УДК 615.322:[582.94]:616-001 DOI: 10.32352/0367-3057.2.24.05

О. О. НІКІТІНА [1] (https://orcid.org/0000-0001-6994-4294), канд. біол. наук, доцент,
О. М. РОЇК [1] (https://orcid.org/0000-0002-5988-6577), канд. фарм. наук,
Д. Ю. ОРЛОВ [2],
О. М. ЦАРЬОВА [2]

[1] Київський національний університет технологій та дизайну

[2] Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РІДКОГО ПЛАСТИРУ, ЩО МІСТИТЬ ЕФІРНУ ОЛІЮ МАТЕРИНКИ (*ORIGANUM VULGARE* L.)

Ключові слова: рідкий пластир, ефірна олія материнки, технологія, антимікробні властивості

А Н О Т А Ц І Я

Лікування ран, пов'язаних із бойовими травмами, ускладнюється виникненням вторинної інфекції, що спричинюють мультирезистентні бактерії. Рідкий пластир є перспективною лікарською формою для терапії ран. Антимікробна дія ефірних олій проявляється за вмістом численних компонентів, які заважають розмноженню і формуванню резистентності бактерій.

Метою роботи було обґрунтування вибору ефірної олії *Origanum vulgare* L. як основної діючої речовини рідкого пластиру з антимікробною дією, підтвердження складу ефірної олії і дослідження антимікробних властивостей модельного лікарського засобу.

Об'єктом дослідження були модельні зразки рідкого пластиру з експериментально розробленою плівкоутворювальною системою. Як активний фармацевтичний інгредієнт використовували різні концентрації комерційної ефірної олії *O. vulgare* L., склад якої підтверджено ГХ/МС-аналізом. Антимікробну активність вивчали методом прямого контакту із використанням тест-культур мікроорганізмів.

Обґрунтовано використання рідкого пластиру у разі лікування уражень шкіри різної етіології, зокрема бойових поранень. Обговорено мінливість складу ефірної олії *O. vulgare* L. залежно від підвиду, хемотипу і умов зростання рослини. Розглянуто компонентний склад комерційного зразка ефірної олії *O. vulgare* L., що підтверджується ГХ/МС-аналізом. Було встановлено 11 компонентів, що заявлені виробником, цілком співпадають, зокрема карвакрол, тимол, а також монотерпенові вуглеводні компоненти. Інші виявлені 11 сполук становлять монотерпеноїди і сесквітерпеноїди. Дослідженнями підтверджена доцільність використання як антимікробної складової ефірної олії *O. vulgare* L. тимольно-карвакрольного хемотипу. Встановлено залежність антимікробної активності модельних зразків рідкого пластиру від концентрації ефірної олії материнки звичайної.

Ефірна олія *O. vulgare* L. має мінливий склад і потребує обов'язкового контролю на вміст тимолу і карвакролу, які інгібують зростання вивчених мікроорганізмів. Антимікробна дія рідкого пластиру, що містить ефірну олію *O. vulgare* L. у концентрації 0,15 мг/мл, виявляється стосовно тест-культур мікроорганізмів *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis.*

© Колектив авторів, 2024

O. A. NIKITINA [1] (https://orcid.org/0000-0001-6994-4294),
O. N. ROIK [1] (https://orcid.org/0000-0002-5988-6577),
D. Yu. ORLOV [2],
O. N. TSAROVA [2]
[1] *Kyiv National University of Technologies and Design*
[2] *Alexandrovskaya Clinical Hospital, Kyiv*

STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF LIQUID PLASTER CONTAINING OF OREGANO ESSENTIAL OIL (*ORIGANUM VULGARE* L.)

Key words: liquid patch, oregano essential oil, technology, antimicrobial properties

A B S T R A C T

Treatment of wounds resulting from combat injuries is complicated by the addition of a secondary infection caused by multi-resistant bacteria. The liquid patch appears to be a promising formulation for wound therapy. The antimicrobial effect of essential oils is manifested due to the content of numerous components that interfere with the proliferation and formation of bacterial resistance.

The aim of the work was to substantiate the choice of *Origanum vulgare* L. essential oil as the main active ingredient of a liquid patch with antimicrobial action, confirm the composition of the essential oil and study the antimicrobial properties of the model drug.

The object of the study were model samples of a liquid patch with an experimentally developed film-forming system. Various concentrations of commercial essential oil of *O. vulgare* L., the composition of which was confirmed by GB/MS analysis, were used as the active pharmaceutical ingredient. Antimicrobial activity was studied by direct contact method using microbial culture tests.

The use of liquid patch in the treatment of skin lesions of various etiologies, including combat wounds, is justified. The variability of the composition of the essential oil of *O. vulgare* L. depending on the subspecies, chemotype and growth conditions of the plant is discussed. The component composition of a commercial sample of *O. vulgare* L. essential oil, confirmed by GC/MS analysis, is considered. 11 components declared by the manufacturer were found to be completely identical, in particular, carvacrol, thymol, and monoterpene hydrocarbons. The other 11 compounds discovered were monoterpenoids and sesquiterpenoids. Research has confirmed the feasibility of using *O. vulgare* L. essential oil, thymol-carvacrol chemotype, as an antimicrobial component. The dependence of the antimicrobial activity of model samples of liquid plaster on the concentration of Oregano essential oil was established.

The essential oil of *O. vulgare* L. has a variable composition and requires mandatory control of the content of thymol and carvacrol, which inhibit the growth of the studied microorganisms. The antimicrobial effect of a liquid patch containing essential oil of *O. vulgare* L. at a concentration of 0.15 mg/ml is manifested against test cultures of microorganisms – *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis*.

В с т у п

Лікування ран є сучасною проблемою, яка продовжує потребувати нових рішень та розроблення нових лікарських препаратів з антимікробною дією, здатних впливати не тільки на мікроорганізми, але й на їхні біоплівки. Згідно з даними Американського національного інституту здоров'я, близько 80% бактеріальних інфекцій є плівкоасоційованими, що суттєво утруднює їх лікування та профілактику.

В Україні особливо гостро проблема лікування ранових інфекцій сформувалася після повномасштабного вторгнення країни-агресора. Бойові рани мають схильність до бактеріальних інфекцій, що зумовлено безпосереднім контактом із «брудним» середовищем [1, 2]. Частота інфекційних ускладнень зростає про-

порційно ступеню ураження м'яких тканин, у 44–61% пацієнтів із вогнепальними пораненнями розвивається ранова інфекція [3]. У разі, коли до до ранової поверхні приєднуються стійкі до антибіотиків мультирезистентні штами, процес лікування ускладнюється, що призводить до обмежених варіантів лікування. Подібні процеси, як правило, переходять у хронічне запалення, що становить 61% летальності у інфікованих пацієнтів [1]. Гнійно-септичні ускладнення вогнепальних поранень у ході військового конфлікту, що відбувається в України, розвиваються в 50–75% випадків [4].

Перспективними для попередження та лікування гнійно-септичних ускладнень виявляються пластирі, які, відповідно до вимог ДФУ 2.4 доповнення 4, належать до м'яких препаратів для нашкірного застосування (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) [5]. М'які препарати для нашкірного застосування призначені для одержання місцевої або трансдермальної доставки діючих речовин або для зм'якшувальної та захисної дії [5]. У ДФУ рідкі пластирі як лікарська форма (ЛФ) не описані, проте у класифікаторі лікарських засобів (ЛЗ) (Фармацевтична енциклопедія) рідкі пластирі віднесено до групи ЛЗ «Рідкі ліки для зовнішнього застосування».

Державна фармакопея України розрізняє пластирі лікувальні та пластирі нашкірні. Пластирі нашкірні застосовують як засоби першої допомоги при лікуванні ран, виразок та опіків, оскільки вони безпосередньо впливають на збудників захворювання, зменшують запальні процеси та усувають симптоми захворювання.

Отже, значення терміну «шкірний пластир» стає ширшим і зрозумілішим порівняно з традиційними визначеннями. Пластирі нашкірні призначені для утримання діючої речовини (діючих речовин) у щільному контакті зі шкірою, так щоб ці речовини могли надавати місцеву дію, що стосується пластирів лікувальних, то основною метою їх розроблення також є утримання діючої речовини (діючих речовин) у щільному контакті зі шкірою, проте, ці речовини мають змогу повільно адсорбуватися або діяти як захисні або кератолітичні засоби.

Трансдермальні пластирі призначені для нанесення на неушкоджену шкіру з метою доставки діючої речовини (діючих речовин) до системного кровообігу після проходження крізь шкірний бар'єр [6].

На сьогодні актуальним є розроблення альтернативних ранозагоювальних засобів, здатних утворювати полімерну плівку на місці нанесення. Система утворення плівки спреєм – це рідкий носій з активними та допоміжними речовинами, які розпилюються на шкіру за допомогою газу (аерозоль), або без нього (спрей) та утворюють прозору плівку шляхом випаровування розчинника безпосередньо на шкірі (*in situ*).

Рідкі пластирі *(Emplastra liquida*) або шкірні клеї – це в'язкі рідини, що залишають на шкірі після випаровування легколеткого розчинника еластичну липку міцну плівку. Їх частіше застосовують як епідерматичні та ендерматичні пластирі.

Еластичні плівки, які не містять активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), називають шкірними клеями. Їх функція зводиться до фіксування пов'язок. Плівки, які місять АФІ, виконують, окрім фіксуючої дії, відповідну терапевтичну дію. Власне такі рідини називають рідкими пластирами.

Наразі на фармацевтичному ринку України рідкі пластирі, які містять у своєму складі АФІ, не представлені як ЛЗ, хоча на фармацевтичному ринку США цю ЛФ активно використовують [7]. Тому, актуальним є розроблення нових ЛЗ у формі рідкого пластиру.

Рідкий пластир поєднує в собі властивості гелю, що рівномірно розподіляє АФІ, зберігає вологе лікувальне середовище, і звичайної пов'язки, що має пористу структуру і прилягає до рани без додаткової фіксації [8].

Перший сплеск інтересу до створення розпилювальних плівкоутворювальних систем виник у всьому світі після закінчення Другої світової війни. Основною проблемою лікування ран і опіків цього періоду було запобігання перехресному забрудненню ранових поверхонь під час хірургічних утручань із використанням тканинних пов'язок. Ще у 1952 р. було розроблено плівкоутворювальний аерозоль Aeroplast® (США) із полівінілхлоридом як плівкоутворювальним агентом і фреоном як пропелентом. Розроблений ЛЗ представляв собою прозору плівкоутворювальну пов'язку, яку мали на меті використовувати в армії США для лікування ран та опіків при стихійних лихах і надзвичайних ситуаціях, таких як атомний вибух. У наступні роки численні фармацевтичні і клінічні дослідження показали перспективність цієї ЛФ у сучасній клінічній практиці лікування уражень шкіри, оскільки, залежно від складу та кінцевої форми, вони можуть виконувати різні функції ранових пов'язок (адсорбційні, бар'єрні, атравматичні, анестетичні, протимікробні та ін. залежно від введених АФІ) [9–11]. Різноманітність термінології, яку використовують стосовно цих систем доставки, ще й досі ускладнює процеси фармацевтичного розроблення, стандартизації та реєстрації подібних ЛЗ [12].

Рідкий пластир – це м'який препарат для нашкірного застосування, який використовують для місцевого лікування ран на різних частинах тіла. Основними перевагами рідкого пластиру як ЛФ є забезпечення пролонгованого вивільнення АФІ, підвищення концентрації АФІ після випаровування розчинника в плівці, що призводить до збільшення градієнта концентрації і, відповідно, кращого проникнення в шкіру, крім того, утворена плівка служить бар'єром для реінфекції. Рідкі пластирі зручні у використані, атравматичні, не спричинюють больових відчуттів під час нанесення та зберігають рану у вологому середовищі [6].

Непроникність для мікроорганізмів – одна з головних переваг таких плівок. Саме завдяки цьому можна не побоюватися вторинного інфікування рани. Проникність повітря, що забезпечує нормальний газообмін тканин, так зване «шкірне дихання». Ще одна важлива властивість деяких плівкових покриттів – можливість нанесення антимікробних препаратів на їхню зовнішню поверхню, що надає виражену дію на ранову флору, зменшуючи кількість патогенних мікроорганізмів на кілька порядків [13].

Пошук альтернативних антибіотикам антимікробних препаратів у терапії інфекцій, спричинених мультирезистентними бактеріями, є одним із головних пріоритетів у сфері охорони здоров'я [14]. До розроблення альтернативних ранозагоювальних пов'язок залучають величезний спектр природних речовин, що впливають на ускладнені полімікробними інфекціями рани, зокрема ефірні олії

[15–19]. Антимікробна дія ефірної олії, інтегрованої в ЛЗ для лікування ран, проявляється за вмістом численних компонентів, які заважають розмноженню і формуванню резистентності бактерій. Таку дію часто пов'язують із фенольними сполуками (зокрема тимолом та карвакролом) і детально пояснюють механізми, через які ці сполуки діють на бактерії [20].

Метою роботи було обґрунтування вибору ефірної олії материнки *Origanum vulgare* L. як основної діючої речовини рідкого пластиру з антимікробною дією, підтвердження складу ефірної олії і дослідження антимікробних властивостей модельного лікарського засобу у вигляді рідкого пластиру.

Матеріали та методи дослідження

Авторами було розроблено рецептуру плівкоутворювальної системи у вигляді спрею шляхом варіювання концентрацій та пропорцій розчинника, полімеру та пластифікатора. На основі виконаних експериментальних досліджень підібрано комбінації допоміжних речовин, які забезпечують оптимальні показники якості одержаних рідких пластирів [21].

У роботі наведено дослідження модельних зразків рідкого пластиру з експериментально розробленою плівкоутворювальною системою, у яку додавали ефірну олію материнки в трьох концентраціях: 0,05, 0,10 та 0,15 мг/мл. Для експерименту було придбано комерційні зразки ефірної олії *Origanum vulgare* L. у компанії Young Living Essential Oils, LC, США. Зразки олії сертифіковано. Хімічний склад досліджували на газовому хроматографі Agilent Technologies (7890B) с одноквадрупольним масс-спектрометром (MSD GC/5977B) як детектором, на кварцовій колонці J&W DB-5 (60 м × 0,25 мм) із плівкою завтовшки 0,25 мкм. До хроматографу вводили 0,1 мкл 20%-го розчину ефірної олії у гексані. Початкова температура колонки – 40 °С із часом витримки 5 хв, далі до 310 °С (4,5 °С/хв) із витримкою 5 хв. Енергія іонізуючих електронів – 70 еВ. Дані зібрано зі швидкістю 2,4 скан./с у діапазоні 35–650 а. е. м. Температура джерела іонів – 230 °С. Квадрупольна температура – 150 °С. Летючі сполуки було ідентифіковано за допомогою бібліотеки летких олій Адамса [22] із використанням пошуку в бібліотеці Chemstation у поєднанні з індексами утримання.

Антимікробну активність вивчали методом прямого контакту. Як тест-об'єкти для визначення антимікробної активності використовували АТТС штами культур *Pseudomonas aeruginosa* – ATCC 27853*, Enterococcus faecalis* – ATCC 29213*, Staphylococcus aureus* – ATCC 25923*, Escherichia coli* – ATCC 25922*, Klebsiella pneumoniae* – ГІСК 180106 із бактеріологічного відділу Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Для підготовки до експерименту культури вирощували на м'ясо-пептонному агарі. У ході експерименту готували завись добових культур у фізіологічному розчині, яка відповідала стандарту каламутності 0,5 МакФарланда (108 КУО/мл). Далі підготовану завись засівали у відповідні чашки Петрі з щільним живильним середовищем (агар Мюлере–Хінтона, 5%-й кров'яний агар) тампоном за методом газону. Чашки підсушували, поділяли на 3 сектори. У кожний сектор

на поверхню агару наносили по 50 мкл досліджуваного препарату у відповідних концентраціях із вільним розподіленням рідини. Після культивування 24–48 год за температури 37 ± 2 ºС оцінювали результати. Як контроль використовували аналогічні тест-культури з нанесенням пластиру без ефірної олії.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з даними літератури, одним із відомих джерел тимолу і карвакролу, які часто виступають альтернативою антибіотикам, є трава *Origanum vulgare* L., яка входить до переліку найбільш комерційно важливих трав родини *Lamiaceae* [23]. Специфічний смак і аромат спеції орегано зумовлений багатокомпонентним складом ефірної олії, в якій переважають ароматичні фенольні сполуки.

Значний вплив на хімічний склад ефірної олії материнки мають екологічні умови і клімат, спадковий поліморфізм, фенофаза, технічні параметри заготівлі, сушіння (або свіжа сировина) і спосіб отримання [24]. Вид поширений у Середземноморському регіоні, у більшості частин Євро-Сибірського регіону та в Ірано-Туранському регіоні. Промислові види *Origanum vulgare* L. успішно культивують як у межах природного ареалу, так і в кліматичних умовах Північної і Південної Америки та Північної Африки [24, 25]. Однак у природі в межах роду *Origanum* цей вид характеризується підвищеною хімічною мінливістю та морфологічною різноманітністю, охоплюючи не менше шести підвидів: subsp. *vulgare* L., subsp. *glandulosum* (Desfontaines) Ietswaart, subsp. *hirtum* (Link) Ietswaart, subsp. *gracile* (Kock) Ietswaart, subsp. *virens* (Hoffmannsegg et Link) Ietswaart і subsp. *viride* (Boissier) Hayek. Останні два підвиди бідні на ефірну олію, до того ж у їхньому хімічному складі вміст тимолу незначний: у subsp. *virens* (Hoffmannsegg et Link) Ietswaart переважають хемотипи, що містять ациклічний монотерпеноїд ліналоол, у subsp. *viride* (Boissier) Hayek – сесквітерпеноїди групи гермакрану і каріофілену [26, 27]. Слід зазначити, що в межах кожного підвиду в природі також трапляються різні хемотипи. В рослинах *Origanum vulgare* L., що зростають на території України, ефірні олії також мають мінливий склад – так, рослини зібрані в Харківській області дослідники відносять до карвакрольного хемотипу [28], монотерпеноїдні компоненти α-терпінен та α-терпінеол, β-мірцен і ліналоол переважали в хемотипах рослин, зібраних у Львівській області [26], зразки, що вирощували у Житомирській області з використанням посівного матеріалу з ботанічної колекції відділу нових культур Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАН України, характеризувалися підвищеним вмістом сесквітерпеноїдів типу каріофілену, кадинану і гермакрану [29].

Тому контрольоване вирощування відповідних сортів виду *Origanum vulgare* L. краще, ніж використання диких популяцій, оскільки виробники надають перевагу стабільним компонентам, призначеним для промислового і подальшого фармакологічного використання. Незважаючи на те, що склад ефірної олії змінюється, одностайно визнано, що основними біологічно цінними компонентами ефірної олії материнки є ароматичні фенольні сполуки карвакрол і тимол. Тимол-карвакрольні хемотипи ефірних олій демонструють потужне поглинан-

ня вільних радикалів, протимікробну активність, інгібіторну активність щодо ацетилхолінестерази, бутирилхолінестерази, α-амілази та α-глюкозидази, мають значну активність хелатування металів та інгібування тирозинази.

Ефірна олія *O. vulgare* L. має мінливий склад і для включення у рецептуру рідкого пластиру з антимікробними властивостями потребує обов'язкового контролю на вміст тимолу і карвакролу, які інгібують зростання мікроорганізмів. Тому важливо було підтвердити кількісний вміст зазначених у специфікації речовин та виявити наявність речовин, не зазначених у специфікації, для більш прогнозованої дії опрацьованого ЛЗ.

Хімічні інгредієнти комерційної олії орегано підтверджуються ГХ/МС аналізом (табл. 1).

Таблиця 1

Хімічний склад ефірної олії *Origanum vulgare* L. за ГХ/МС аналізом, %

№	Час утримання, хв	Компонент	Площа піка, %*
1	2	3	4
1	16,73	Альфа-туйен	0,23
2	17,09	Альфа-пінен	0,40
3	17,66	Сабінен	0,07
4	18,29	Камфен	0,15
5	19,16	Мірцен	0,94
6	19,84	3-Октанол	0,15
7	20,36	Альфа-терпінен	0,79
8	20,478	П-цимен	2,81
9	20,85	Лімонен	0,07
10	22,00	Гамма-терпінен	3,03
11	22,168	Ліналоол оксид	0,01
12	23,198	Альфа-терпінолен	0,82
13	23,36	Бета-Ліналоол	5,51
14	23,539	(Z))-пара-Ментен-2-ен-1-ол	0,05
15	24,946	(E)-пара-Ментен-2-ен-1-ол	0,12
16	25,017	Бета-терпінеол	0,33
17	26,018	Борнеол	1,12
18	26,46	Терпінен-4-ол	0,90
19	26,977	Пара-Цимен-ол	0,05
20	28,709	Піперітол	0,12
21	30,11	Тимол	1,63

Продовження табл. 1

1	2	3	4
22	30,78	Карвакрол	74,87
23	31,033	Альфа-копаєн	0,05
24	32,89	Бета-бурбонен	0,35
25	35,25	Бета-елемен	0,03
26	35,63	Бета-каріофілен	0,83
27	36,66	Аромадендрен	0,02
28	38,044	Альфа-гумулен	1,83
29	38,345	Гермакрен D	0,02
30	40,143	Бета-бісаболен	0,04
31	40,39	Альфа-фарнезен	0,02
32	41,873	Лямбда-кадінен	0,03
33	49,592	Ізокаріофілен оксид	0,01

Примітка: * – виражається у відсотках від загальної площі піка хроматограм без поправки.

Було встановлено наявність 33 речовин. Переважаючими компонентами орегано були феноли, що надані переважно карвакролом – 74,87%, тимол становить 1,63%, а також монотерпенові вуглеводні компоненти: п-цимен – 2,81%, γ-терпінен – 3,03% і β-ліналоол – 5,51%. 11 компонентів, що заявлені виробником, цілком співпадають. Інші компоненти, які виявлено в комерційному зразку, як мінорні складові надані монотерпеноїдами – 11 сполук, що становлять 3,35% і сесквітерпеноїдами – 11 сполук, що становлять 2,52%. Найбільший вміст серед невказаних виробником компонентів припадає серед монотерпеноїдів – на біциклічний спирт борнеол – 1,12%; серед сесквітерпеноїдів – на безкисневу моноциклічну сполуку – α-гумулен – 1,83%. На двадцять компонентів припадає 97,19% від загальної кількості (33) інгредієнтів в олії орегано.

Головний компонент ефірної олії *O. vulgare* – карвакрол – це природна сполука, яка набула великого значення завдяки добре задокументованій антимікробній активності проти багатьох штамів бактерій, дріжджів і грибів [30]. Карвакрол легко проникає через клітинну мембрану і може зв'язувати АТФ або одновалентні катіони (наприклад, K^+), змінюючи потенціал клітинної мембрани і впливаючи на гомеостаз. Також спостерігаються зміни дихального ланцюга і, як наслідок, зниження синтезу АТФ. Збережена ліпофільність сприяє пошкодженню клітинної мембрани мікроорганізмів, змінюючи розмір і форму клітин, сприяючи витоку цитоплазматичного вмісту та спричинюючи загибель клітин. Карвакрол також руйнує утворені біоплівки та запобігає їх утворенню [20].

Серйозні інфекції часто супроводжуються масивним запаленням, яке в крайніх випадках може призвести до сепсису. Карвакрол запобігає перекисному окисненню поліненасичених жирних кислот, зменшенню прозапальних цитокінів залежно від дози, пригнічує синтез простагландинів, впливаючи на клітинний рівень ЦОГ-2, впливає на білки теплового шоку, які надмірно експресуються при запаленні, спричиненому інфекцією [18].

Не менш корисними в лікуванні ранових інфекцій, пов'язаних із бойовими травмами, виявляються властивості другого за вмістом компоненту ліналоолу, який є однією з найвідоміших монотерпенових сполук, що використовують як ароматизатори. Сполука також виявляє численні антимікробні властивості, на увагу заслуговують ефекти проти небезпечних для життя штамів із множинною лікарською стійкістю, наприклад *Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa* [31, 32]. Цей монотерпен сприяє підвищенню концентрації гістидину і метіоніну, які беруть участь у структурному фенотипі бактеріальної біоплівки. Таким чином, ліналоол безпосередньо сприяє пошкодженню структури біоплівки, тобто фізичного бар'єру, який ефективно захищає мікроорганізми від дії антибіотиків, антисептиків та імунної системи господаря [32]. Ліналоол демонструє значні антиноцицептивні ефекти на моделях хронічного болю у мишей. Ліналоол зменшує механічну гіперчутливість, спричинену моделлю нейропатичного болю, а також механічну та холодову гіперчутливість, спричинену моделлю хронічного запалення. Вплив запаху ліналоолу спричиняє значний знеболювальний ефект – транзиторний рецепторний потенціал анкірину 1, експресований на терміналі трійчастого нерва, виявляє запах ліналоолу, який вдихається в ніздрю, і викликає знеболювання. Висока концентрація ліналоолу може впливати на знеболювальну дію через трійчасту систему. Окрім концентрації, на результати може впливати тривалість впливу запаху ліналоолу [33].

Олія *Origanum* тимольно-карвакрольного хемотипу, на відміну від терпенових хемотипів, ефективно інактивує бактерії *in vitro* незалежно від чутливості до антибіотиків, немає доказів розвитку резистентності мікроорганізмів до цієї олії [1].

Виявлений в досліді борнеол, розповсюджений у складі ефірних олій рослин родини *Lamiaceae*, демонструє широкий спектр фармакологічних ефектів, таких як протизапальний, болезаспокійливий, жарознижувальний, і використовується як допоміжний засіб – для підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

Низка досліджень свідчить, що найчастішими ідентифікованими штамами мультирезистентних бактерій, що спричинюють гнійно-септичні ускладнення вогнепальних поранень, є грамнегативні бактерії, які в більшості випадків належать до родів *Acinetobacter* і *Pseudomonas*, полімікробна інфекція зумовлюється наявністю в тому числі і грампозитивною флорою представників родів *Enterococcus* і *Staphylococcus* [1–5]. Тому ми провели дослідження зокрема із цими мікроорганізмами.

Таблиця 2

Визначення антимікробної дії ефірної олії *Origanum vulgare* L. у складі рідкого пластиру

Тест-культури мікроорганізмів	Наявність росту тест-культури при нанесенні зразка відповідної концентрації, мг/мл			Наявність росту тест-культури в контролі
	0,05	0,10	0,15	
Pseudomonas aeruginosa – АТСС 27853	+	+	+	+
Escherichia coli – АТСС 25922	+	+	–	+
Klebsiella pneumoniae – ГІСК 180106	+	–	–	+
Staphylococcus aureus – АТСС 25923	+	–	–	+
Enterococcus faecalis – АТСС 29213	–	–	–	+

Примітка: «+» – наявність росту культури; «–» – відсутність росту культури.

У нашому дослідженні серед грам-негативних мікроорганізмів чутливими до вивчених зразків пластиру виявились штами: *K. pneumoniae* – ГІСК 180106 – в умовах концентрації олії материнки 0,10 мг/мл та 0,15 мг/мл і *E. coli* – АТСС 25922 в умовах найвищої вивченої концентрації 0,15 мг/мл. У дослідженнях штаму *P. aeruginosa* – АТСС 27853 спостерігали видимий ріст у всіх варіантах вмісту олії (табл. 2). Чутливість грампозитивних бактерій також виявилась різною: стосовно *E. faecalis* – АТСС 29213 всі використані зразки виявили антимікробну дію; штам *S. aureus* – АТСС 25923, аналогічно до грамнегативного *K. pneumonia,* характеризувався відсутністю видимого росту вже за концентрації 0,10 мг/мл. Плівкоутворююча основа сама по собі не мала антимікробної дії у всіх вивчених варіантах штамів. Аналізуючи табл. 2, можна сказати, що активність ефірної олії материнки у складі запропонованого рідкого пластиру була сильніша проти грам-позитивних патогенів, ніж проти грам-негативних.

За результатами досліджень, перспективним є подальше вивчення впливу підвищених концентрацій ефірної олії з метою розширення спектра антибактеріальної дії.

Висновки

1. На підставі джерел літератури для включення у рецептуру рідкого пластиру з антимікробними властивостями обрано ефірну олію *O. vulgare* L., яка потребує обов'язкового контролю на вміст тимолу і карвакролу, що інгібують зростання вивчених мікроорганізмів.

2. Було встановлено 11 компонентів, що заявлені виробником, а також їх відсоток в суміші: карвакрол становить 74,87%, тимол – 1,63%, а також монотерпенові вуглеводні компоненти: п-цимен – 2,81%, γ-терпінен – 3,03% і β-ліналоол – 5,51%. Інші компоненти, які виявлено в комерційному зразку, як мінорні складові надані монотерпеноїдами – 11 сполук, що становлять 3,35%, і сесквітерпеноїдами – 11 сполук, що становлять 2,52%. Найбільший вміст серед невказаних виробником компонентів припадає на біциклічний спирт борнеол – 1,12% та безкисневу моноциклічну сполуку – α-гумулен – 1,83%.

3. Доведено антимікробну дію рідкого пластиру, що містить ефірну олію *O. vulgare* L. в концентрації 0,15 мг/мл стосовно тест-культур мікроорганізмів – *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis.* Стосовно *Pseudomonas aeruginosa* пригнічуючу дію рідкого пластиру з вивченими концентраціями ефірної олії не виявлено.

Список використаної літератури

1. *Lu M., Dai T., Murray C. K., Wu M. X.* Bactericidal Property of Oregano Oil Against Multidrug-Resistant Clinical Isolates // Frontiers in Microbiology. – 2021. – V. 12 – P. 713573. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.713573

2. *Trampuz A., Pidgaiska O., Filipenko V. et al.* Підходи до хірургічного лікування та антибактеріальної терапії хворих на хронічну інфекцію після бойових поранень // Ортопедія, травматологія та протезування. – 2023. – № 3. – С. 62–68.

3. *Желіба М. Д., Верба В. А., Богуш Г. Л. та ін*. Мікробіологічні аспекти ранової інфекції у потерпілих внаслідок бойових дій та її комплексне лікування з застосуванням вакуум-терапії // Сучасні медичні технології. – 2019. – № 3. – С. 50–54.

4. *Шапринський В. О., Верба А. В., Шапринський Є. В. та ін.* Особливості лікування гнійно-запальних ускладнень при вогнепальних пораненнях кінцівок // Харківська хірургічна школа. – 2021. – № 2. – С. 121–127.

5. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 4. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

6. *Роїк О. М., Бабенко Н. О.* Порівняння вимог світових фармакопей до якості пластирів // Технології та інжиніринг. – 2023. – № 3 (14). – С. 67–76.

7. *Sangnim T., Meeboon P., Phongsewalak P. et al.* Development and Evaluation of Liquid Plaster Loaded with Chromolaena odorata Leaf Extract Endowed with Several Beneficial Properties to Wound Healing // Gels. – 2022. – V. 8, N 2. – P. 72. https://doi.org/10.3390/gels8020072

8. *Daristotle J. L., Lau L. W., Erdi M. et a*l. Sprayable and biodegradable, intrinsically adhesive wound dressing with antimicrobial properties // Bioengineering & translational medicine. – 2020. – V. 5, N 1. – P. 10149. https://doi.org/10.1002/btm2.10149

9. *Sadeq Z. A., Ghazy E., Salim Z.* Etodolac topical spray films, development, characterization and in-vitro evaluation // Int. J. Pharmac. Res. – 2020. – V. 12, N 4. – P. 926–931. https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.146

10. *Dalmagro M., Pinc M. M., Donadel G. et al.* Bioprospecting a Film-Forming System Loaded with *Eugenia uniflora* L. and *Tropaeolum majus* L. Leaf Extracts for Topical Application in Treating Skin Lesions // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – V. 16, N 8. – P. 1068. https://doi.org/10.3390/ph16081068

11. *Sharma R., Rana V.* QbD steered fabrication of Pullulan-Terminalia catappa-Carbopol®971P film forming gel for improved rheological, textural and biopharmaceutical aspects // Int. J. Biol. Macromolecules. – 2021. – V. 193 (PtB). – P. 1301–1312. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.179

12. *Bakhrushina E. O., Shumkova M. M., Sergienko F. S. et al.* Spray Film-Forming systems as promising topical *in situ* Systems: A review // Saudi Pharm. J. – 2023. – V. 31, N 1. – P. 154–169. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.014

13. *Umar A. K., Butarbutar M., Sriwidodo S. et al.* Film-Forming Sprays for Topical Drug Delivery // Drug Design, Development and Therapy. – 2020. – V. 14. – P. 2909–2925. https://doi.org/10.2147/DDDT.S256666

14. *Romaniuk L. B., Kravets N. Ya., Klymniuk S. I. et al.* Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання // Інфекційні хвороби. – 2019. – № 4. – С. 63–71.

15. *Adaszyńska-Skwirzyńska M., Zych S., Bucław M. et al.* Evaluation of the Antibacterial Activity of Gentamicin in Combination with Essential Oils Isolated from Different Cultivars and Morphological Parts of Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) against Selected Bacterial Strains // Molecules. – 2023. – V. 28, N 15. – P. 5781. https://doi.org/10.3390/molecules28155781

16. *Amarante J. F., da Costa M. M., da Silva Almeida J. R. G. et al.* Synergistic interaction of clove, cinnamon, and eucalyptus essential oils impregnated in cellulose acetate electrospun fibers as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* // Braz. J. Microbiol. – 2023. – V. 54, N 3. – P. 1635–1643

17. *Yuan Y., Sun J., Song Y.* Antibacterial activity of oregano essential oils against *Streptococcus* mutans *in vitro* and analysis of active components // BMC Complement Medicine and Therapies. – 2023. – V. 23, N 1. – P. 61. https://doi.org/10.1186/s12906-023-03890-4

18. *Chen Y., Zhao J., Liu C. et al.* In-vitro antibacterial activity and mechanism of Monarda didyma essential oils against Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* // BMC Microbiology. – 2023. – N 1. – P. 26. https://doi.org/10.1186/s12866-023-03015-4

19. *Пирог Т. П., Тимошук К. В., Ключка І. В.* Альтернативні антибіотикам антимікробні препарати // Наукові праці Нац. ун-ту харчових технологій. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 7–25.

20. *Mączka W., Twardawska M., Grabarczyk M., Wińska K.* Carvacrol-A Natural Phenolic Compound with Antimicrobial Properties // Antibiotics (Basel). – 2023. – V. 12, N 5. – P. 824. https://doi.org/10.3390/antibiotics12050824

21. *Роїк О. М., Бабенко Н. О.* Технологічні аспекти розробки рідких пластирів для лікування ран та опіків / Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates», February 23–24, 2023, FOP Marenichenko V. V., Dnipro, Ukraine. – 2023. – С. 243–244.

22. *Adams R. P.* Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry, ed. 4.1. – Gruver, TX USA: Texensis Publishing, 2017. – 809 p.

23. *Lombrea A., Antal D., Ardelean F. et al*. Recent Insight Regarding the Phytochemistry and Bioactivity of *Origanum vulgare* L. Essential Oil // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V. 21, N 24. – P. 9653. https://doi.org/10.3390/ijms21249653

24. *Mechergui K., Jaouadi W., Coelho J. P. et al.* Effect of harvest year on production, chemical composition and antioxidant activities of essential oil of oregano (*Origanum vulgare* subsp *glandulosum* (Desf.) Ietswaart) growing in North Africa // Industrial Crops and Products. – 2016. – V. 90. – P. 32–37. – URL: http://hdl.handle.net/10400.21/7093

25. *Parra C., Muñoz P., Bustos L. et al.* Characterization of *Origanum vulgare* L. from Atacama Desert Andean Region and Antioxidant, Antibacterial and Enzyme Inhibition Activities // Molecules. – 2021. – V. 26, N 7. – P. 2100. https://doi.org/10.3390/molecules26072100

26. *Kryvtsova M., Hrytsyna M., Salamon I.* Chemical composition and antimicrobial properties of essential oil from *Origanum vulgare* L. in different habitats // Biotechnol. Acta. – 2020. – V. 13, N 3. – P. 64–72.

27. *Morshedloo M. R., Salami S. A., Nazeri V. et al.* Essential oil profile of oregano (*Origanum vulgare* L.) populations grown under similar soil and climate conditions // Industrial Crops and Products. – 2018. – V. 119. – P. 183–190. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.049

28. *Хохлова К. О., Вишневська Л. І., Здорик О. А.* Порівняння хроматографічних профілей ефірних олій в екстрактах 13 видів родини *Lamiaceae* // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 86–94. https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.09

29. *Котюк Л. А., Рахметов Д. Б.* Біологічно активні речовини *Origanum vulgare* L. // Фізіологія рослин та генетика. – 2016. – Т. 48, № 1. – С. 20–25.

30. *Ходаківська В., Луцак І., Сеньків Н.* Порівняльний аналіз кількісного вмісту тимолу та карвакролу у лікарських рослинах родини *Lamiaceae* L. // Фітотерапія. Часопис. – 2022. – № 2. – С. 78–84.

31. *Liu X., Cai J., Chen H. et al*. Antibacterial activity and mechanism of linalool against *Pseudomonas aeruginosa* // Microbial Pathogenesis. – 2020. – V. 141. – P. 103980. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.103980

32. *Mączka W., Duda-Madej A., Grabarczyk M. et al.* Natural Compounds in the Battle against Microorganisms-Linalool // Molecules. – 2022. – V. 27, N 20. – P. 6928. https://doi.org/10.3390/molecules27206928

33. *Kashiwadani H., Higa Y., Sugimura M. et al.* Linalool odor-induced analgesia is triggered by TRPA1-independent pathway in mice // Behav. Brain Funct. – 2021. – V. 17. – P. 3. https://doi.org/10.1186/s12993-021-00176-y

References

1. *Lu M., Dai T., Murray C. K., Wu M. X.* Bactericidal Property of Oregano Oil Against Multidrug-Resistant Clinical Isolates // Frontiers in Microbiology. – 2021. – V. 12 – P. 713573. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.713573

2. *Trampuz A., Pidgaiska O., Filipenko V. et al.* Pidkhody do khirurhichnoho likuvannia ta antybakterialnoi terapii khvorykh na khronichnu infektsiiu pislia boiovykh poranen // Ortopedia, travmatolohia ta protezuvannia. – 2023. – № 3. – S. 62–68.

3. *Zheliba M. D., Verba A. V., Bogush H. L. ta in.* Mikrobiolohichni aspekty ranovoi infektsii u poterpilykh vnaslidok boiovykh dii ta yii kompleksne likuvannia z zastosuvanniam vakuum terapii // Suchasni medychni tekhnolohii. – 2019. – № 3. – S. 50–54.

4. *Shaprynskii V. O., Verba A. V., Shaprynskii Ye. V. ta in.* Osoblyvosti likuvannia hniino-zapalnukh uskladnen pry vohnepalnykh poranenniakh kintsivok // Kharkivska khirurhichna shkola. – 2021. – № 2. – S. 121–127.

5. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskii naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv». 2-e vyd. Dop. 4. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 2020. – 600 s.

6. *Roik O. M, Babenko N. O.* Porivniannia vymoh svitovykh farmakopei do yakosti plastyriv // Tekhnolohii ta inzhynirynh. – 2023. – № 3 (14). – S. 67–76.

7. *Sangnim T., Meeboon P., Phongsewalak P. et al.* Development and Evaluation of Liquid Plaster Loaded with Chromolaena odorata Leaf Extract Endowed with Several Beneficial Properties to Wound Healing // Gels. – 2022. – V. 8, N 2. – P. 72. https://doi.org/10.3390/gels8020072

8. *Daristotle J. L., Lau L. W., Erdi M. et a*l. Sprayable and biodegradable, intrinsically adhesive wound dressing with antimicrobial properties // Bioengineering & translational medicine. – 2020. – V. 5, N 1. – P. 10149. https://doi.org/10.1002/btm2.10149

9. *Sadeq Z. A., Ghazy E., Salim Z.* Etodolac topical spray films, development, characterization and in-vitro evaluation // Int. J. Pharmac. Res. – 2020. – V. 12, N 4. – P. 926–931. https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.146

10. *Dalmagro M., Pinc M. M., Donadel G. et al.* Bioprospecting a Film-Forming System Loaded with *Eugenia uniflora* L. and *Tropaeolum majus* L. Leaf Extracts for Topical Application in Treating Skin Lesions // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – V. 16, N 8. – P. 1068. https://doi.org/10.3390/ph16081068

11. *Sharma R., Rana V.* QbD steered fabrication of Pullulan-Terminalia catappa-Carbopol®971P film forming gel for improved rheological, textural and biopharmaceutical aspects // Int. J. Biol. Macromolecules. – 2021. – V. 193 (PtB). – P. 1301–1312. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.179

12. *Bakhrushina E. O., Shumkova M. M., Sergienko F. S. et al.* Spray Film-Forming systems as promising topical *in situ* Systems: A review // Saudi Pharm. J. – 2023. – V. 31, N 1. – P. 154–169. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.014

13. *Umar A. K., Butarbutar M., Sriwidodo S. et al.* Film-Forming Sprays for Topical Drug Delivery // Drug Design, Development and Therapy. – 2020. – V. 14. – P. 2909–2925. https://doi.org/10.2147/DDDT.S256666

14. *Romaniuk L. B., Kravets N. Ya., Klymniuk S. I. et al.* Antybiotykorezistentnist umovno-patohennykh mikroorhanizmiv: aktualnist, umovy vynyknennia, shliakhy podolannia // Infektsiini khvoroby. – 2019. – № 4. – S. 63–71.

15. *Adaszyńska-Skwirzyńska M., Zych S., Bucław M. et al.* Evaluation of the Antibacterial Activity of Gentamicin in Combination with Essential Oils Isolated from Different Cultivars and Morphological Parts of Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) against Selected Bacterial Strains // Molecules. – 2023. – V. 28, N 15. – P. 5781. https://doi.org/10.3390/molecules28155781

16. *Amarante J. F., da Costa M. M., da Silva Almeida J. R. G. et al.* Synergistic interaction of clove, cinnamon, and eucalyptus essential oils impregnated in cellulose acetate electrospun fibers as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* // Braz. J. Microbiol. – 2023. – V. 54, N 3. – P. 1635–1643

17. *Yuan Y., Sun J., Song Y.* Antibacterial activity of oregano essential oils against *Streptococcus* mutans *in vitro* and analysis of active components // BMC Complement Medicine and Therapies. – 2023. – V. 23, N 1. – P. 61. https://doi.org/10.1186/s12906-023-03890-4

18. *Chen Y., Zhao J., Liu C. et al.* In-vitro antibacterial activity and mechanism of Monarda didyma essential oils against Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* // BMC Microbiology. – 2023. – N 1. – P. 26. https://doi.org/10.1186/s12866-023-03015-4

19. *Pyroh T. P., Tymoshuk K. V., Kluchka I. V.* Alternatyvni antybiotykam antymikrobni preparaty // Naukovi pratsi Natsionalnoho universytetu kharchovykh tekhnolohii. – 2020. – T. 26, № 1. – S. 7–25.

20. *Mączka W., Twardawska M., Grabarczyk M., Wińska K.* Carvacrol-A Natural Phenolic Compound with Antimicrobial Properties // Antibiotics (Basel). – 2023. – V. 12, N 5. – P. 824. https://doi.org/10.3390/antibiotics12050824

21. *Roik O. M., Babenko N. O.* Tekhnolohichni aspekty rozrobky ridkykh plastyriv dlia likuvania ran ta opikiv / Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates», February 23–24, 2023, FOP Marenichenko V. V., Dnipro, Ukraine. – 2023. – S. 243–244.

22. *Adams R. P.* Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry, ed. 4.1. – Gruver, TX USA: Texensis Publishing, 2017. – 809 p.

23. *Lombrea A., Antal D., Ardelean F. et al*. Recent Insight Regarding the Phytochemistry and Bioactivity of *Origanum vulgare* L. Essential Oil // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V. 21, N 24. – P. 9653. https://doi.org/10.3390/ijms21249653

24. *Mechergui K., Jaouadi W., Coelho J. P. et al.* Effect of harvest year on production, chemical composition and antioxidant activities of essential oil of oregano (*Origanum vulgare* subsp *glandulosum* (Desf.) Ietswaart) growing in North Africa // Industrial Crops and Products. – 2016. – V. 90. – P. 32–37. – URL: http://hdl.handle.net/10400.21/7093

25. *Parra C., Muñoz P., Bustos L. et al.* Characterization of *Origanum vulgare* L. from Atacama Desert Andean Region and Antioxidant, Antibacterial and Enzyme Inhibition Activities // Molecules. – 2021. – V. 26, N 7. – P. 2100. https://doi.org/10.3390/molecules26072100

26. *Kryvtsova M., Hrytsyna M., Salamon I.* Chemical composition and antimicrobial properties of essential oil from *Origanum vulgare* L. in different habitats // Biotechnol. Acta. – 2020. – V. 13, N 3. – P. 64–72.

27. *Morshedloo M. R., Salami S. A., Nazeri V. et al.* Essential oil profile of oregano (*Origanum vulgare* L.) populations grown under similar soil and climate conditions // Industrial Crops and Products. – 2018. – V. 119. – P. 183–190. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.049

28. *Khokhlova K. O., Vyshnevska L. I., Zdoryk O. A.* Porivniannia khromatohrafichnych profilei efirnykh olii v ekstraktakh 13 vydiv rodyny *Lamiaceae* // Farmats. zhurn. – 2020. – № 3. – S. 86–94. https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.09

29. *Kotuk L. A., Rakhmetov D. B.* Biologichno aktyvni rechovyny *Origanum vulgare* L. // Fiziolihiia ta henetika. – 2016. – T. 48, № 1. – S. 20–25.

30. *Khodakivska V., Lutsak I., Senkiv N.* Porivnialnyi analiz kilkisnoho vmistu tymolu ta karvakrolu u likarskikh roslynakh rodyny *Lamiaceae* L. // Fitoterapia. Chasopys. – 2022. – № 2. – S. 78–84.

31. *Liu X., Cai J., Chen H. et al*. Antibacterial activity and mechanism of linalool against *Pseudomonas aeruginosa* // Microbial Pathogenesis. – 2020. – V. 141. – P. 103980. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.103980

32. *Mączka W., Duda-Madej A., Grabarczyk M. et al.* Natural Compounds in the Battle against Microorganisms-Linalool // Molecules. – 2022. – V. 27, N 20. – P. 6928. https://doi.org/10.3390/molecules27206928

33. *Kashiwadani H., Higa Y., Sugimura M. et al.* Linalool odor-induced analgesia is triggered by TRPA1-independent pathway in mice // Behav. Brain Funct. – 2021. – V. 17. – P. 3. https://doi.org/10.1186/s12993-021-00176-y

Надійшла до редакції 2 лютого 2024 р.
Прийнято до друку 5 березня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: nikitina.oo@knutd.edu.ua
(Нікітіна О. О.)