыхательных путей, с применением инновационных технологий и на основе природных биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения. Эфирные масла (ЭМ) – сложные многокомпонентные смеси, состоящие преимущественно из изопреноидов, как известно, обладают широким спектром фармакологической активности, в частности, способны эффективно сдерживать развитие патогенной микрофлоры, поэтому представляют большой интерес для разработки новых ЛП [1–4].

Основную часть ЭМ составляют моно- и сесквитерпеноиды, остальное приходится на

кислородсодержащие производные. Благодаря содержанию фенолов, терпенов, спиртов, альдегидов и флавоноидов, ЭМ способны оказывать бактерицидный и бактериостатический эффект, противовирусное действие, проявлять противогрибковую активность. ЭМ обладают иммуномодулирующим действием, укрепляют клеточные мембраны, повышают антиоксидантную активность плазмы крови [5–8].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных учёных доказывают эффективность ряда ЭМ в отношении вирусных, бактериальных и грибковых агентов. Противовирусным и противомикробным эффектами, а также восстанавливающим действием на защитные барьеры верхних дыхательных путей, обладают БАВ представителей семейств адоковые (*Adoxaceae*), айрные (*Acoraceae*), амариллисовые (*Amaryllidaceae*),

астровые (*Asteraceae*), берёзовые (*Betulaceae*), бобовые (*Fabaceae*), вересковые (*Ericaceae*), зверобойные (*Hypericaceae*), ивовые (*Salicaceae*), имбирные (*Zingiberaceae*), кипрейные (*Onagraceae*), кипарисовые (*Cupressaceae*), луковые (*Alliaceae*), миртовые (*Myrtaceae*), пармелиевые (*Parmeliaceae*), розоцветные (*Rosaceae*), синюховые (*Polemoniaceae*), сосновые (*Pinaceae*), яснотковые (*Lamiaceae*) и др. [9–12].

Компонентами ЭМ, которые проявляют противовирусное и антибактериальное действие, являются соединения фенольной природы (тимол, карвакрол, эвгенол и др.), терпеновые спирты (линалоол, гераниол, ментол), альдегиды (нераль, гераниаль, цитронеллаль), кетоны (туйон, фенхон, карвон, пинокамфон, камфора, ментон и др.), сложные эфиры (анетол, эстрагол и др.) [13–16].

Применение ЭМ и ЛП на их основе при респираторных инфекциях имеет огромный потенциал и требует дальнейших исследований ввиду проблемы повышения антибиотикорезистентности, т.к. они способны оказывать противомикробное действие, не вызывая развития устойчивости микроорганизмов, в отличие от антибиотиков и противовирусных химиопрепаратов [17].

Ингаляция ЭМ является одним из эффективных методов профилактики простудных заболеваний [18–21]. Они не вызывают резистентности; оказывают отхаркивающее и секретолитическое действие; повышают выработку иммуноглобулина А (IgA), что способствует повышению иммунитета; благоприятно влияют на симптомы ОРВИ; повышают активность цилиарного эпителия носовой полости [22].

С целью разработки нового ЛП с антимикробными свойствами нами изучены комбинации ЭМ, полученных от ЛРС растений сем. яснотковые (*Lamiaceae*), произрастающих на территории Республики Казахстан (РК), а именно иссопа сомнительного (*Hyssopus ambiguous* (Trautv.) Iljin), тимьяна Маршалла Тимьян Маршалла (*Thymus marschallianus* Willd.), тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) и тимьяна частолистого (*Thymus crebrifolius* Klok.).

**ЦЕЛЬ.** Разработка технологии и изучение состава новых композиций эфирных масел, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объекты исследования

Объектами исследования являлись композиции ЭМ, составленные нами на основании результатов микробиологических исследований с соблюдением правил составления эфирномасличных композиций в ароматерапии. Образцы ЛРС, из которых были наработаны ЭМ, а затем получены эфиромасличные композиции, собраны авторами исследования самостоятельно на территории РК (табл. 1). Растительное сырье было собрано в период цветения, т.к. именно в этот период ЭМ данных растений

обладали наиболее подходящим качественным и количественным компонентным составом. Во всех случаях использовалась надземная часть.

Подтверждение видовой принадлежности производящих растений было осуществлено с участием профессора кафедры ботаники М.Ю. Ишмуратовой, образцы растений депонированы в гербарий факультета биологии и географии Карагандинского университета им. Е.А. Букетова (г. Караганда, РК). Предварительно ЛРС прошло радиационный контроль и испытание на тяжёлые металлы. При изучении указанных видов нами впервые проведено морфологическое и гистохимическое исследование травы иссопа сомнительного [23].

### Методика получения ЭМ

ЭМ получали в установке, состоящей из реакционной круглодонной колбы вместимостью 1 дм<sup>3</sup>, паропроводной изогнутой трубки, холодильника, приёмника со спускным краном и сливной трубки. Около 15–20 г сырья помещали в колбу, приливали 300 мл воды, колбу соединяли через шлиф с паропроводящей трубкой и заполняли её водой через кран при помощи шланга с воронкой. Содержимое колбы нагревали и кипятили с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляла 60–65 капель в 1 мин в течение 2 ч. Через 5 мин после окончания перегонки измеряли объём ЭМ. Процентное содержание определяли объёмным методом. Для каждого наименования ЛРС наработка ЭМ осуществлялась по отдельности и до получения не менее 10 мл каждого изучаемого объекта, достаточного для изучения физико-химических свойств и наработки образцов исследуемых композиций. Выход ЭМ для каждого из использованных видов растительного сырья представлен в таблице 2.

Образцы ЭМ растворяли в 50 мл *n*-гексана, раствор выдерживали с магния сульфатом безводным в течение 1 ч, затем фильтровали через фильтровальную бумагу и упаривали под вакуумом на роторном испарителе марки Stegler XD-52AA (Россия) до полного удаления органического растворителя.

### Определение компонентного состава эфирномасличных композиций

В работе использовали следующие эфиромасличные композиции: композиция 1 – «иссоп сомнительный+тимьян Маршалла», композиция 2 – «иссоп сомнительный+тимьян частолистый» и композиция 3 – «иссоп сомнительный+тимьян ползучий».

Компонентный состав ЭМ композиций определяли методом ГХ-МС согласно требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан

(ГФ РК, т. I (2.2.28)<sup>1</sup>. Для анализа использовали хроматограф марки Agilent-7890A («Agilent Technologies», США) с капиллярной колонкой HP-5 мс 30 м×0,25 мм (толщина пленки 0,25 мкм) и в сочетании с селективным масс-спектральным детектором 5975С. Полученные результаты были обработаны с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation. Идентификацию компонентов ЭМ проводили с помощью библиотеки масс-спектров NIST-2017.

ЭМ в количестве 150 мкл растворяли в 800 мкл растворителя (хлороформ для композиции 1 и спирт этиловый 70% для композиций 2 и 3) и перемешивали до полного растворения масла. Анализ проводили с использованием температурной программы: начинали с +70°C в течение 2 мин, затем подъём температуры со скоростью 20°C/мин до +270°C (удерживали в течение 30 мин). Газ-носитель – гелий. Температура инжектора – +250°C, детектора – +230°C. Масс-спектры регистрировали с использованием энергии ионизации 70 эВ и температуры разделения +280°C, диапазон массы получения M/z 10–650.

#### Исследование антимикробной активности эфирномасличных композиций

Анализ антимикробной активности ЭМ, композиций и результатов проводили на кафедре биомедицины в микробиологической лаборатории Медицинского университета Караганды (РК). В работе использовали: питательные среды Чистовича, мясо-пептонный агар, среда Эндо, среда Сабуро, кровяной агар; музейные штаммы культур *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*; диски производства компании Bioanalyse Limited (Турция), импрегнированные бензилпенициллина натриевой солью (1 Ед/диск), ампициллина тригидратом (25 мкг/диск), нистатином (100 мкг/диск) и флуконазолом (10 мкг/диск) для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам; линейка-шаблон для измерения размеров зон задержки роста микроорганизмов (PW096), размер – 370×65 мм (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия); денсиметр для определения концентрации культуры в физиологическом растворе.

Антимикробную активность определяли согласно требованиям ГФ РК по методике определения чувствительности к антибиотикам микробиологическим методом, а именно, методом диффузии в агар<sup>2</sup>.

Для культивирования *Staphylococcus aureus* использовали среду Чистовича, для *Escherichia coli* – среду Эндо, для *Bacillus subtilis* – мясопептонный бульон, для *Candida albicans* – среду Сабуро. Согласно используемой методике, применяли суточные

культуры, разведенные в физиологическом растворе. Диски из фильтровальной бумаги, пропитанные неразбавленной эфирномасличной композицией, помещались на один сегмент чашки Петри, диски с препаратом контроля (бензилпенициллина натриевая соль, нистатин) – на другой. Учитывая, что ЛП, содержащих в своем составе изучаемые ЭМ на рынке РК не представлено, нами было принято решение использовать в качестве препарата-сравнения косметологическое средство, обладающее противомикробными свойствами, а именно спрей «Дыши» (сер. 061022, производитель АО «Аквон», Россия).

Чашки Петри с культурами бактерий помещали на 24 ч в термостат и инкубировали; для бактерий использовали температурный режим +36(±1)°C, для грибов рода *Candida* – +28°C. Зоны отсутствия роста микроорганизмов определяли специальной линейкой-шаблоном. Диаметры зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антимикробной активности, 10–15 мм – слабая активность, 15–20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная.

#### Стандартизация полученных эфирномасличных композиций

Указанные выше эфирномасличные композиции испытывали согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (далее ГФ РФ XIV изд.), ОФС.1.5.2.0001.15 Эфирные масла<sup>3</sup>.

**Описание.** Эфирномасличные композиции помещали в цилиндр из прозрачного стекла диаметром 3 см, в проходящем рассеянном дневном свете определяли подвижность жидкости и их цвет. Определение запаха: около 0,1 мл (2 капли) эфирномасличной композиции наносили на полоску фильтровальной бумаги длиной 12 и шириной 5 см так, чтобы масло не смачивало края бумаги, затем оценивали запах через каждые 15 мин.

**Подлинность.** Определение проводили методом высокоэффективной газовой хроматографии в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.2.0004.15 Газовая хроматография (см. «Определение компонентного состава эфирномасличных композиций»). Для установления подлинности эфирномасличных композиций использовали относительные времена удерживания преобладающих и специфических компонентов: для композиции 1 – эвкалиптола и терпинен-4-ола; для композиции 2 – эвкалиптола, терпинен-4-ола,  $\gamma$ -мууролола,  $\gamma$ -терпинена,  $\beta$ -мирцена; для композиции 3 – эвкалиптола и  $\alpha$ -терпинеола.

**Растворимость.** Полученные нами эфирномасличные композиции нерастворимы в воде. Нами были проведены испытания

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – 592 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2017/01/Gosudarstvennaya-farmakopeya-Respubliki-Kazakhstan-PDF.pdf>

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. 1–4. – Москва: ФЭМБ, 2018. – [Электронный ресурс] – <https://femb.ru/record/pharmacopea14>

растворимости эфирномасличных композиций также в гексане, хлороформе и диметилсульфоксиде.

Для определения растворимости эфирномасличной композиции в спирте этиловом 70% 1 мл эфирного масла помещали в пробирку вместимостью 25 мл с притёртой пробкой. Определение проводили при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . До момента полного растворения масла спирт прибавляли порциями по 0,1 мл при частом интенсивном помешивании. Регистрировали объём спирта, израсходованного для получения прозрачного раствора. Затем продолжали прибавлять спирт порциями по 0,5 мл при интенсивном помешивании до общего объёма добавленного спирта, равного 20 мл.

Если раствор мутнел или опалесцировал от добавления 20 мл растворителя, то регистрировали его объём в точке появления первых признаков опалесценции, и тот объём спирта, при котором мутность или опалесценция исчезали. Если прозрачный раствор не образовывался после добавления 20 мл спирта, то испытание повторяли с использованием спирта этилового 90%.

**Спирт этиловый.** 1) 2 капли эфирномасличной композиции добавляли в несколько капель воды, помещённой на часовое стекло. Композиция выдерживала испытание, если на чёрном фоне не образовывалось заметного помутнения вокруг капель ЭМ

2) 1 мл эфирномасличной композиции наливали в пробирку, закрывали её рыхлым кусочком ваты, в середину которого помещали кристаллик фуксина основного, затем подогревали до кипения на водяной бане. Композиция выдерживала испытание, если вата не окрашивалась в фиолетово-розовый цвет.

**Жирные и минеральные масла.** 1) 1 мл эфирномасличной композиции взбалтывали в пробирке объёмом 20 мл с 10 мл спирта этилового 96%. Композиция выдерживала испытание, если не наблюдалось помутнения и образования маслянистых капель.

2) 0,05 мл испытуемой эфирномасличной композиции помещали на фильтровальную бумагу. Пятно масла испарялось полностью в течение 24 ч без следа.

**Остаток эфирного масла после выпаривания.** Около 5 г эфирномасличной композиции помещали в предварительно взвешенную чашку диаметром 8 см. Чашку нагревали на кипящей водяной бане до полного испарения масла. Охлаждали в эксикаторе над безводным хлоридом кальция и взвешивали. Уровень воды в бане на протяжении всего эксперимента находился на 1–20 мм ниже дна выпарительной чашки.

**Вода.** 0,5 мл ЭМ смешивали с 10 мл петролейного эфира. Композиция выдерживала испытание, если не наблюдалось помутнения.

**Плотность.** Испытание проводили с помощью автоматического вискозиметра марки

SVM 3000 Stabinger (Австрия) в соответствии с ОФС.1.2.1.0014.15 Плотность.

**Оптическое вращение.** Испытание проводили на поляриметре AP-300 фирмы ATAGO CO, LTD (Япония) в соответствии с ОФС.1.2.1.0018.15 Поляриметрия.

**Показатель преломления.** Испытание проводили на рефрактометре ИРФ-454 Б2М фирмы ОАО «КОМЗ» (Татарстан) в соответствии с ОФС.1.2.1.0017.15 Рефрактометрия.

**Кислотное число.** Количество миллиграммов калия гидроксида, которое необходимо для нейтрализации свободных кислот, содержащихся в 1 г эфирного масла, определяли в 2 г (точная навеска) масла, растворённого в 5 мл спирта этилового 95%, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину.

**Количественное определение.** Методом ГХ-МС определяли содержание основных компонентов эфирномасличных композиций: для композиции 1 – эвкалиптола и терпинен-4-ола; для композиции 2 – эвкалиптола, терпинен-4-ола,  $\gamma$ -мууролола,  $\gamma$ -терпинена,  $\beta$ -мирцена; для композиции 3 – эвкалиптола и  $\alpha$ -терпинеола.

**Статистическая обработка.** Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «STATISTICA» 12.6 (StatSoft, США). Вариационные ряды проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, уровень значимости в данном исследовании принимался  $p=0,05$ . Для всех групп вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Для оценки межгрупповых различий применяли  $t$ -критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЭМ, выбранные в качестве компонентов эфирномасличных композиций, были исследованы на антимикробную активность.

Проведение скрининга антимикробной активности ЭМ иссопа сомнительного, тимьяна Маршалла, тимьяна частолистого и тимьяна ползучего позволило получить следующие данные, представленные в таблице 3. Для подтверждения наличия или отсутствия роста микроорганизмов чашки Петри с посевами просматривали в проходящем свете.

Как видно из данных таблицы 3, наиболее выражённую антибактериальную активность проявляли ЭМ иссопа сомнительного, в то время как анализ ЭМ тимьяна Маршалла, тимьяна частолистого и тимьяна ползучего показали более высокую противогрибковую активность. Учитывая полученные данные, нами было принято решение объединить ЭМ исследуемых видов тимьяна (во всех композициях присутствовало ЭМ иссопа сомнительного). Таким образом, нами были получены три различные эфирномасличные композиции: композиция 1 – «иссоп сомнительный+тимьян Маршалла», композиция 2 – «иссоп сомнительный+тимьян частолистый» и композиция 3 – «иссоп сомнительный+тимьян ползучий».

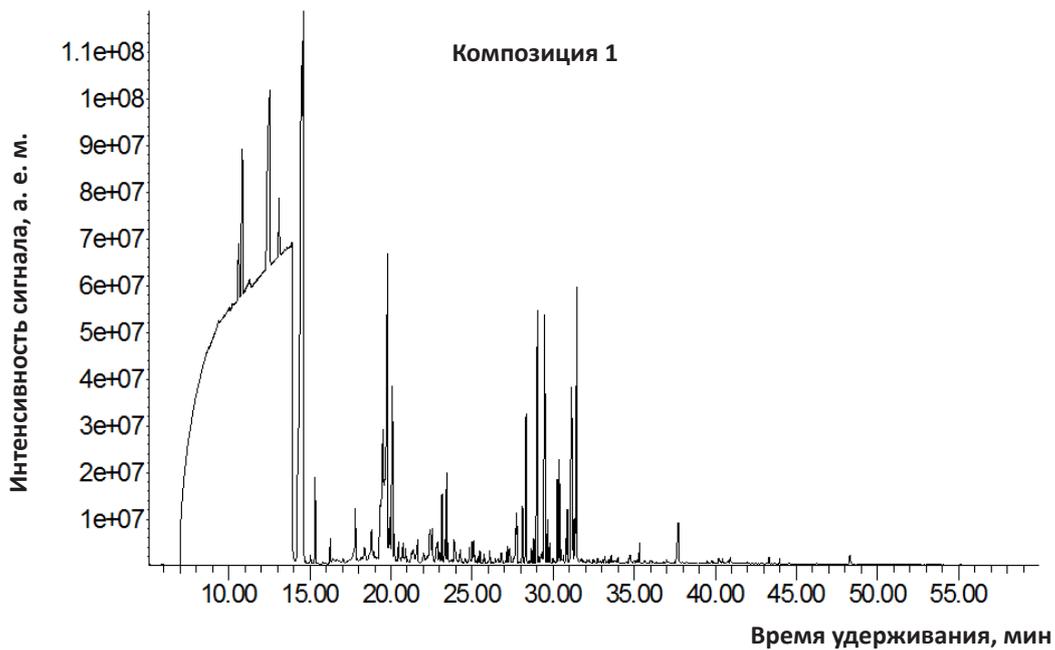


Рисунок 1 – Хроматограмма эфирномасличной композиции 1

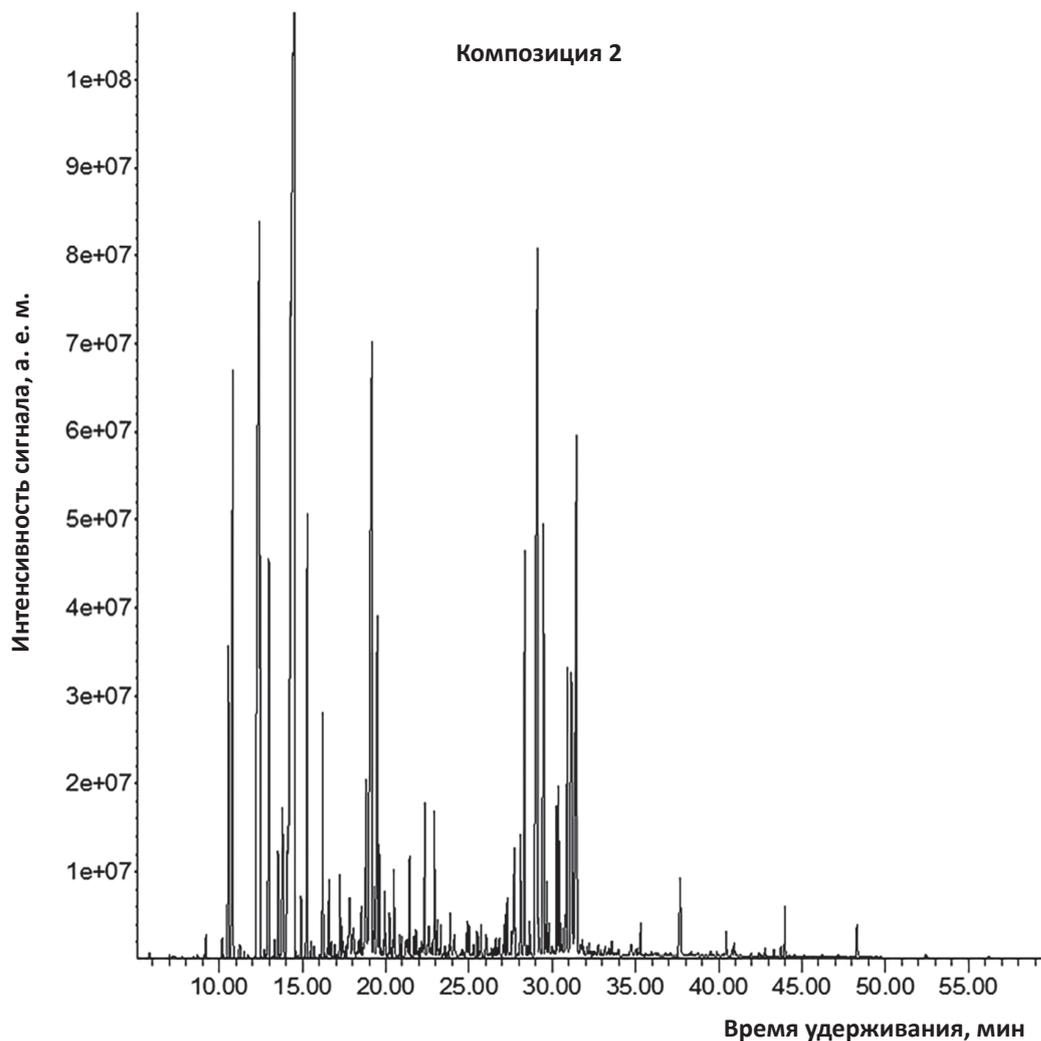


Рисунок 2 – Хроматограмма эфирномасличной композиции 2

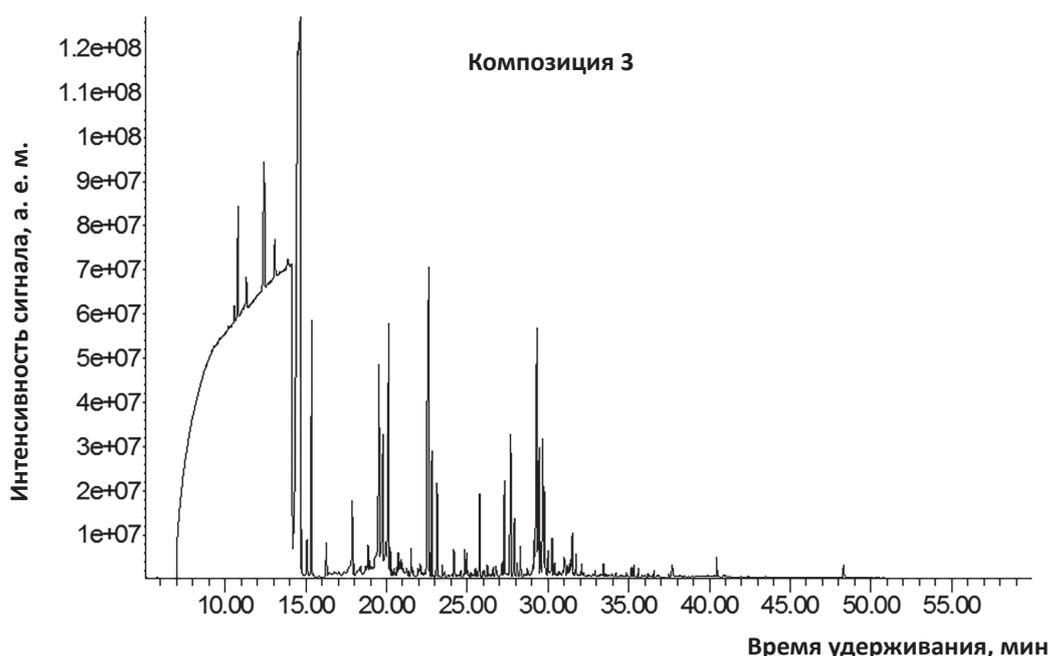


Рисунок 3 – Хроматограмма эфирномасличной композиции 3

Таблица 1 – Характеристика ЛРС, использованного для получения ЭМ

Наименование производящего растения (русс. и лат.)	Место сбора	Географические координаты	Время сбора, фаза развития
Иссоп сомнительный ( <i>Hyssopus ambiguus</i> (Trautv.) Iljin)	окрестности н.п. Сортировка, Карагандинская область, РК	49.970554° с.ш., 73.2226789° в.д.	сентябрь 2021 г., фаза цветения
Иссоп сомнительный ( <i>Hyssopus ambiguus</i> (Trautv.) Iljin)		49.412951° с.ш., 75.477275° в.д.	август 2021 г., фаза цветения
Тимьян Маршалла ( <i>Thymus marschallianus</i> Willd.)	окрестности г. Каркаралинска, Карагандинская область, РК	49.412951° с.ш., 75.477275° в.д.	июнь 2020 г., фаза цветения
Тимьян ползучий ( <i>Thymus serpyllum</i> L.)		49.412951° с.ш., 75.477275° в.д.	июнь 2020 г., фаза цветения
Тимьян частолистый ( <i>Thymus crebrifolius</i> Klok.)	окрестности гор Улытау, Карагандинская область, РК	48.652828° с.ш., 67.025743° в.д.	май 2021 г., фаза цветения

Примечание: ЛРС – лекарственное растительное сырье, ЭМ – эфирные масла, РК – Республика Казахстан, н.п. – населенный пункт, с.ш. – северная широта, в.д. – восточная долгота.

Таблица 2 – Выход ЭМ в используемых ЛРС

Наименование производящего растения (русс.)	Количество (г) ЛРС для получения 1 мл ЭМ	Выход ЭМ, %
Иссоп сомнительный (Каркаралинск)	65,5	0,40
Иссоп сомнительный (Сортировка)	147	0,60
Тимьян Маршалла (Каркаралинск)	197,5	0,50
Тимьян частолистый (Улытау)	79,5	1,13
Тимьян ползучий (Каркаралинск)	201,0	0,40

Таблица 3 – Антимикробная активность ЭМ, собранных на территории Карагандинской области

Наименование производящего растения (русс.)	Зона задержки роста микроорганизмов, мм			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Иссоп сомнительный (Каркаралинск)	33,0±7,0	33,7±4,9	12,5±2,1	9,7±2,1
Иссоп сомнительный (Сортировка)	39,0±3,0	25,5±2,6	10,0±3,0	7,5±0,6
Тимьян Маршалла (Каркаралинск)	7,8±1,5	9,0±3,0	10,7±5,0	22,7±10,8
Тимьян частолистый (Улытау)	7,0±0,8	8,5±2,1	10,2±3,2	9,8±4,3
Тимьян ползучий (Каркаралинск)	13,3±1,7	14,5±0,7	11,0±2,8	13,0±4,1

Таблица 4 – Основные компоненты эфирномасличной композиции 1

Индекс удерживания	Время удерживания, мин	Компонент	Содержание, %
1022±5 (394)	14,4452	Эвкалиптол	6,51
1164±5 (512)	18,9980	Терпинен-4-ол	1,95
1175±5 (540)	19,4381	α-Терпинеол	0,61
1086±3 (646)	16,5737	Линалоол	0,29
1592±4 (15)	30,3548	β-Оплопенон	0,22
1050±4 (484)	17,2230	γ-Терпинен	0,21
1472±6 (181)	27,1513	γ-Цууролен	0,13
1270±5 (28)	22,2448	ρ-Цимен-7-ол	0,12
1494±5 (178)	27,7718	α-Мууролен	0,12
1376±4 (377)	24,5755	Копаен	0,13
1477±5 (364)	27,2812	Гермакрен D	0,08
1531±5 (59)	28,7747	α-Калакорен	0,06
1382±5 (186)	24,8280	(-)-β-Бурбонен	0,05
1419±5 (656)	25,7227	Кариофиллен	0,04
1372±4 (94)	25,2753	Метилэвгенол	0,02
1451±5 (468)	26,5884	Хумулен	0,02
1447±8 (2)	30,8455	Аромадендрен	0,01

Таблица 5 – Основные компоненты эфирномасличной композиции 2

Индекс удерживания	Время удерживания, мин	Компонент	Содержание, %
1022±5 (394)	14,4452	Эвкалиптол	20,34
1164±5 (512)	18,9980	Терпинен-4-ол	7,03
1632±5 (119)	31,1125	Т-мууролол	2,28
1050±4 (484)	17,2230	γ-Терпинен	2,23
983±3 (580)	12,9299	β-Мирцен	2,09
1592±4 (15)	30,3548	β-Оплопенон	0,70
1586±11 (64)	30,2250	Ледол	0,65
1025±7 (52)	14,0555	о-Цимен	0,63
1494±5 (178)	27,7718	α-Мууролен	0,41
1131±9 (76)	17,9879	транс-Вербенол	0,33
1086±3 (646)	16,5737	Линалоол	0,31
1477±5 (364)	27,2812	Гермакрен D	0,27
1419±5 (656)	25,7227	Кариофиллен	0,22
1164±N/A (1)	18,5146	Пинокарвон	0,33
1472±6 (181)	27,1513	γ-Мууролен	0,16
1104±5 (66)	17,3818	α-Камфоленал	0,14
1460±6 (178)	26,7760	Аллоаромадендрен	0,14
998±4 (356)	13,2979	α-Феландрен	0,12
1241±4 (13)	21,6748	Цитраль	0,12
860±6 (210)	9,1924	ρ-Ксилен	0,10
1270±5 (28)	22,2448	ρ-Цимен-7-ол	0,10
1382±5 (186)	24,8280	(-)-β-Бурбонен	0,10
1222±10 (18)	20,9317	D-Карвон	0,09
1454±6 (7)	27,5626	цис-Муурола-4(15),5-диен	0,08
1372±4 (94)	25,2753	Метилэвгенол	0,07
946±5 (423)	11,2560	Камфен	0,06
1185±7 (2)	19,7194	(-)-транс-Изопиперитенол	0,05
1376±4 (377)	24,5755	Копаен	0,05
1038±3 (356)	14,5678	транс-β-Оцимен	0,04
1531±5 (59)	28,7747	α-Калакорен	0,04
1211±3 (146)	20,4917	Цитронеллол	0,035
1447±8 (2)	30,8455	Аромадендрен	0,03
1089±5 (52)	17,0787	Туйон	0,02

Таблица 6 – Основные компоненты эфирномасличной композиции 3

Индекс удерживания	Время удерживания, мин	Компонент	Содержание, %
1022±5 (394)	14,4452	Эвкалиптол	7,33
1175±5 (540)	19,4381	α-Терпинеол	0,90
1164±5 (512)	18,9980	Терпинен-4-ол	0,54
1086±3 (646)	16,5737	Линалоол	0,35
1477±5 (364)	27,2812	Гермакрен D	0,26
1419±5 (656)	25,7227	Кариофиллен	0,22
1500±5 (196)	27,9160	β-Бисаболен	0,17
1037±4 (15)	14,8997	β-Оцимен	0,15
1038±3 (356)	14,5678	транс-β-Оцимен	0,11
1401±8 (51)	29,7487	Лонгифолен-(V4)	0,09
1577±N/A (1)	30,9898	(-)-Спатуленол	0,07
1335±8 (207)	24,0486	Эвгенол	0,06
1472±6 (181)	27,1513	γ-Мууролен	0,06
1632±5 (119)	31,1125	τ-Муурол	0,06
1270±5 (28)	22,2448	ρ-Цимен-7-ол	0,05
1222±10 (18)	20,9317	D-Карвон	0,04
1447±8 (2)	30,8455	Аромадендрен	0,04
1376±4 (377)	24,5755	Копаен	0,03
1460±6 (178)	26,7760	Аллоаромадендрен	0,03
1170±N/A (1)	20,5492	D-Вербенон	0,02
1370±6 (83)	24,4672	Уланген	0,02
1372±4 (94)	25,2753	Метилэвгенол	0,02
1401±8 (51)	29,7487	Лонгифолен	0,01

Таблица 7 – Антимикробная активность композиций эфирных масел

Название композиции/ препарата сравнения	Зона задержки роста микроорганизмов, мм			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherihia coli</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Композиция 1	28,7±2,3	21,7±2,1	9,7±2,3	16,0±10,4
Композиция 2	27,7±4,9	25,0±14,8	9,0±1,0	18,0±10,1
Композиция 3	27,5±0,7	19,5±3,5	9,5±2,1	10,0±1,4
Спрей «Дыши»	7,4±0,9	8,5±3,0	16,25±2,2	7,7±0,6
Бензилпенициллина натриевая соль	26,2±5,2	31,2±8,5	11,0±1,7	–
Ампициллина тригидрат	27,0±2,1	30,2±23,0	18,2±2,8	–
Нистатин	–	–	–	19,8±3,9

Примечание: «–» – зона задержки роста отсутствует.

Таблица 8 – Показатели стандартизации эфирномасличных композиций

Показатель качества	ОФС.1.5.2.0001.15 Эфирные масла	Результаты испытаний		
		Композиция 1	Композиция 2	Композиция 3
Описание	Бесцветные или окрашенные прозрачные подвижные жидкости, чаще желтоватого цвета, с характерным запахом. Легче воды.	Подвижная жидкость с характерным запахом, светло-оранжевого цвета. Легче воды.	Подвижная жидкость с характерным запахом, светло-желтого цвета. Легче воды.	Подвижная жидкость с характерным, светло-оранжевого цвета. Легче воды.
Подлинность	На хроматограмме испытуемых растворов композиций должны присутствовать пики определяемых компонентов эфирных масел.	Относительные времена удерживания пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствовали таковым эвкалиптола и терпинен-4-ола	Относительные времена удерживания пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствовали таковым эвкалиптола, терпинен-4-ола, $\gamma$ -терпинена и $\beta$ -мирцена.	Относительные времена удерживания пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствовали таковым эвкалиптола и $\alpha$ -терпинеола.
Растворимость	Мало растворимы, очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде; легко растворимы или растворимы в спирте различной концентрации, эфире и других органических растворителях.	Не растворима в воде. Со спиртом этиловым образовывала белый осадок, который исчезал при добавлении 18 мл спирта этилового 70%. При растворении эфирномасличной композиции в гексане образовывались жирные капли на дне, растворялась полностью в хлороформе, при растворении в диметилсульфоксиде – студенистый осадок.	Не растворима в воде. Полностью растворялась в спирте этиловом 70% уже при добавлении 1 мл спирта. При растворении в гексане образовывался мутный раствор, с хлороформом – маслянистый раствор, при растворении в диметилсульфоксиде – белый осадок.	Не растворима в воде. Полностью растворялась в спирте этиловом 70% уже при добавлении 1 мл спирта этилового. При растворении в гексане образовывались жирные капли на дне, с хлороформом – маслянистый раствор; при растворении в диметилсульфоксиде – белый осадок.
Спирт этиловый	Методика 1 – не должно быть помутнения вокруг капель эфирномасличной композиции Методика 2 – не должно быть фиолетово-розового окрашивания ваты.	Не дает помутнения по методике 1 и не дает фиолетово-розового окрашивания по методике 2.		
Жирные и минеральные масла в эфирных маслах	Не должно наблюдаться помутнения раствора и образование жирных капель.	Помутнение не наблюдалось, жирные капли не образовывались.	Помутнение не наблюдалось, жирные капли не образовывались.	Помутнение не наблюдалось, жирные капли не образовывались.
Остаток эфирного масла после выпаривания	Нормы не установлены	1,35%	1,01%	1,60%
Плотность	Нормы не установлены	0,900 г/см <sup>3</sup>	0,901 г/см <sup>3</sup>	0,910 г/см <sup>3</sup>
Оптическое вращение	Нормы не установлены	+0,01°	+0,01°	+0,01°
Показатель преломления	Нормы не установлены	1,3800	1,5400	1,4800
Кислотное число	Не должно превышать 4	1,02	1,03	1,00
Количественное определение	Нормы не установлены	Содержание эвкалиптола – 6,51%; терпинен-4-ола – 1,95%	Содержание эвкалиптола – 20,34%; терпинен-4-ола – 7,03%; $\gamma$ -терпинена – 2,28% и $\beta$ -мирцена – 2,09%.	Содержание эвкалиптола – 7,33%; $\alpha$ -терпинеола – 0,90%.

Важным фактором при составлении эфирномасличных композиций был синергизм ЭМ, входящих в их состав. Масло иссопа сомнительного, обладающее средней летучестью, сочетается с ЭМ тимьянов, обладающих высокой летучестью. При разработке композиций нами также было обращено внимание на запах конечной композиции, т.к. ЭМ иссопа сомнительного в чистом виде обладает достаточно резким запахом за счёт высокого содержания эвкалиптола, в то время как ЭМ собранных нами видов тимьянов имело менее резкий запах, что в сумме могло скорректировать конечный запах композиции [24]. Оценка запахов полученных эфирномасличных композиций проводилась субъективно. Все представленные композиции ЭМ представляли собой подвижные жидкости от светло-жёлтого до светло-оранжевого цвета с приятным характерным запахом.

Разработанные композиции были исследованы на антимикробную активность. По результатам исследования были отобраны только те образцы, которые проявили выраженную активность как минимум в отношении одного из исследуемых штаммов микроорганизмов.

После скрининга антимикробной и противогрибковой активности, который позволил сделать выбор в пользу наиболее перспективной композиции, мы исследовали их компонентный состав методом ГХ-МС.

На рисунке 1 представлена хроматограмма композиции 1.

В таблице 4 представлены основные компоненты, обнаруженные в эфирномасличной композиции 1.

Преобладающими компонентами композиции 1 являлся эвкалиптол, терпинен-4-ол и  $\alpha$ -терпинеол.

На рисунке 2 представлена хроматограмма эфирномасличной композиции 2.

В композиции 2 обнаружено 137 компонентов, среди которых преобладал эвкалиптол, терпинен-4-ол,  $\gamma$ -мууролол,  $\gamma$ -терпинен и  $\beta$ -мирцен.

В таблице 5 приведены основные компоненты эфирномасличной композиции 2.

На рисунке 3 представлена хроматограмма эфирномасличной композиции 3.

В композиции 3 обнаружено 149 компонентов, среди которых преобладали эвкалиптол и  $\alpha$ -терпинеол.

В таблице 6 представлены основные компоненты эфирномасличной композиции 3.

Результаты исследования антимикробной активности разработанных композиций представлены в таблице 7.

Как видно из представленных в таблице данных, разработанные нами композиции ЭМ обладали выраженной антибактериальной и значимой противогрибковой активностью.

Проведённый нами анализ химического состава позволил охарактеризовать доминирующие компоненты:

Эвкалиптол (1,8-цинеол) – монотерпеноид, представляющий собой бесцветную жидкость, не

растворимый в воде. По своему строению является циклическим эфиром. Входит в состав ЭМ ряда растений, например, многих видов эвкалипта. Эвкалиптол проявляет выраженную активность в отношении *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; умеренную активность против *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Эвкалиптол высокоактивен в отношении *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum acutatum*, *Aspergillus flavus* ATCC 22546. Причем уровень антимикробной активности значительно зависит от того, какие компоненты эфирного масла находятся в синергизме с эвкалиптолом [25, 26].

Терпинен-4-ол<sup>4</sup> – монотерпеноид, нерастворим в воде. Обладает резким цитрусовым запахом. Терпинен-4-ол обладает выраженными антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Исследования источников литературы показали, что терпинен-4-ол индуцирует противоопухолевые эффекты, избирательно вызывая гибель некротических клеток меланомы. Терпинен-4-ол проявляет высокую активность в отношении биопленок, образуемых *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* [26].

$\gamma$ -Муурол – сесквитерпеноид, практически нерастворимый в воде. Имеет слабый пряный запах и травяной вкус. Проявляет противогрибковую активность в отношении *Trametes versicolor* BCRC 35253, *Gloeophyllum trabeum* BCRC 31614, *Laetiporus sulphureus* BCRC 35305, *Lenzites betulinus* BCRC 35296 [26].

$\gamma$ -Терпинен – разветвлённый ненасыщенный углеводород, изопреноид. Присутствует во всех эукариотических организмах. Имеет «травяной» запах и горький вкус. Обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антипролиферативными свойствами [26].

$\beta$ -Мирцен – ациклический монотерпен, важный компонент ЭМ ряда растений. Имеет приятный запах и вкус. Обладает аналгетической, противовоспалительной, антибактериальной и антимутагенной активностью [26, 27].

$\alpha$ -Терпинеол – монотерпеновый спирт, имеет запах сирени. Обладает противовоспалительными, противоопухолевыми свойствами. Проявляет активность в отношении штаммов *Serratia liquefaciens*, *Cordulephya divergens*, *Listeria innocua* и *Salmonella Typhimurium*, а также обладает антиоксидантной активностью [26, 28].

В результате проведённого исследования нами определены составы и предложены оптимальные технологические методики для изготовления эфирномасличных композиций из ЛРС, распространённых в РК растений, обладающих антимикробными свойствами. В ходе испытаний полученных композиций было установлено, что разработанные составы соответствуют основным физико-химическим и технологическим требованиям, предъявляемым к ЭМ ГФ РФ XIV изд. Результаты представлены в таблице 8.

<sup>4</sup> Merck KGaA, Darmstadt. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/KZ/en/product/aldrich/223190>.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ходе комплексных исследований получены образцы ЭМ, полученных от ЛРС растений, представителей сем. яснотковые флоры Республики Казахстан, проведён скрининг их антимикробной активности. С учетом химического состава и активности полученных образцов, разработано 3 эфиромасличные композиции, обладающих выраженным антибактериальным и значимым противогрибковым эффектами.

Разработанные нами эфиромасличные композиции имеют ряд особенностей, в частности:

1. Сложный химический состав, включающий изопреноиды растительного происхождения, препятствует развитию резистентности у микроорганизмов и грибов и может являться преимуществом разработанных композиций перед синтетическими аналогами антибактериального и противогрибкового действия.

2. Выявленный нами химический состав эфиромасличных композиций обеспечивает широкий спектр и выраженность антибактериального и противогрибкового действия по сравнению с препаратами сравнения – бензилпенициллина натриевой солью, ампициллина тригидратом, нистатином и эфиромасличной композицией (спреем) «Дыши». Разработанные композиции, как

одновременно обладающие антибактериальной и противомикробной активностью, можно рассматривать в качестве перспективных объектов для создания на их основе новых ЛП, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей. Эфиромасличные композиции могут вводиться способом пассивной ингаляции, что свидетельствует об удобстве применения и безопасности.

3. Разработка и дальнейшее изучение композиций на основе ЭМ из ЛРС растений, произрастающих на территории РК, позволяет развивать локализованное производство качественных и относительно недорогих лечебных и лечебно-профилактических средств, способных эффективно бороться с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей.

Проведенные микробиологические и технологические исследования доказали, что полученные эфиромасличные композиции соответствовали нормам качества (ГФ РФ XIV изд., ГФ РК) и общепринятым правилам составления композиций ЭМ в ароматерапии. Полученные композиции могут являться как альтернативой, так и дополнением к применяемым в настоящее время антимикробным и противогрибковым препаратам.

**БЛАГОДАРНОСТИ**

Авторы выражают благодарность коллективу кафедры биомедицины и лаборатории коллективного пользования НАО «Медицинский университет Караганды» (Республика Казахстан) за предоставленную возможность проведения микробиологических исследований.

**ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Е.В. Лакомкина – сбор лекарственного растительного сырья, наработка эфирных масел, скрининг эфирных масел на антимикробную активность, составление эфиромасличных композиций и их последующий скрининг на антимикробную активность, проведение ГХ-МС полученных композиций, разработка концепции статьи, написание статьи, сбор литературных источников, Г.А. Атажанова – руководство работой над технологической частью исследования, утверждение текста публикации, утверждение окончательного варианта публикации; С.Б. Ахметова – руководство работой над микробиологической частью исследования, утверждение текста публикации, утверждение окончательного варианта публикации; И.Н. Зилфикаров – консультирование, редактирование и утверждение текста публикации, утверждение окончательного варианта публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Powers C.N., Osier J.L., McFeeters R.L., Brazell C.B., Olsen E.L., Moriarity D.M., Satyal P., Setzer W.N. Antifungal and Cytotoxic Activities of Sixty Commercially-Available Essential Oils // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, No. 7. – Art. ID: 1549. DOI: 10.3390/molecules23071549
2. Man A., Santacroce L., Jacob R., Mare A., Man L. Antimicrobial Activity of Six Essential Oils Against a Group of Human Pathogens: A Comparative Study // *Pathogens*. – 2019. – Vol. 8, No. 1. – Art. ID: 15. DOI: 10.3390/pathogens8010015
3. Valdivieso-Ugarte M., Gomez-Llorente C., Plaza-Díaz J., Gil Á. Antimicrobial, Antioxidant, and Immunomodulatory Properties of Essential Oils: A Systematic Review // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, No. 11. – Art. ID: 2786. DOI: 10.3390/nu11112786

4. de Matos S.P., Teixeira H.F., de Lima Á.A.N., Veiga-Junior V.F., Koester L.S. Essential Oils and Isolated Terpenes in Nanosystems Designed for Topical Administration: A Review // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, No. 4. – Art. ID: 138. DOI: 10.3390/biom9040138
5. Wińska K., Mączka W., Łyczko J., Grabarczyk M., Czubaszek A., Szumny A. Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative? // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, No. 11. – Art. ID: 2130. DOI: 10.3390/molecules24112130
6. Заславская А.А., Дмитрук В.И., Злобинец А.С. Использование ароматерапии для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у детей // *Актуальная инфектология*. 2017;5:101-11. DOI: 10.22141/2312-413x.5.2.2017.105323
7. Лыков И.Н. Исследование противогрибковой активности действия эфирных масел // *Тенденции развития науки и образования*. – 2019. – № 51-6. – С. 17–20. DOI: 10.18411/lj-06-2019-126
8. Соковнина С.В., Танчева А.А., Ильина А.А. Антимикотическая активность эфирных масел // *Вестник науки и образования*. – 2017. – № 11 (35). – С. 109–111.
9. Годовалов А.П., Быкова Л.П. Антимикробная активность производных некоторых растений // *Современные научные исследования и разработки*. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 58–61.
10. Butnariu M., Sarac I. Essential Oils from Plants // *Journal of Biotechnology and Biomedical Science*. – 2018. – Vol. 1, No. 4. – P. 35-43. DOI: 10.14302/issn.2576-6694.jbbs-18-2489
11. Pandey A.K., Kumar P., Singh P., Tripathi N.N., Bajpai V.K. Essential Oils: Sources of Antimicrobials and Food Preservatives // *Front Microbiol*. – 2017. – Vol. 7. – Art. ID: 2161. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02161
12. Gedikoğlu A., Sökmen M., Çivit A. Evaluation of *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties // *Food Sci Nutr*. – 2019. – Vol. 7, No. 5. – P. 1704–1714. DOI: 10.1002/fsn3.1007
13. Puškárová A., Bučková M., Kraková L., Pangallo D., Kozics K. The antibacterial and antifungal activity of six essential oils and their cyto/genotoxicity to human HEL 12469 cells // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – Art. ID: 8211. DOI: 10.1038/s41598-017-08673-9
14. Крюков В.С., Глебова И.В. Антибактериальное действие эфирных масел растений (обзор) // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2017. – № 3. – С. 5–25.
15. Кашлей Т.А., Сеньковец Т.А. Антибактериальные свойства эфирных масел и перспективы их применения // *Научный потенциал молодежи – будущему Беларуси: материалы XIII международной молодежной научно-практической конференции, Пинск, 5 апреля 2019 г.: в 3-х ч. / Министерство образования Республики Беларусь [и др.]; редкол.: К.К. Шебеко [и др.]*. – Пинск: ПолесГУ, 2019. – Ч. 3. – С. 42–44.
16. Бадекова К.Ж., Ахметова С.Б. Антимикробная активность эфирных масел растений, произрастающих в Казахстане // *Фармация Казахстана*. – 2020. – № 1(222). – С. 15–18.
17. Булгакова В.А. Композиция натуральных эфирных масел: место в профилактике и комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей // *Фарматека*. – 2016. – № 4. – С. 14–20.
18. Старостина Л.С. Уменьшение лекарственной нагрузки на детский организм: опыт использования эфирных масел для профилактики и лечения острых респираторных инфекций // *РМЖ*. – 2018. – Т. 9. – С. 13–17.
19. Пискунова А.С., Кирилина С.А. Эффективное применение эфирных масел для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Практика педиатра*. – 2019. – № 1. – С. 30–34.
20. Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Гатауллина Г.С. Современные тренды реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // *Практика педиатра*. – 2022. – № 4. – С. 54–58.
21. Радциг Е.Ю., Константинов Д.И. Роль биофленок в развитии и хронизации ЛОР-патологии и способы воздействия на них // *Вопросы практической педиатрии*. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 166–171. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-166-171
22. Паштецкий В.С., Невкрытая Н.В. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор) // *Таврический вестник аграрной науки*. – 2018. – № 1(13). – С. 16–38. DOI: 10.25637/TVAN2018.01.02
23. Lakomkina Y.V., Ishmuratova M.Y., Atazhanova G.A. Morphometric Study of *Hyssopus ambiguus* Growing in the Territory of Central Kazakhstan // *OnLine Journal of Biological Sciences*. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 112–117. DOI: 10.3844/ojbsci.2022.112.117
24. Mączka W., Duda-Madej A., Górny A., Grabarczyk M., Wińska K. Can Eucalyptol Replace Antibiotics? // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, No. 16. – Art. ID: 4933. DOI: 10.3390/molecules26164933
25. Cai Z.M., Peng J.Q., Chen Y., Tao L., Zhang Y.Y., Fu L.Y., Long Q.D., Shen X.C. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application // *J Asian Nat Prod Res*. – 2021. – Vol. 23, No. 10. – P. 938–954. DOI: 10.1080/10286020.2020.1839432
26. Cheng F., Mo Y., Chen K., Shang X., Yang Z., Hao B., Shang R., Liang J., Liu Y. Integration of metabolomics and transcriptomics indicates changes in MRSA exposed to terpinen-4-ol // *BMC Microbiol*. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – Art. ID: 305. DOI: 10.1186/s12866-021-02348-2
27. Surendran S., Qassadi F., Surendran G., Lilley D., Heinrich M. Myrcene—What Are the Potential Health Benefits of This Flavouaring and Aroma Agent? // *Front Nutr*. – 2021. – Vol. 8. – Art. ID: 699666. DOI: 10.3389/fnut.2021.699666
28. Jafri H., Ansari F.A., Ahmad I. Chapter 9 – Prospects of Essential Oils in Controlling Pathogenic Biofilm. In: Khan MSA, Ahmad I, Chattopadhyay D, editors. – *New Look to Phytomedicine*, Academic Press. – Vol. 2019. – P. 203–236. DOI: 10.1016/B978-0-12-814619-4.00009-4

## АВТОРЫ

**Лакомкина Екатерина Викторовна** – докторант НАО «Медицинский университет Караганды». ORCID ID: 0000-0001-9559-788X. E-mail: yankovskaya@qmu.kz

**Атажанова Гаяне Абдулхакимовна** – доктор химических наук, профессор кафедры фармацевтических дисциплин и химии НАО «Медицинский университет Караганды». ORCID ID: 0000-0003-1615-9967. E-mail: g-atazhanova@mail.ru

**Ахметова Сауле Балтабаевна** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры

биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды». ORCID ID: 0000-0002-8112-742X. E-mail: S.Ahmetova@qmu.kz

**Зилфикаров Ифрат Назимович** – доктор фармацевтических наук, профессор РАН, начальник лаборатории ОКЗ ЗАО «ВИФИТЕХ», главный научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ ВИЛАР; ведущий научный сотрудник кафедры фармации ФГБОУ ВО МГТУ. ORCID ID: 0000-0002-8638-9963. E-mail: dagfarm@mail.ru