

МІКРОБІОЛОГІЯ

© Ю. Ю. Нікуліна, О. С. Воронкова, Т. В. Джепа*, Т. М. Полішко, А. І. Вінніков

УДК 616. 992. 212

Ю. Ю. Нікуліна, О. С. Воронкова, Т. В. Джепа*, Т. М. Полішко, А. І. Вінніков

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ

КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ *CANDIDA SPP.*

Дніпропетровський національний університет ім. Олеса Гончара (м. Дніпропетровськ)

*Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова (м. Дніпропетровськ)

Дане дослідження є фрагментом планової НДР ВДНЗ України «Дніпропетровський національний університет» «Теоретичні та практичні основи життєдіяльності мікробіоценозів форм взаємовідносин з тваринами та рослинами», номер держ. реєстрації 0112U000192.

Вступ. За останні десятиліття техногенні впливи на сучасні екосистеми, впровадження в медичну практику досягнень фармакології призвели до значних змін як біоценозу самої людини, так і етіологічної структури інфекційної патології. На зміну традиційним збудникам прийшли умовно патогенні мікроорганізми, які раніше порівняно рідко виявляли свої хвороботворні властивості [2]. Такі мікроорганізми відрізняють більш виражені адаптивні здібності, а поряд з високою природною резистентністю до антимікробних препаратів – відносно швидкий розвиток придбанної, в тому числі дозозалежної стійкості [13]. У цьому одна з глобальних причин зростання грибкових захворювань, якими сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, страждає кожен п'ятий житель планети. Серед збудників мікозів гриби роду *Candida* займають одну з провідних позицій [5]. Ці мікроміцети можуть бути причиною широкого спектру захворювань – від безпечних уражень слизової оболонки до загрозливих для життя інвазивних процесів у будь-яких органах. Серед всіх мікотичних уражень організму друге місце припадає на кандидомікоз шкіри і слизових оболонок, до 20 % випадків якого складає урогенітальна локалізація процесу [11,16].

До числа найважливіших медико-соціальних проблем відноситься інфекційна патологія репродуктивної системи жінки, в структурі якої грибкові ураження грають дуже істотну роль. Однак, статистично достовірної інформації про поширеність вагінального кандидозу практично немає, так як в більшості випадків захворювання не виділяється з інших дисбіотичних процесів, які часто реєструються у вагінальному біотопі жінок. За даними деяких авторів поширеність грибів *Candida albicans* серед жінок репродуктивного віку складає 83,7-86 %, не-*albicans*

види – 14-16,3% без вираженої тенденції до зростання або зниження [8].

Вагініти, обумовлені поєднаною дією не менше двох факторів, наприклад бактеріального вагінозу і кандидозного вульвовагініту, зустрічаються досить часто, складаючи від 10 до 30% всіх випадків інфекційних захворювань піхви. Результат взаємного впливу збудників важко передбачуваний, але в більшості випадків клінічна картина спотворюється, що ускладнює діагностику і вибір адекватної терапії [15]. Більш того, до теперішнього часу не розроблені чіткі рекомендації, що дозволяють оцінити роль ізольованих з вагінального вмісту грибів роду *Candida*, колонізація слизових оболонок якими у практично здорових людей коливається від 15 до 40% і може зростати до 80% на тлі якої-небудь патології в умовах тривалої госпіталізації. Вважається, що *Candida*-інфекція може виступати в ролі маркера загального дисбактеріозу [9]. Будучи присутніми в біоценозі, вони взаємодіють з іншими видами умовно-патогенних мікроорганізмів і представниками нормофлори, змінюючи чинники персистенції і вірулентності останніх [2, 14]. У мікробних асоціаціях між різними видами збудників виникають неоднозначні взаємини, що може істотно вплинути на характер інфекційного процесу [17].

Останнє десятиліття характеризується поступовим переглядом наших уявлень про мікроорганізми як одноклітинні утворення. Все більше накопичується даних на користь того, що вони являють собою цілісні «надорганізми», що ведуть соціальний спосіб життя. Зі складною багаторівневою соціальною організацією, спрямованою на виживання мікроорганізмів в постійно мінливому агресивному середовищі. Ключовим фактором, що забезпечує збереження виду, є біоплівка [2].

У зовнішньому середовищі близько 99,9% всіх організмів здатні утворювати біоплівки. В організмі людини 70-80% бактеріальних інфекцій, особливо це стосується хронічних, персистуючих, також супроводжується утворенням біоплівок [3]. Біоплівки являють собою унікальні утворення, що складаються

з живих клітин (близько 15%), занурених у вигляді мікроколоній в екзополімер – полісахаридний матрикс (на частку якого припадає близько 85% обсягу) [1, 4]. Матрикс, що продукується клітинами в біоплівках, забезпечує фізичний захист клітин від факторів імунної системи (антитіла, макрофаги), від бактеріофагів, утрудняє і уповільнює проникнення антибіотиків, що сприяє високій резистентності до них. Біоплівки утворюють як бактерії, так і гриби. Серед грибів особливе місце займають інфекції, що викликаються *Candida spp.* і, перш за все, *Candida albicans*, на частку якого припадає понад 10% випадків септицемій. *Candida albicans*, як причина смертності, займає 2 місце серед збудників так званих катетерасоційованих інфекцій [6, 12], що обумовлено їх надзвичайно високою резистентністю до антимікотиків. Так, для придушення метаболічної активності біоплівок *C. albicans* необхідна в 30-2000 разів вища концентрація амфотерицину В, флуконазолу, флуцитозину, інтраконазолу, кетоконазолу, ніж для дріжджових планктонних клітин [4, 10, 18].

Гриби роду *Candida* реалізують свій хвороботворний потенціал через набір факторів патогенності, до числа яких відносяться адгезини, гіфи, позаклітинні ензими-гідролази – фосфоліпаза Б, ліпази, аспартат протеази [3, 19]. Найважливішим фактором патогенності, що забезпечує деструкцію тканин людини, є аспартат протеази [17], який, концентруючись на термінальних закінченнях гіф, забезпечує безпосередню інвазію кандид в тканини людини. Отже, можливість нейтралізації аспартат протеаз може стати ефективним інструментом антивірусної терапії при кандидозах.

У контексті вагінальних інфекцій практично відсутні систематизовані дані про плівкоутворюючу здатність грибів роду *Candida* і формування ними, в тому числі, змішаних з умовно патогенними бактеріями біоплівок [17].

У зв'язку з вищевикладеним, в даний час важливим завданням є розробка нових підходів до лікування інфекцій, що супроводжуються утворенням біоплівок. Відсутність стандартів до набору досліджуваних параметрів і умов їх визначення для грибів роду *Candida* робить необхідним накопичення та узагальнення максимально більшої кількості спостережень в цій області для вироблення чітких критеріїв, що дозволять однозначно охарактеризувати патогенність штаму, розмежовуючи кандидоз та кандидоносійство.

Метою даного дослідження було ідентифікувати клінічні штами *Candida spp.*, визначити їх здатність до плівкоутворення, провести вивчення їх чутливості до антимікотиків, що найбільш часто застосовуються у клінічній практиці.

Об'єкт і методи дослідження. Виділення чистої культури та ідентифікацію грибів роду *Candida* здійснювали з матеріалу урогенітального тракту від 22 жінок з діагнозом кандидоз. Ідентифікацію проводили згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України «Мікробіологічна діагностика кандидозної

інфекції» від 16.01.2006 р. [7], на підставі вивчення ферментації вуглеводів.

Діагностику кандидозу розпочинали з мікроскопічного дослідження. Для виявлення елементів гриба (дріжджових клітин, псевдоміцелію) патологічний матеріал досліджували у нативних та пофарбованих препаратах. Рідкий патологічний матеріал досліджували у нефарбованому стані в просвітлюючій рідині, розчині Люголю та фізіологічному розчині. На предметне скло наносили патологічний матеріал, потім 1-2 краплі просвітлюючої рідини, накривали покривним склом та мікроскопували на малому збільшенні (окуляр на 10, об'єктив на 8). В препараті ми спостерігали скупчення дріжджових клітин, псевдоміцелій, клітини, що брунькуються. Для виготовлення забарвлених препаратів на предметне скло петлею наносили краплю досліджуваного матеріалу, рівномірно розтирали по предметному склу. Мазання висувували на повітрі, фіксували та забарвлювали за Грамом.

Був проведений посів клінічного матеріалу на агар Сабуро, з додаванням середовища Гіса з глюкозою і середовища Гіса з мальтозою, і на агар Сабуро, що містить середовище Гіса з сахарозою. Проводили інкубацію впродовж 24-48 год при 37°C і виділення дріжджоподібних грибів *Candida albicans* за характерною для них зміною кольору колоній. Чутливість штамів до клотримазолу, флуконазолу, ітраконазолу, кетоконазолу та ністатину визначали із застосуванням методу дифузії в агар за допомогою стандартних паперових дисків.

Для виявлення здатності клінічних ізолятів утворювати біоплівки був використаний метод із застосуванням пластикових імунологічних планшетів. Суть методу: суспензія грибів роду *Candida* вносилися в лунки планшета, після інкубації протягом 24-48 год при 37°C планктонна фаза популяції грибів роду *Candida* видалялася разом з живильним середовищем. Для візуалізації ультраструктури біоплівки, яка була утворена грибами роду *Candida* була використана електронна мікроскопія та метод, заснований на сорбції молекул барвника на структурах біоплівки, з подальшою їх десорбцією в органічні розчинники.

Результати досліджень та їх обговорення. На підставі проведення таких ідентифікаційних тестів як ферментація глюкози, мальтози та сахарози всі 22 досліджувані клінічні штами було ідентифіковано як *Candida spp.* При цьому гриби *Candida albicans* росли поодинокими колоніями синього кольору на середовищі Гіса, що містило глюкозу і мальтозу, і блідо-блакитного кольору на середовищі Гіса з сахарозою.

Ізольовані колонії *Candida albicans* на агарі Сабуро були круглими, білувато-кремовими, блискучими, гладенькими, з рівними краями. Вони глибоко вросли у середовище. Для виявлення псевдоміцелію колонії відсівали у глюкозний МПБ. Псевдоміцелій було виявлено на 3 день при мікроскопічному дослідженні. На термінальних нитках псевдоміцелію *Candida albicans* утворювали хламідоспори. При

Критерії інтерпретації результатів визначення чутливості до ністатину, клотримазолу, ітраконазолу, кетоконазолу і флуконазолу: пограничні значення діаметрів зон затримки росту

Найменування дисків з препаратами	Вміст препарату в дисці, мкг	Діаметр зон для культур		
		Стійких	Проміжних	Чутливих
Ністатин	80	<18	-	≥18
Ітраконазол	10	≤13	14-18	≥19
Флуконазол	40	≤19	20-28	≥29
Кетоконазол	20	≤19	20-25	≥26
Клотримазол	10	<12	-	≥12

культивуванні в яєчному білкові при 37°C через 4 години бластоспори утворювали характерні «ростові трубки».

Для визначення чутливості дріжджів до антимікотичних препаратів готували суміш 24-48 годинної культури *Candida spp.* в ізотонічному розчині за стандартом мутності 5 ОД. 1-2 мл даної суміші наливали на поверхню агаризованого середовища Са-буру у чашці Петрі та рівномірно розподіляли суміш по поверхні поживного середовища. Піпеткою видаляли надлишок, підсушували відкриті чашки при кімнатній температурі 15-30 хвилин. Диски розташовували на однаковій відстані один від одного на поверхні агару. Чашки інкубували при 37°C 2 доби. Облік результатів проводили вимірюючи лінійкою діаметр зони затримки росту мікроорганізмів і порівнювали результати, отримані при цьому, з відомими стандартами (табл.).

При визначенні чутливості до антимікотиків було встановлено, що всі штами характеризувалися стійкістю до клотримазолу, флуконазолу, ітраконазолу, кетоконазолу, що, вірогідно, свідчило про зміни у шляхах синтезу ергостеролу у досліджуваних штамів. В той же час всі досліджені штами характеризувалися високим рівнем чутливості до ністатину, про що свідчила зона затримки росту 20±0,41 мм. Серед 22 клінічних ізолятів *Candida spp.* у 14 було виявлено здатність до біоплівкоутворення.

У нашому дослідженні відмічений високий рівень прояву такої властивості як плівкоутворення

у *Candida albicans*, ізольованих з вагінального відокремлюваного жінок з проявами кандидозної інфекції. Тоді як при кандидоносійстві, виявленому у жінок репродуктивного віку серед більшості культур здатності до формування біоплівок не виявлено (відповідно 63,6±3,3% і 36,4±4,1%).

Висновки.

1. Частка біоплівкоутворюючих штамів *Candida spp.* серед усіх досліджених штамів становить 63,6%.

2. Всі біоплівкоутворюючі штами *Candida spp.* було виділено від жінок з кандидозною інфекцією. Серед кандидоносіїв виділені штами *Candida spp.* не мали здатності до біоплівкоутворення.

3. Всі вивчені 22 клінічні штами *Candida spp.* виявили резистентність до кетоконазолу, клотримазолу, флуконазолу та ітраконазолу.

4. Чутливість клінічних штамів *Candida spp.* виявлено лише до полієнового антибіотика ністатину, що може свідчити про перспективність подальшого використання цього препарату в медичній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть свідчити про перспективність подальшого використання ністатину в клінічній практиці лікування кандидозів. Визначений високий рівень стійкості досліджених плівкоутворюючих ізолятів до антимікотиків підтверджує актуальність дослідження нових підходів до лікування інфекцій, ускладнених утворенням біоплівки.

Література

- Афиногенова А. Г. Микробные биопленки ран / А. Г. Афиногенова, Е. Н. Даровская // Травматология и ортопедия России, 2011. – №3. – С. 119-125.
- Бухарин О. В. Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно патогенными бактериями / О. В. Бухарин, П. П. Курлаев, Н. Б. Перунова, Ю. И. Скоробогатых // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – №6. – С. 3-7.
- Елинов Н. П. Структурированные и неструктурированные формы существования микромицетов в искусственных и естественных условиях / Н. П. Елинов // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 3-9.
- Караев З. О. Влияние лекарственных препаратов на образование биопленок *Candida albicans* / З. О. Караев, Л. Р. Мамедова // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, №3. – С. 10-13.
- Кубась В. Г. Кандидоз / В. Г. Кубась, Н. А. Чайка. – СПб. : Сотис, 2010. – 40 с.
- Мавров И. И. Биопленки и Quorum sensing у грибов рода *Candida* / И. И. Мавров, В. Н. Васильченко, А. П. Белозоров // Дерматология та венерология. – 2008. – №2. – С. 19-24.
- Методичні рекомендації Міністерство охорони здоров'я України від 16. 01. 2006 р. «Мікробіологічна діагностика кандидозної інфекції». – 32 с.

8. Павленко Е. Ю. Место кандидозов в инфекционной патологии на современном этапе / Е. Ю. Павленко, М. С. Зиядинова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 63-66.
9. Сергеев А. Ю. Кандидоз: Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада-Х, 2007. – 472 с.
10. Честнова, Т. В. Медицинская микология / Т. В. Честнова, Н. В. Серёгина. – Тула : «Тулский полиграфист», 2010. – 120 с.
11. Bink A. Superoxide Dismutases Are Involved in *Candida albicans* Biofilm Persistence against Miconazole / A. Bink, P. Bruno, K. Thevissen, A. Bink // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2011. – Vol. 55, № 9. – P. 4033-4037.
12. Douglas I. J. *Candida* biofilms and their role in infection / I. J. Douglas // Trends Microbiol. – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 30–36.
13. Edwards I. E. International Conference for the development of a Consensus on the Management and prevention of severe Candidal infections / I. E. Edwards, G. P. Bodey, R. A. Bouden // Clin. Inf. Dis. – 2010. – Vol. 25. – P. 43–59.
14. Evans E. Diagnostic laboratory techniques in vaginal candidosis / E. Evans // Journal of clinical microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 12. – P. 3821-3825.
15. Farasat A. Identification of *Candida albicans* isolated from Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (RVVC) patients by PCR-RFLP method and its drug sensitivity to *Zataria multiflora* extract / A. Farasat, M. Sadraei, M. Mohkam, S. Akbari Rad // European Journal of Experimental Biology. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 58-61.
16. Gutierrez J. *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen / J. Gutierrez, P. Morales, G. Quindys // J. Basic Microbiol. – 2011. – Vol. 42, № 3. – P. 207–227.
17. Michael D. Patients with Long-Term Oral Carriage Harbor High Persister Mutants of *Candida albicans* / D. Michael, Q. Qinggu, K. Lewis // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 39–44.
18. Moen M. D. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections / M. D. Moen, K. A. Lyseng-Williamson, K. A. Scott // Drugs. – 2009. – Vol 69. – P. 361–392.
19. Rex J. N. Practice guidelines for the treatment of candidiasis / J. N. Rex, T. J. Walsh, J. D. Sobel // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 30. – P. 662–678.

УДК 616. 992. 212

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ *CANDIDA SPP.*

Нікуліна Ю. Ю., Воронкова О. С., Джепа Т. В., Полішко Т. М.,
Вінніков А. І.

Резюме. Робота присвячена вивченню здатності до біоплівкоутворення клінічних ізолятів *Candida spp.* Виділення чистої культури й ідентифікацію грибів роду *Candida* здійснювали з матеріалу урогенітального тракту від 22 жінок з діагнозом кандидоз. Була вивчена антибіотикорезистентність до антимікотиків, які найчастіше використовуються в клінічній практиці і дають успішні результати лікування кандидозів.

Встановлено, що частка біоплівкоутворюючих штамів *Candida spp.* серед усіх досліджених штамів становить 63,6%. Всі біоплівкоутворюючі штами *Candida spp.* було виділено від жінок з кандидозною інфекцією. Серед кандидоносців виділені штами *Candida spp.* не мали здатності до біоплівкоутворення. Всі 22 клінічні штами *Candida spp.* виявили резистентність до кетоконазолу, клотримазолу, флуконазолу та ітраконазолу. Чутливість клінічних штамів *Candida spp.* Було виявлено лише до полієнового антибіотику ністатину, що може свідчити про перспективність подальшого використання цього препарату в медичній практиці.

Ключові слова: біоплівкоутворення, *Candida spp.*, антибіотикорезистентність.

УДК 616. 992. 212

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *CANDIDA SPP.*

Нікуліна Ю. Ю., Воронкова О. С., Джепа Т. В., Полішко Т. М.,
Вінніков А. І.

Резюме. Работа посвящена изучению способности к биопленкообразованию клинических изолятов *Candida spp.* Выделение чистой культуры и идентификацию грибов рода *Candida* осуществляли из материала урогенитального тракта от 22 женщин с диагнозом кандидоз. Была изучена антибиотикорезистентность к антимикотикам, которые часто используются в клинической практике и дают успешные результаты лечения кандидозов.

Установлено, что доля биопленкообразующих штаммов *Candida spp.* из всех исследованных штаммов составляет 63,6%. Все биопленкообразующие штаммы *Candida spp.* были выделены от женщин с кандидозной инфекцией. Выделенные штаммы *Candida spp.* среди кандидоносителей не имели способности к биопленкообразованию. Все 22 клинические штаммы *Candida spp.* проявили резистентность к кетоконазолу, клотримазолу, флуконазолу и итраконазолу. Чувствительность клинических штаммов *Candida spp.* была обнаружена только к полиеновому антибиотику нистатину, что может свидетельствовать о перспективности дальнейшего использования этого препарата в медицинской практике.

Ключевые слова: биопленкообразование, *Candida spp.*, антибиотикорезистентность.

UDC 616. 992. 212

Antimicrobial Resistance and Biofilm Formation of Clinical Isolates *Candida Spp.*

Nikulina Y. Y., Voronkova O. S., Dzhepa T. V., Polishko T. M., Vinnikov A. I.

Summary. This is a study of the ability biofilm formation of clinical isolates *Candida spp.* Isolation and identification cultures fungi of the genus *Candida* was carried out the material of the urogenital tract 22 women diagnosed with candidiasis. We studied the antibiotic resistance to antimycotics, which are often used in clinical practice and provide successful treatment of candidosis. Bold pure culture and identification of *Candida* was performed with the material of the urogenital tract of 22 women with the diagnosis candidiasis. The identification was carried out by studying the fermentation of carbohydrates. Diagnosis of candidiasis started with microscopic examination.

Seeding was conducted clinical material on Saburo agar supplemented with medium of His with glucose and maltose from the medium of His, and Saburo agar containing medium of His with sucrose. Sensitivity of strains to clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole and nystatin were determined using the agar diffusion method using standard paper disks. To detect the ability of clinical isolates to form biofilms used the method using immunological plastic plates.

All 22 clinical strains studied were identified as *Candida spp.* This fungi *Candida albicans* isolated colonies grown on medium blue of His, containing glucose and maltose, and pale blue of His on the medium with sucrose. Suspension of *Candida* paid in at well plates after incubation for 24-48 h at 37 ° C phase planktonic populations of *Candida* have deleted along with the nutrient. To visualize the ultrastructure of biofilm that was formed by fungi of the genus *Candida* was used electron microscopy and a method based on the adsorption of dye molecules on biofilm structures, with subsequent desorption of organic solvents. Isolated colonies of *Candida albicans* on Saburo agar were circular, whitish-cream, shiny, smooth, with smooth edges. They grow deeply into the medium. To identify pseudomycelia colonies were plated on glucose MPB. Pseudo found 3 days for microscopic examination. At the terminal filaments pseudomycelia *Candida albicans* formed the chlamydospores. When cultured in egg protein at 37 ° C for 4 hours blastospory formed a characteristic "growth tube". To determine the sensitivity of yeast to antifungal drugs prepared mixture of 24-48 hour culture of *Candida spp.* in isotonic standard turbidity 5 units. 1-2 ml of the mixture was poured on the surface of Saburo agar medium in a petri dish and mix uniformly distributed over the surface of the nutrient medium. Pipette removed excess, open cup dried at room temperature for 15-30 minutes. Wheels positioned at the same distance from each other on the surface of agar. Cups were incubated at 37 ° C for 2 days. Accounting for the results was performed by measuring the diameter of zone line of stunted growth of microorganisms and compared the results obtained at the same time with known standards. In determining the susceptibility to antimycotics was found that all the strains were characterized by resistance to clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, which is likely indicative of changes in the ways the synthesis of ergosterol in the studied strains. At the same time, all the tested strains were characterized by high sensitivity to nystatin, which showed growth retardation zone $20 \pm 0,41$ mm. Among 22 clinical isolates of *Candida spp.* in 14 it was found ability to biofilm formation. In our study, the high level of display properties such as film formation in *Candida albicans*, isolated from women with vaginal discharge symptoms of *Candida* infection. While at kandydonociystvi found in women of reproductive age among most cultures the ability to form biofilms were found (respectively $63,6 \pm 3,3$ % and $36,4 \pm 4,1$ %).

These results may indicate a promising future use of nystatin in clinical practice, treatment of candidiasis. Defined high level of stability of the investigated film-forming isolates to antimycotics confirms the relevance of research into new approaches to treat infections complicated by the formation of biofilms.

Key words: biofilm formation, *Candida spp.*, antimicrobial resistance.

Рецензент – проф. Лобань Г. А.

Стаття надійшла 17. 08. 2013 р.