



А.В. Руденко¹, С.А. Заліток¹, Б.А. Костюк²

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Предиктори розвитку резистентності клінічних ізолятів грибів роду *Candida* (*C. Albicans*)

Мета роботи — дослідити вплив антимікотиків, гормонів і цитостатиків на біологічні властивості та розвиток резистентності грибів роду *Candida* (*C. albicans*).

Матеріали і методи. Для експериментального дослідження використано еталонний штам *C. albicans* та виділений від хворого *C. albicans* (№ 905). Добові зависі грибів (10^5 КУО) додавали у рідке середовище Сабуро, яке містило певні розведення: антимікотика ітраконазолу в концентраціях 0,01 мг/мл, 0,1 мг/мл та 0,3 мг/мл; гормону преднізолону в концентрації 0,3 % та 1,2 %; цитостатика доксорубіцину — 0,1 % та 0,01 %. Через 24—48 годин культивування грибів з названими препаратами вивчали їх макро- та мікроморфологічні властивості, здатність до утворення паросткових трубок, чутливість до антимікотиків, активність ферменту β -N-ацетилгалактозамінази, який продукує *C. albicans*.

Результати та обговорення. Обстежено 200 хворих із запальними процесами нирок та сечового міхура. Наявність кандидозу підтверджено у 15 % пацієнтів. При експериментальному дослідженні впливу ітраконазолу, преднізолону та доксорубіцину на *C. albicans* (еталонного та ізолюваного від хворого) встановлено, що названі препарати суттєво впливали на біологічні особливості кандид і в першу чергу на їх мікроморфологію та розвиток резистентності.

Висновки. Отримані результати показали, що *C. albicans* (еталонний та клінічний ізолят) не тільки набули фенотипової зміни під впливом преднізолону та доксорубіцину, а й призвели до розвитку резистентності до антимікотиків. Уперше доведено, що під впливом ітраконазолу *C. albicans* гублять здатність продукувати паросткові трубки та одночасно розвивається резистентність і до інших антимікотиків.

Ключові слова: *Candida albicans*, антимікотики, гормони, цитостатики, біологічні властивості збудників, антимікотикорезистентність.

Посилання: Руденко А.В., Заліток С.А., Костюк Б.А. Предиктори розвитку резистентності клінічних ізолятів грибів роду *Candida* (*C. Albicans*) // Міжнародний журнал антибіотики та пробіотики. – 2017. – № 1 (1). – С. 83–92.

ВСТУП

За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель планети інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні вияви. Якщо у 1995 р. на мікози різної локалізації страждало 20 % населення, то на початку ХХІ ст. цей показник збільшився вдвічі. Це дає підставу розглядати поширення мікотичних інфекцій як масове [4]. Така ситуація значною мірою спричинена

загальним погіршенням показників імунітету, використанням інвазивних діагностичних та лікувальних процедур, трансплантації органів, неконтрольованим застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, тривалим використанням цитостатичної та гормональної терапії. Так, в Україні за останнє десятиліття частота мікозів у онкологічних хворих зросла з 5 до 25 % [2]. До причин збільшення частоти мікозів нале-

Таблиця 1

Види грибів роду *Candida*, які спричиняють захворювання у людей

Основні збудники	Рідкісні збудники	Поодинокі випадки			
<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. catenulata</i>	<i>C. ciferrii</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. haemulonii</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. inconspicua</i>	<i>C. lambica</i>	<i>C. lipolitica</i>	<i>C. norvegensis</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. pelliculosa</i>	<i>C. rugosa</i>	<i>C. utilis</i>	<i>C. viswanathii</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. zeylanoides</i>			

жать недоліки антимікотиків, такі як недостатня клінічна ефективність за рахунок швидкого розвитку резистентності у клінічних ізолятів, токсичність, побічні ефекти [1, 3].

Найчастішими збудниками мікотичних інфекцій є гриби роду *Candida*. До цього роду належать 196 видів [6]. Їх зазвичай розглядають як нормальну флору шлунково-кишкового і генітального тракту в людини, але у певних кількісних показниках (до 10² КУО). Однак у разі дисбалансу в мікроекологічному просторі гриби роду *Candida* швидко проникають крізь стінки кишечника у кров'яне русло (транслокація) і можуть спричинити серйозні ускладнення. Основними чинниками вірулентності, які визначають патогенність гриба, є диморфізм і здатність до адгезії, що призводить до розвитку кандидозу [10, 13]. Дослідження останніх років дали змогу встановити головну роль *C. albicans* у розвитку кандидозної інфекції: від досить легких захворювань шкіри і слизових оболонок до інвазивних процесів, які можуть вражати практично будь-який орган, нерідко створюючи при цьому загрозу для життя хворих. Ці штами відрізняються за низкою біохімічних і біологічних властивостей від грибів цього ж виду, виділених у практично здорових осіб [14, 15].

Інвазивні мікози, зокрема кандидемія і гострий дисемінований кандидоз — важлива проблема сучасної медицини. Європейська конфедерація з медичної мікології створила робочі групи з епідеміологічного моніторингу низки мікотичних захворювань, зокрема кандидемії. Отже, кандидемію визнано самостійною нозологічною формою мікотичної інфекції. Проблема кандидемії привернула увагу фахівців у європейських країнах [11, 12].

Гриби роду *Candida*, як збудники захворювання, двічі змусили приділити їм підвищену увагу в минулому столітті. Вперше — після Другої світової війни, коли на «арену боротьби» із хвороботворними бактеріями вийшли пеніциліни та інші антибіотики широкого спектра дії. Успіхи хіміотерапії, досягнуті за допомогою

антибіотиків, призвели до підвищення ролі грибів у патології людини. Антибіотики не лише пригнічують нормальну мікрофлору, а й можуть стимулювати активність дріжджоподібних грибів, спричинити порушення обміну в організмі та інші зміни, які призводять до зниження опірності організму. Те саме стосується впливу гормонів, імунодепресантів, цитостатиків та інших препаратів, які широко використовують за життєвими показаннями [7, 8]. Так, для лікування аутоімунних захворювань найбільш дієвими є глюкокортикоїди та цитостатики, які дають змогу досягти оптимального ефекту лише в разі суворого дотримання їх застосування.

Також гриби роду *Candida* привернули увагу на початку 1980-х років, коли було відкрито вірус імунодефіциту людини — збудник синдрому набутого імунодефіциту. Приблизно в той самий час почали активно проводити трансплантацію органів і тканин, відповідно, виникла необхідність у використанні імуносупресивних засобів за життєвими показаннями [9].

Збільшення кількості інвазивних методів обстеження і лікування призвело до того, що за минуле десятиліття гриби роду *Candida* стали одними з основних опортуністичних мікроорганізмів, які спричиняють внутрішньолікарняні інфекції. Гриби роду *Candida* посідають четверте місце за частотою серед мікроорганізмів, які виділяють з крові, і перше місце як причина смертності хворих від внутрішньолікарняних септичних станів [5].

Кандиди існують в організмі людини у планктонному стані у вигляді біоплівки на слизових оболонках, внутрішньосудинних і уретральних катетерах. Кандиди у біоплівках, розташованих у внутрішньоклітинному полісахаридному матриці, захищені від проникнення антимікотиків і виявляють більшу резистентність до них і чинників імунітету. Популяція грибів, яка відокремлюється від біоплівки, може спричинити гостру мікогенну інфекцію. Асоційовані з біоплівками інфекції виявляють більшу вірулентність та резистентність, тяжко піддаються антифунгальній терапії. Щоб запобігти розвитку резистентності

і зберегти активність антимікотиків, обов'язково слід визначати чутливість збудників.

За сучасними даними, захворювання людини на кандидоз спричиняють близько 20 видів грибів роду *Candida* (табл. 1).

Кандида-інфекція насамперед уражує організм людини, ослаблений дією різних несприятливих чинників: екологічних чинників, широким використанням хімічних засобів у побуті та на виробництві, а також медикаментозних засобів, особливо антибіотиків та імунодепресантів.

Широкий діапазон виявів кандиди-інфекцій потребує пильної уваги і всебічного вивчення адаптаційних здібностей збудників, створення відповідного набору лабораторно-діагностичних методів для підтвердження діагнозу і визначення підходів та схем лікування хворих на кандидоз.

Серед клінічних виявів кандидозу виділяють дві основні групи: 1) кандидози шкіри, її придатків та слизових оболонок; 2) кандидози внутрішніх органів (дихальної, травної, серцево-судинної, нервової систем тощо).

Крім того, виділяють хронічні генералізовані кандидози, а також інші рідкісніші локалізації цього мікозу (орган зору, лімфатичні вузли тощо). Найтяжча форма захворювання — кандидозний сепсис. Трапляються також форми хвороби, асоційовані з іншими видами мікроскопічних грибів або змішаними інфекціями.

У низці випадків кандидоз є самостійним захворюванням, але частіше він ускладнює основне захворювання, наприклад, туберкульоз, дизентерію, системний червоний вовчак, пухирчатку, рак тощо. Деякі клінічні форми кандидозу мають характерні симптоми, наприклад, кандидозний стоматит супроводжується своєрідними пливчастими нальотами. Більшість клінічних форм кандидозу (особливо внутрішніх органів) перебігають без специфічних особливостей.

Часто супутні кандидозу алергійні вияви зумовлюють нові клінічні ознаки захворювання, наприклад, виникнення екзематозних реакцій, алергійних васкулітів, астматоїдного симптомокомплексу тощо. Оцінка ролі алергійного компонента в розвитку кандидозу необхідна для точної діагностики його клінічних форм і призначення раціональної терапії. У цих випадках, окрім лікування кандидозної інфекції, необхідно проводити специфічну і неспецифічну десенсибілізацію.

Діагностика кандидозів досить складна, оскільки часто неможливо розрізнити колонізацію та інфекцію, посіви стають позитивними лише на пізній стадії захворювання. Немає

тестів для швидкої діагностики цих інфекцій. Насторожує той факт, що виділені збудники *Candida* часто є резистентними до антимікотиків ще до їх застосування хворим.

Мета роботи — дослідити вплив антимікотиків, гормонів і цитостатиків на біологічні властивості та розвиток резистентності грибів роду *Candida* (*C. albicans*).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктами досліджень були культури грибів роду *Candida*, виділені від хворих, які страждали на запальні захворювання нирок та сечовивідних шляхів, а також еталонний штам *C. albicans*. Основним біологічним матеріалом для дослідження були сеча, мазки з піхви, зішкріби з цервікального каналу та уретри.

Для виділення грибів роду *Candida* у чистій культурі біологічний матеріал засівали на щільне середовище Сабуро, картопляний агар та в бульйон Сабуро з метою кількісного визначення та виявлення їх росту в чистій культурі з подальшою ідентифікацією. Посів проводили за Gould. Культивування посівів здійснювали за температури 35—37 °С. Через 24—48 год підраховували кількість колоній. Ріст значної кількості колоній грибів на щільних поживних середовищах (103/мл та більше) свідчив про те, що ці гриби можуть бути етіологічним чинником.

Для виявлення морфологічних елементів грибів (дріжджових клітин, псевдоміцелію, міцелію) отриманий матеріал досліджували в нативних та пофарбованих препаратах. Для приготування нативних препаратів на предметне скло наносили краплю матеріалу, накривали покривним скельцем та мікроскопіювали при малому (100) та великому (900) збільшенні.

Тест на утворення гермінативних (проросткових, або зародкових) трубок — це додатковий прискорений метод ідентифікації виду *C. albicans*. Добову колонію гриба вносили в пробірку з 1 мл стерильної сироватки крові великої рогатої худоби та 1 мл рідкого 0,1 % середовища Сабуро і витримували впродовж 4—24 год за температури (35 ± 1) °С. Після інкубації краплю осаду наносили на предметне скло і досліджували за допомогою мікроскопа при збільшенні 900. Характерним для справжніх гермінативних трубок, які утворюють *C. albicans*, є відсутність звуження в основі трубки.

Вивчали особливості росту дріжджоподібних грибів на хромогенному середовищі. Останнє містить спеціальний субстрат (гексомінідазу), який піддається гідролізу специфічними ферментами грибів — глікозил-гідролазами,

Таблиця 2

Частота виділення грибів роду *Candida* у хворих із запальними процесами різної локалізації

Діагноз	Обстежено хворих	Досліджено зразків	Наявність грибів роду <i>Candida</i>
Цистит	70	111	12 (10 %)
Лейкоплакія сечового міхура	47	74	6 (8 %)
Гострий пієлонефрит	83	135	30 (22 %)
Усього	200	320	48 (15 %)

а саме β -N-ацетилгалактозаміназою. Нами використано середовище Cand-1 (Польща) для ідентифікації *C. albicans*, як в нативному матеріалі, так і в чистих культурах. *C. albicans* мають блакитний колір, *C. non-albicans* — білий, рожевий та фіолетовий. Таким чином, хромогенне середовище — це засіб швидкої лабораторної діагностики кандидозу, оскільки дає змогу підтвердити чи спростувати належність виділених грибів до виду *C. albicans* через 24—48 год.

Для експериментального дослідження використали еталонний штам *C. albicans* та виділений від хворого *C. albicans* (№ 905).

Вивчено морфологічні зміни грибів роду *Candida* під впливом антимікотиків, цитостатиків та гормонів. Як основу використано варіант методики, описаний С.Н. Навашиним та І.П. Фоминою [12]. Отримані зависі грибів додавали в рідке середовище Сабуро, яке містило певне розведення будь-якого препарату. Нами вивчена дія антимікотика ітраконазолу («Орунгал», Johnson & Johnson, Словенія) в концентрації 0,01, 0,1 та 0,3 мг/мл, гормону преднізолону («Біофарма», Київ) у концентрації 0,3 та 1,2 % і цитостатика доксорубіцину (Фармахеми Б.В.,

Нідерланди) у концентрації 0,1 та 0,01 %. Через 24—48 год культивування із зазначеними препаратами вивчали їх макро- та мікроморфологію, здатність до утворення гермінативних трубок, чутливість до антимікотиків. Усього проведено 10 пасажів кандид щодо заданих умов культивування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Частота та видовий склад грибів роду *Candida*, виділених із різного патологічного матеріалу хворих урологічного профілю.

Проаналізовано результати мікробіологічних досліджень, виконаних у 200 хворих із запальними захворюваннями (цистит, лейкоплакія сечового міхура, гострий пієлонефрит). Досліджено 320 зразків біологічного матеріалу. Згідно з результатами мікологічного аналізу наявність кандидозу було підтверджено у 48 (15 %) випадках (табл. 2).

Видову ідентифікацію виділених представників грибів роду *Candida* проведено з використанням декількох методів. Із 48 виділених культур як *C. albicans* було ідентифіковано 39 (81,2 %) штамів — за здатністю утворювати блакитні колонії на хромогенному агарі та одночасно за класич-

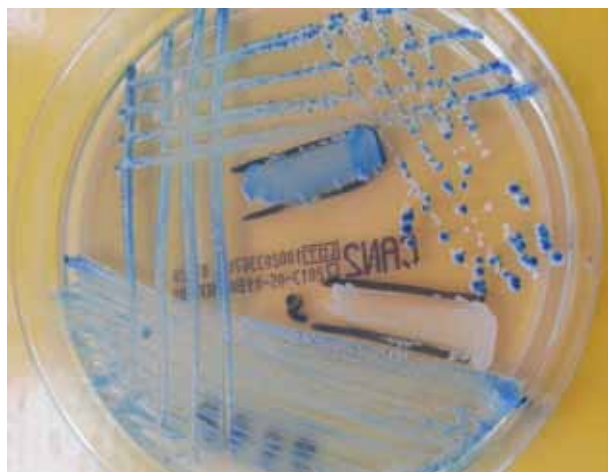


Рис. 1. Загальний вид асоціації *C. albicans* та *C. non-albicans* на хромогенному агарі (блакитні колонії — *C. albicans*, білі — *C. non-albicans*)

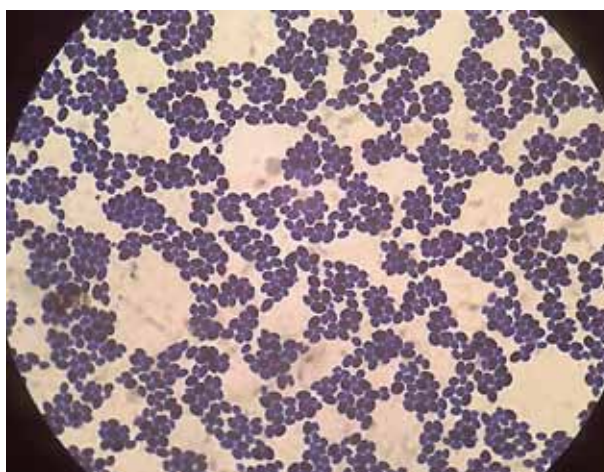


Рис. 2. Еталонний штам *C. albicans*. Мікроморфологія нативної культури. Дріжджоподібні клітини. Фарбування за Грамом. $\times 900$

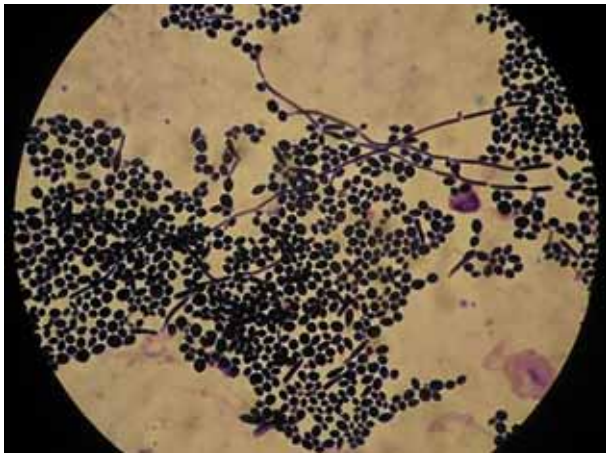


Рис. 3. Утворення гермінативних трубок *C. albicans* (еталонний штам) при культивуванні у рідкому середовищі Сабуро із сироваткою (1 : 1) протягом 12 год. Фарбування за Грамом. $\times 900$

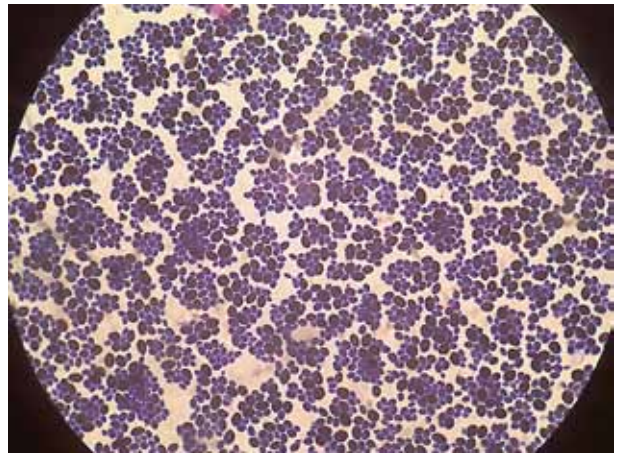


Рис. 4. Цитоморфологічні зміни вегетативних клітин *C. albicans* (8-й пасаж) після культивування з антимікотиком. Втрата здатності утворювати гермінативні трубки. Фарбування за Грамом. $\times 900$

ною схемою, решта штамів дали непофарбовані колонії та були віднесені до *C. non-albicans*. За допомогою хромогенних середовищ виділено асоціації дріжджоподібних грибів *Candida spp.* (рис. 1). Досліджували їх у порівнянні з еталонним штамом *C. albicans* (рис. 2).

Наступним етапом досліджень було вивчення здатності культур до утворення гермінативних трубок. Представники *C. albicans* утворювали справжні гермінативні трубки без звужень на кінцях (RB-фактор) (рис. 3), решта кандид (9 штамів) трубки не утворювали, що підтвердило результати індикації на хромогенному агарі.

Після культивування *C. albicans* (еталонний штам) та *C. albicans* (клінічний ізолят) з двома дозами ітраконазолу (0,01 та 0,1 мг/мл) протягом 5—10 пасажів повторно визна-

чали активність росту на хромогенному агарі та здатність утворювати гермінативні трубки. Встановлено, що під впливом антимікотика колір колоній на хромогенному агарі змінювався із зеленого на світло-салатовий, що свідчить про супресію активності ферменту β -N-ацетилгалактозамінідази, який продукують *C. albicans*. Крім того, обидва досліджених штами кандид втрачали здатність продукувати гермінативні трубки.

Клітини досліджених культур кандид під дією ітраконазолу змінювали загальний вигляд, замість округлих з'являлися подовжені, іноді — суттєво збільшені (рис. 4). Незважаючи на тривалу дію антимікотика на кандиди, останні росли на поживних середовищах і накопичували біомасу в достатній кількості.

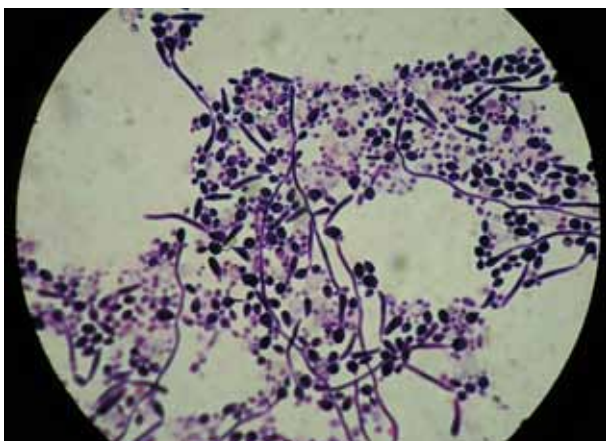


Рис. 5. Формування гермінативних трубок під впливом преднізолону (1,2 %) на бульйоні Сабуро на 8-му пасажі культивування. Поліморфізм вегетативних клітин і збільшення їх розміру. Фарбування за Грамом. $\times 900$

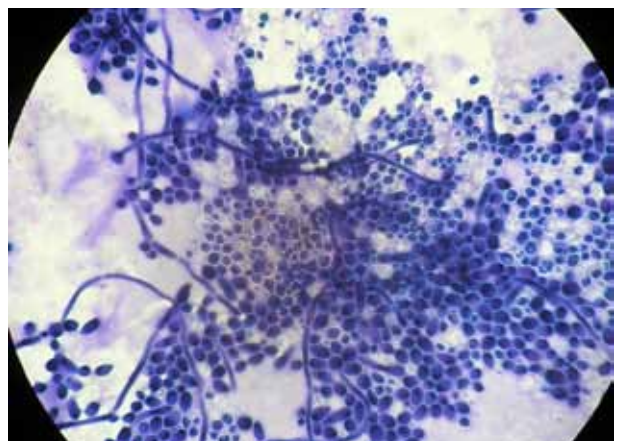
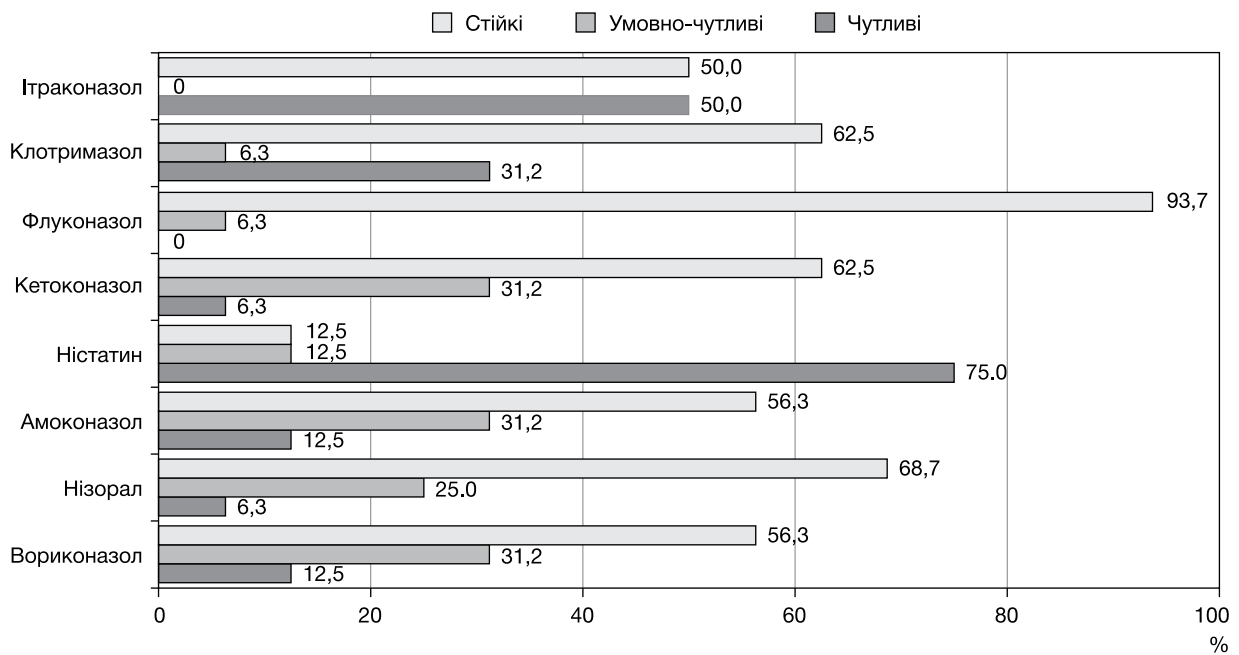
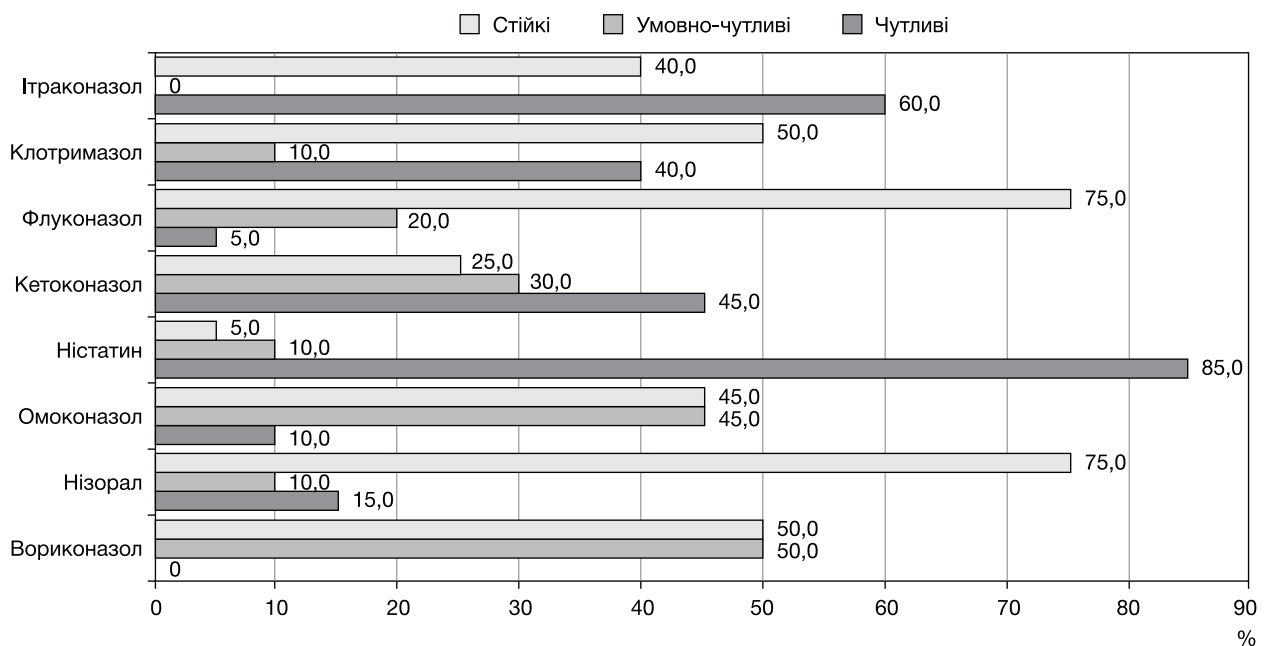


Рис. 6. Формування паросткових трубок під впливом доксорубіцину (0,1%) на бульйоні Сабуро на 8-му пасажі культивування. Поліморфізм і некробіоз вегетативних клітин. Фарбування за Грамом. $\times 900$

Рис. 7. Чутливість *C. albicans*, ізольованих від хворих, які не приймали антимікотики протягом 3 міс (n = 60)Рис. 8. Чутливість *C. non-albicans*, ізольованих від хворих, які не приймали антимікотики протягом 3 міс (n = 60)

Цікавими виявилися результати вивчення впливу преднізолону (в концентрації 0,3 та 1,2 %) та доксорубіцину (в концентрації 0,1 та 0 0,01 %) на досліджені культури кандид.

При культивуванні *C. albicans* з різними концентраціями преднізолону встановлено, що культури незалежно від концентрації гормону зберігали здатність утворювати гермінативні трубки та характерне забарвлення на хромогенному агарі, але вегетативні клітини суттє-

во змінювали мікроморфологічні властивості, зокрема збільшувався їх розмір. Відзначено появу подовжених клітин (рис. 5).

Найбільш вираженими були зміни мікроморфології вегетативних клітин *C. albicans* при культивуванні з доксорубіцином (0,1 та 0,01 %): поліморфізм, некробіоз, при збереженні здатності утворювати гермінативні трубки (рис. 6). Незважаючи на виражені морфологічні зміни культура була здатна проду-

Таблиця 3

Чутливість до антимікотиків *C. albicans* до і після 8 пасажів із преднізолоном, доксорубіцином та ітраконазолом, %

Штами	Досліджувані препарати	Антимікотики					
		Ністатин	Клотримазол	Флуконазол	Амфотерицин В	Ітраконазол	
<i>C. albicans</i>	Еталонний штам	Контроль	20	0	0	18	15
	Клінічний ізолят		20	0	0	18	15
<i>C. albicans</i>	Еталонний штам	Преднізолон 0,1 %	20	0	0	12	6
	Клінічний ізолят		20	0	0	11	5
<i>C. albicans</i>	Еталонний штам	Преднізолон 1,2 %	20	0	0	12	5
	Клінічний ізолят		20	0	0	11	5
<i>C. albicans</i>	Еталонний штам	Доксорубіцин 0,01 %	20	0	0	12	3
	Клінічний ізолят		17	0	0	12	3
<i>C. albicans</i>	Еталонний штам	Доксорубіцин 0,1 %	20	0	0	12	0
	Клінічний ізолят		17	0	0	12	0
<i>C. albicans</i>	Еталонний штам	Ітраконазол 0,1 %	7	0	0	10	0
	Клінічний ізолят		0	0	0	8	0

кувати фермент β -N-ацетилгалактозаміназу, про що свідчило збереження кольору колоній на хромогенному агарі.

У клінічній медицині важливе значення має чутливість збудника до хіміотерапевтичних засобів, особливо у хворих, які тривало отримують ті чи ті життєво показані препарати — гормони, цитостатики. Вибір антибіотиків чи антимікотиків обов'язково має ґрунтуватися на результатах лабораторних досліджень. Не слід призначати хіміотерапевтичні засоби, до яких збудник є резистентним. Це дасть змогу зберегти колонізаційну резистентність домінуючої (резидентної) мікрофлори як профілактику розвитку дисбактеріозу.

Дані щодо чутливості грибів роду *Candida* до антимікотиків наведено на рис. 7 і 8.

Протягом 2—3 міс хворі урологічного профілю отримували лише патогенетичну та антибактеріальну терапію. Результати свідчать, що виділені після лікування гриби роду *Candida* були стійкими або умовно-чутливими до більшості досліджених антимікотиків.

Крім антибіотиків та антимікотиків, до чинників, які порушують сталий мікробіоценоз, відносять гормони, цитостатики, хіміо- та променеву терапію тощо.

Визначення чутливості кандид до антимікотиків після тривалого культивування їх з гор-

моном, цитостатиком та ітраконазолом дало неутішні результати (табл. 3). До найчастіше рекомендованих антимікотиків (клотримазол, флуконазол) досліджені штами були резистентними, а до амфотерицину та ітраконазолу — слабкочутливими. Чутливість зберігалася лише до ністатину. На тлі преднізолону, доксорубіцину та ітраконазолу чутливість грибів до вивчених антимікотиків суттєво знизилася. Після культивування кандид з ітраконазолом (0,1 %) гриби набули резистентності не лише до нього, а й до всіх антимікотиків.

ВИСНОВКИ

1. При мікологічному дослідженні біологічного матеріалу від госпіталізованих хворих із запальними процесами нирок та сечового міхура ускладнення після антибактеріальної терапії кандидозом встановлено у 15 % хворих.

2. При видовій індикації ізольованих культур кандид у 80 % випадків підтверджено наявність *C. albicans*.

3. Визначено, що *C. albicans* (еталонний штам та клінічний ізолят) фенотипово змінилися під впливом преднізолону та доксорубіцину, але зберегли здатність утворювати гермінативні трубки, завдяки чому кандидози, спричинені зміненими варіантами, можуть мати атиповий перебіг. Під впливом цих же

препаратів знижується чутливість кандид до антимікотиків.

4. Уперше встановлено, що варіанти *C. albicans*, які утворилися під впливом ітраконазолу, не здатні продукувати гермінативні трубки. Це ускладнює лабораторну діагностику кандидозу, зокрема встановлення виду ізольованого збудника, особливо у хворих після лікування антимікотиками.

5. Під впливом ітраконазолу розвивається резистентність як до самого препарату, так і

до інших антимікотиків, що ускладнює вибір адекватної антимікотичної терапії при лікуванні хворих на кандидози.

6. Отримані результати підтверджують необхідність визначення чутливості грибів до антимікотиків до початку призначення протикандидозної терапії. Необхідно провести поглиблені дослідження для з'ясування предикторів цієї проблеми і розроблення вдосконалених протоколів лікування.

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає. Автор не отримувал будь-якої, у тому числі фінансової, допомоги для проведення дослідження.

Література

1. Антонова Л.В., Орлов В.Н., Прозоровская К.Н. и др. Новые подходы к диагностике и лечению грибковых воспалительных заболеваний половых органов женщин // Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии инфекционных болезней. — 1996. — Т. 2. — С. 149—154.
2. Alberti C., Brun-Buisson Ch., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in JCU patients from an international multicentre cohort study // Intensive Care Med. — 2002. — Vol. 28, N 2. — P. 108—121.
3. Аравийский Р.А., Климов Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004. — 186 с.
4. Бабьева И.П., Чернов И.Ю. Биология дрожжей. — М.: МГУ, 2004. — 239 с.
5. Білько І.П. Мікологія глибоких мікозів і псевдомікозів у людини. — Севастополь: Рібест, 2007. — 72 с.
6. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.health-ua.org>.
7. «Круглый стол» по проблемам эпидемиологии, клиники и лечения микозов кожи и ее придатков // Дерматол. та венерол. — 2001. — № 4 (14). — С. 64—79.
8. Levy M.M., Fink M.P., Marchall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit Care Med. — 2003. — Vol. 31, N 4. — P. 1250—1256.
9. Лисовська С.А., Глушко Н.І., Халдеева Є.В. Лабораторна модель для визначення адгезивних властивостей дріжджоподібних грибів // Проблеми медичної мікології. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 36—39.
10. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н. И. Взаимодействие Candida albicans и бактерий-ассоциантов при кандидозах разной локализации // Проблемы медицинской микологии. — 2013. — Т. 15, № 2. — С. 40—43.
11. Munoz P., Burillo A., Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against Candida spp. in the Intensive Care Unit // International Journal of Antimicrobial Agents. — 2002. — Vol. 15. — P. 83—90.
12. Навашин С.Н. Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982. — С. 40—41.
13. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27(5). — P. 887—892.
14. Руденко А.В., Коваль Є.З., Рижко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы. — К.: ЧП ВМБ, 2007. — 302 с.
15. Ткачик И.П. Кандидоз: актуальные аспекты проблемы, обоснование этиотропной терапии и профилактики // Клиническая антибиотикотерапия. — 2000. — № 5—6 (7). — С. 47—53.

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* (*C. ALBICANS*)

А.В. Руденко ¹, С.А. Залиток ¹, Б.А. Костюк ²

¹ ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Резюме

Цель работы — изучить влияние антимікотиків, гормонів и цитостатиків на биологические свойства и развитие резистентности грибков рода *Candida* (*C. albicans*).

Материалы и методы. Для экспериментального исследования использованы эталонный штам *C. albicans* и изолированный от больного *C. albicans* (№ 905). Суточные взвеси грибков (10^5 КОЕ) переносили в жидкую среду Сабуро, содержащую определенные разведения антимікотика итраконазола

в концентрациях 0,01 мг/мл, 0,1 мг/мл и 0,3 мг/мл; гормона преднизолона в концентрации 0,3 % и 1,2%; цитостатика доксорубина — 0,1% и 0,01%. Через 24—48 часов культивирования грибов с названными препаратами изучали их макро- и микроморфологические свойства, способность образования герминативных трубок, чувствительность к антимикотикам, активность фермента β -N-ацетилгалактозаминидазы, который продуцирует *C. albicans*.

Результаты и обсуждение. Обследовано 200 больных с воспалительными процессами почек и мочевого пузыря. Кандидозная инфекция установлена у 15 % пациентов. При экспериментальных исследованиях, касающихся изучения влияния итраконазола, преднизолона и доксорубина на *C. albicans* (эталонный штам и выделенный от больного), установлено, что названные препараты существенно влияют на биологические свойства кандид и, в первую очередь, на их микроморфологию и развитие резистентности.

Выводы. Полученные результаты показали, что *C. albicans* (эталонный и клинический изолят) не только приобрели фенотипические изменения под влиянием преднизолона и доксорубина, но и способствовали развитию резистентности. Впервые доказано, что под влиянием итраконазола *C. albicans* потеряли способность продуцировать герминативные трубки и одновременно развилась резистентность и к другим антимикотикам.

Ключевые слова: *Candida albicans*, антимикотики, гормоны, цитостатики, биологические свойства возбудителей, антимикотикорезистентность.

PREDICTORS OF RESISTANCE DEVELOPMENT IN CLINICAL ISOLATES OF CANDIDA (*C. ALBICANS*)

A.V. Rudenko¹, S.A. Zalitok¹, B.A. Kostiuk²

¹SI «Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary

Objective — to study the influence of antimycotic, hormones and cytostatics on the biologic specificities and resistance development in fungi of *Candida* species.

Materials and methods. For the experiential studies, the standard strains *C. albicans* and *C. albicans* (№ 905) isolated from a patient were used. The diurnal suspensions of fungi (10^5 CFU) were added to the liquid Saburo medium having certain concentrations: antimycotic itraconazole in concentrations 0.01 mg/ml, 0.1 mg/ml and 0.3 mg/ml; hormone prednisolone in concentrations 0.3 % and 1.2 %; cytostatics of doxorubicine — 0.1 % and 0.01 %. After 24—48 h cultivation of fungi with the above preparations, their macro- and micro-morphologic specificities, ability to develop tubal processes, sensitivity to antimycotics, the activity of β -N-acetylgalactoseminidase producing *C. albicans* were studied.

Results and discussion. Total 200 patients with the renal and bladder inflammatory processes were examined. The candidosis availability was proved in 15 % of patients under study. During the experimental investigation of itraconazol, prednisolone and doxorubicine influence on *C. albicans* (standard and isolated from a patient) it was defined that these preparations substantially influenced the biologic characteristics of candidas, first of all, their micromorphology and the resistance development.

Conclusions. The received results showed that *C. albicans* (standard and clinical isolate) got not only phenotypic changes under the influence of prednisolone and doxorubicine but also led to the development of resistance to antimycotics. It was proved for the first time that under the influence of itraconazole *C. albicans* loose the ability to produce tubal processes and, at the same time, the development of resistance to other antimycotics takes place.

Key words: *Candida albicans*, antimycotics, hormones, cytostatics, biologic specificities of pathogens, antimycoticoresistance.

Citation: Rudenko AV, Zalitok SA, Kostiuk BA. Predictors of resistance development in clinical isolates of *Candida* (*C. Albicans*) (Ukr). *International Journal of Antibiotics and Probiotics* 2017; 1 (1): 83-92.

Адреса для листування

04053, Україна, м. Київ, вул. Винниченка, 9а
ДУ «Інститут урології НАМН України»,
лабораторія мікробіології, вірусології, мікології
Тел. роб. +38 (044) 486-83-18
Тел. моб. +38 (097) 369-13-87
E-mail: miclabor@gmail.com
Руденко Адель Вікторівна

Інформація про авторів

Руденко А.В. — д. біол. н., проф., зав. лабораторії
мікробіології, вірусології, мікології ДУ «Інститут
урології НАМН України»

Заліток С.А. — бактеріолог бактеріологічної
лабораторії ДУ «Інститут урології НАМН України».

Костюк Б.А. — студент Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Address for correspondence

04053, Kyiv, Ukraine, 9a V. Vinnichenko St.
SI «Institute of Urology of NAMS of Ukraine»,
Laboratory of Microbiology, Virology and Mycology
Tel./fax +38 (044) 486-83-18
Tel. mob. +38 (097) 369-13-87
E-mail: miclabor@gmail.com
Rudenko Adel Victorivna

About the authors

Rudenko A.V. — BD, Professor, Head of the
Laboratory of Microbiology, Virology, Mycology,
Institute of Urology of NAMS of Ukraine

Zalitok S.A. — bacteriologist of Laboratory
of Bacteriology, Institute of Urology of NAMS of Ukraine

Kostiuk B.A. — student of O.O. Bogomolets
National Medical University