

Аналіз поширення та чутливості до антимікотичних препаратів штамів *C. albicans* на Буковині впродовж 2019–2023 років

О. О. Бліндер^{1, A, F}, О. В. Бліндер^{2, A, F}, А. В. Гуменна^{1, C, E}, С. Є. Дейнека^{1, C, D, E, F}, А. О. Міхєєв^{1, C, E}

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна, ²ТОВ Лабораторний центр «Клініка Санте», м. Чернівці, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити поширеність штамів *C. albicans* у пацієнтів із запальними процесами різної локалізації впродовж 2019–2023 років, проаналізувати зміни чутливості цих ізолятів до антимікотичних препаратів.

Матеріали і методи. Під час дослідження вивчено 608 штамів *C. albicans*: 161 штам, виділений зі слизової піхви, 170 ізолятів зі слизової рота та мигдаликів, а також 276 штамів, виділених із випорожнень. Первинний висів виконано на хромогенне середовище для виділення, ідентифікації та диференціювання *Candida ssp.* Чутливість усіх виділених штамів до протигрибкових препаратів (ністатин, амфотерицин В, флуконазол, вориконазол, ітраконазол, клотримазол, еконазол, міконазол, кетоконазол) встановили диско-дифузійним методом, згідно з рекомендаціями Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) за 2017 рік.

Результати. У періоді, що вивчали, частота виділення *C. albicans* з усіх вивчених біотопів зростала до 2022 року. Встановили, що кількість ізоляцій у 2020 році статистично достовірно більша порівняно з 2019: для штамів, виділених зі слизових оболонок рота, – $t_p = 1,67$, $p < 0,05$; для вагінальних ізолятів – $t_p = 2,66$, $p < 0,01$; для фекальних – $t_p = 2,76$, $p < 0,01$. У 2023 році встановили статистично достовірне зменшення виділення *C. albicans* з усіх аналізованих біотопів. Динаміка чутливості виділених штамів *C. albicans* майже не залежала від біотопу ізоляції збудника. Чутливість до ністатину усіх досліджених штамів залишалася високою протягом усього періоду спостереження, а до амфотерицину В у 2020 році зменшилася (для вагінальних ізолятів – статистично достовірно, $t_p = 2,73$, $p < 0,01$). Чутливість штамів *C. albicans* до флуконазолу та вориконазолу майже не змінилася, не залежала від біотопу ізоляції збудника. Чутливість усіх штамів до ітраконазолу зросла (статистично достовірно, як порівняти показники 2021 та 2022 року: для ротових штамів – $t_p = 7,63$, $p < 0,001$; для вагінальних – $t_p = 4,85$, $p < 0,001$; для фекальних – $t_p = 7,97$, $p < 0,001$). Чутливість виділених штамів *C. albicans* до клотримазолу, еконазолу та кетоконазолу різко знизилася у 2020 році з початком пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), здебільшого статистично достовірно, поступово зростала в наступні роки до передепідемічного рівня.

Висновки. Збільшення частоти ізоляції *C. albicans* у 2020–2022 роках можна вважати трендом для початкового періоду пандемії COVID-19. У цей час встановлено суттєве, часто статистично достовірне зниження чутливості виділених штамів до клотримазолу, еконазолу та кетоконазолу, надалі – поступове зростання цього показника. Найвищою та майже незмінною чутливістю вивчених штамів *C. albicans* була до ністатину, вориконазолу та флуконазолу, найнижчою – до міконазолу. Зміни чутливості штамів *C. albicans* до антимікотичних препаратів обґрунтовують доцільність постійного моніторингу цього показника.

Ключові слова:

Candida albicans, поширення, стійкість, антимікотичні препарати, полієнові, азолі, пандемія COVID-19.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 2(149). С. 139-147

Analysis of the prevalence and sensitivity to antimycotic drugs of *C. albicans* strains in Bukovina during 2019–2023

O. O. Blinder, O. V. Blinder, A. V. Humenna, S. Ye. Deineka, A. O. Mikhieiev

The aim of this work was to study the prevalence of *C. albicans* strains among patients with inflammatory processes of various localization during 2019–2023 years and to analyze dynamics in the sensitivity of these isolates to antifungal drugs.

Materials and methods. The study examined 608 strains of *C. albicans*: 161 strains isolated from the vaginal mucosa, 170 isolates – from the oral mucosa and tonsils, and 276 strains isolated from feces. A chromogenic medium was used for primary culture isolation, identification, and differentiation of *Candida ssp.* The sensitivity of all isolated strains to antifungal drugs (nystatin, amphotericin B, fluconazole, voriconazole, itraconazole, clotrimazole, econazole, miconazole, ketoconazole) was determined by the disk diffusion method according to the 2017 recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results. The incidence of *C. albicans* isolation from all studied biotopes had been increasing until 2022, whereas the number of isolations was statistically significantly higher in 2020 year compared to that in 2019 year: for strains isolated from the oral mucosa $t_p = 1.67$, $p < 0.05$; for vaginal isolates $t_p = 2.66$, $p < 0.01$; for fecal $t_p = 2.76$, $p < 0.01$. A statistically significant decrease in the isolation of *C. albicans* from all analyzed biotopes was noted in 2023. The dynamics of the isolated *C. albicans* strain sensitivity was barely related to the biotope of pathogen isolation. Among all the strains studied, sensitivity to nystatin remained high throughout the entire observation period, while it decreased to amphotericin B in 2020 (statistically significantly for vaginal isolates, $t_p = 2.73$, $p < 0.01$). The sensitivity of *C. albicans* strains to fluconazole and voriconazole was almost unchanged and did not relate to the biotope of pathogen isolation. Susceptibility to itraconazole was higher among all the strains (statistically significantly when comparing the data of 2021 and 2022: for oral strains $t_p = 7.63$ ($p < 0.001$); for vaginal $t_p = 4.85$ ($p < 0.001$); for fecal $t_p = 7.97$ ($p < 0.001$). The susceptibility of isolated *C. albicans* strains to clotrimazole, econazole, and ketoconazole was sharply decreased

Keywords:

Candida albicans, spreading, resistance, anti-fungal agents, polyenes, azoles, COVID-19 pandemic.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(2);139-147

in 2020 with the onset of the SARS-CoV-2 pandemic (COVID-19), statistically significantly in most cases, and gradually increased to pre-epidemic levels in the years that followed.

Conclusions. The increase in the incidence of *C. albicans* isolation in 2020–2022 can be considered a trend for the initial period of the COVID-19 pandemic. At the same time, a substantial decrease, often statistically significant, in the isolated strain sensitivity to clotrimazole, econazole, ketoconazole and a gradual increase in this indicator the following year have been detected. The highest and almost constant sensitivity of the studied *C. albicans* strains was to nystatin, voriconazole, fluconazole, and it was the lowest to miconazole. Changes in the sensitivity of *C. albicans* strains to antifungal drugs require constant monitoring of this parameter.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* часто заселяють різні мікроекологічні ніші тіла людини. У 35 % здорового населення визначають носійство *Candida spp.* на слизових оболонках ротової порожнини [1]. У більшості здорових людей кандиди колонізують товсту кишку [2]. У 8–20 % здорових жінок виявляють безсимптомне кандидоносіство на слизових оболонках статевих органів [3].

У разі зниження місцевого та загального протиінфекційного захисту дріжджоподібні гриби викликають запальні захворювання різної локалізації. За даними фахової літератури, вульвовагініти, спричинені мікроскопічними грибами, становлять від 15–20 % до 40–45 % усіх інфекційних захворювань вульви та піхви [3]. У пацієнтів із патологією ЛОР-органів дріжджоподібні гриби роду *Candida* виділяють із місця запалення у 36 % випадків, і 55 % виділених штамів належать до виду *C. albicans* [1]. Згідно з відомостями наукової літератури, 70 % випадків грибкових інфекцій у всьому світі спричинені саме грибами виду *C. albicans* [2]. Кандиди також можуть спричиняти системні інфекції, що становлять загрозу для життя пацієнта; у такому випадку смертність може сягати 40 % [4].

У доступній науковій літературі щодо чутливості дріжджоподібних грибів, і зокрема *C. albicans*, наведено різні дані залежно від клінічних проявів, віку, статі пацієнтів і географії досліджень. Крім того, автори проаналізували механізми формування чутливості [5,6,7]. Доведено необхідність розроблення та запровадження практичних стратегій з подолання резистентності бактерій і грибків до антибіотиків [8].

Беручи до уваги сучасні тенденції до поширення стійкості до антимікотичних препаратів серед грибів роду *Candida*, моніторинг чутливості до таких засобів є важливим і має практичне значення, зокрема в аспекті раціональної терапії та профілактики кандидозів.

Мета роботи

Вивчити поширеність штамів *C. albicans* у пацієнтів із запальними процесами різної локалізації впродовж 2019–2023 років, проаналізувати зміни чутливості цих ізолятів до антимікотичних препаратів.

Матеріали і методи дослідження

Предмет дослідження – штами *C. albicans*, виділені впродовж 2019–2023 років від буковинців (мешканців м. Чернівці та Чернівецької області) з запальними процесами різної локалізації, дисбіозом чи з припущенням щодо цих станів. За 2023 рік проаналізовані дані, одержані протягом перших 8 місяців. Загалом виділено 608 штамів *C. albicans*. Із них сформовано три групи ізолятів: вагінальні – 161 штам зі слизової піхви; ротові – 170

штамів зі слизової рота і мигдаликів; фекальні – 276 штамів, виділених із випорожнень.

Мікробіологічні дослідження здійснили у діагностичній клініці ТОВ «Клініка Санте». Зі слизових оболонок порожнини рота, мигдаликів і піхви матеріал брали ватним тампоном, засівали на хромогенне середовище для виділення, ідентифікації та диференціювання *Candida spp.* (виробництва Санімед Інтерншнл Імпекс С.Р.Л., Україна) так, щоб отримати ріст ізольованих колоній. Зі зразка фекалій готували розведення 1:10 шляхом додавання до наважки фекалій дев'ятикратного об'єму стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію. Після суспендування на вортекс-центрифузі 0,02 мл суспензії наносили на поверхню хромогенного середовища у чашці Петрі, рівномірно розподіляли по поверхні L-подібним шпателем. Чашки Петрі з посівами інкубували за температури +37 °C протягом 42–48 години. Штами, що давали ріст – колонії зеленого кольору, гладкі, матові (або блискучі), утворені грампозитивними овальними дріжджовими клітинами, визначали як можливі *C. albicans*. Для підтвердження визначали здатність до утворення псевдоміцелію та хламідоспор в 1 % цукровому бульйоні.

Для всіх виділених штамів визначили чутливість до антимікотичних препаратів (ністатин, амфотерицин В, флуконазол, вориконазол, ітраконазол, клотримазол, еконазол, міконазол, кетоконазол) дискосифузійним методом. Постановку й облік антибіотикограм здійснили за рекомендаціями CLSI за 2017 рік [9]. Використали диски з антибіотиками виробництва фірми Oxoid (Велика Британія) – ністатин, флуконазол, вориконазол; Biolab Zrt (Угорщина) – амфотерицин В, ітраконазол, клотримазол, еконазол, міконазол, кетоконазол.

Матеріали, що наведені в цій статті, розглянуті та рекомендовані до друку Комісією з питань біомедицини етики Буковинського державного медичного Університету, протокол № 5 від 16 грудня 2024 р. Робота не містить результатів досліджень, що виконані з використанням експериментальних тварин, або за участю людини.

Оскільки вибірки суттєво відрізнялися за кількістю, а обраховані середні значення здебільшого виходили за межі інтервалу 25–75 %, то для обчислення вірогідності різниці між відносними показниками використали метод кутової трансформації (φ-перетворення Фішера) як такий, що не залежить від величини відносних показників.

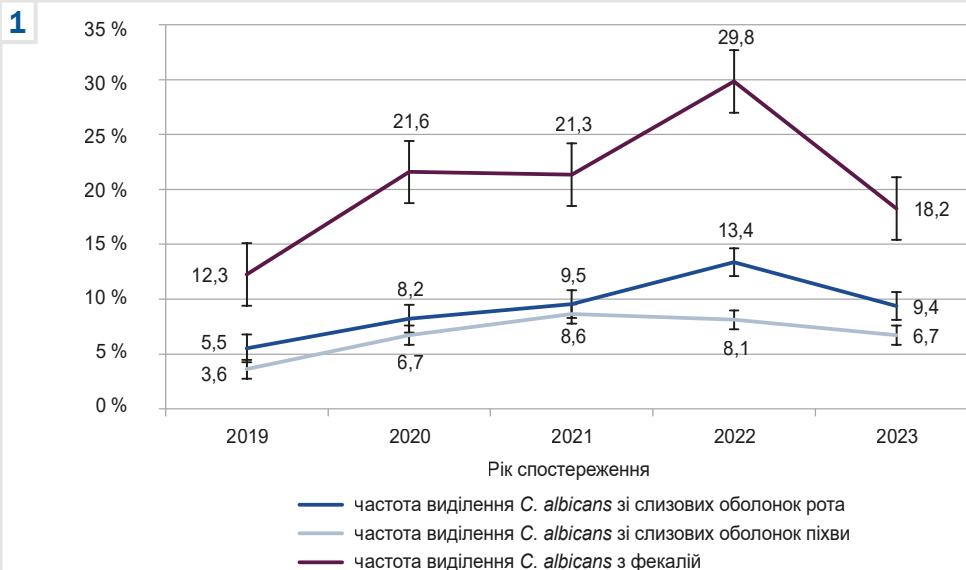
Результати

У результаті аналізу частоти виділення *C. albicans* з клінічного матеріалу за період спостереження визначили тенденцію до зростання частоти ізоляції штамів цих грибів з усіх вивчених біотопів у період з 2019 до 2022 року, надалі – зниження цього показника (у 2023). Результати наведено на *рис. 1* і в *таблиці 1*.

Таблиця 1. Частота виділення штамів *C. albicans*

Показник	2019	2020	2021	2022	2023
Зі слизових оболонок порожнини рота та піднебінних мигдаликів					
Загальна кількість аналізів	509	450	472	322	181
Кількість виділених штамів <i>C. albicans</i>	28	37	45	43	17
Частота виділення штамів <i>C. albicans</i> , %	5,50 ± 1,01 ¹	8,20 ± 1,29 ¹	9,50 ± 1,35	13,40 ± 1,90	9,40 ± 2,17
З виділень із піхви					
Загальна кількість аналізів	1024	536	555	308	223
Кількість виділених штамів <i>C. albicans</i>	37	36	48	25	15
Частота виділення штамів <i>C. albicans</i> , %	3,60 ± 0,58 ²	6,70 ± 1,08 ²	8,60 ± 1,19	8,10 ± 1,56	6,70 ± 1,68
З фекалій					
Загальна кількість аналізів	261	227	464	238	137
Кількість виділених штамів <i>C. albicans</i>	32	49	99	71	25
Частота виділення штамів <i>C. albicans</i> , %	12,30 ± 2,03 ³	21,60 ± 2,73 ³	21,30 ± 1,90 ⁴	29,80 ± 2,97 ^{4,5}	18,20 ± 3,33 ⁵

¹: $t_f = 1,67$, $p < 0,05$ – порівняно показники 2019 і 2020 року; ²: $t_f = 2,66$, $p < 0,01$ – порівняно показники 2019 і 2020 року; ³: $t_f = 2,76$, $p < 0,01$ – порівняно показники 2019 і 2020 року; ⁴: $t_f = 2,45$, $p < 0,01$ – порівняно показники 2021 і 2022 року; ⁵: $t_f = 2,54$, $p < 0,01$ – порівняно показники 2022 і 2023 року.

Рис. 1. Частота виділення штамів *C. albicans* з різних мікроекологічних ніш тіла людини.

Встановлено, що найчастіше *C. albicans* виділені з фекалій, значно рідше – зі слизових оболонок рота та піхви. Різниця між показниками 2019 і 2020 року для штамів, виділених зі слизових оболонок рота, статистично достовірна – $t_f = 1,67$, $p < 0,05$ (табл. 1). Статистично вірогідним є також зростання частоти виділення кандид зі слизової піхви та з фекалій у 2020 році: показник t_f для вагінальних зразків становив 2,66 ($p < 0,01$), для фекальних – $t_f = 2,76$ ($p < 0,01$). Найчастіше *C. albicans* з фекалій виділяли у 2022 році – 29,8 %. Різниця між показниками ізоляції фекальних штамів у 2021 та 2022 році статистично достовірна – $t_f = 2,45$, $p < 0,01$. У 2023 році визначили зниження цього показника до 18,2 %, і ця зміна також є статистично вірогідною ($t_f = 2,54$, $p < 0,01$).

Чутливість виділених штамів *C. albicans* до різних груп антимікотичних препаратів різна, змінювалася під час спостереження. Чутливість вивчених штамів до полієнових препаратів наведено на рис. 2, 3, 4. Визначили, що до ністатину чутливість ізолятів усіх трьох груп залишалась високою протягом усього періоду спостереження.

Визначили певні особливості щодо чутливості клінічних ізолятів *C. albicans* до іншого антибіотика з групи

полієнів – амфотерицину В (табл. 2). Визначили, що серед ізолятів зі слизових оболонок рота та піднебінних мигдаликів відсоток чутливих поступово зростає з 50,0 % у 2019 році до 64,7 % у 2023, але зміни статистично не вірогідні. З-поміж вагінальних і фекальних штамів *C. albicans* частка чутливих до амфотерицину В знизилася у 2020 році у 2,2 та 1,5 раза відповідно. Для вагінальних штамів виявлені зміни статистично достовірні – $t_f = 2,73$, $p < 0,01$. У наступні роки спостереження частка чутливих штамів із цих біотопів поступово зростала, й у 2023 році перевищила показники 2019 (табл. 2, рис. 3, 4).

Чутливість штамів *C. albicans* до препаратів широкого спектра дії з групи тріазолів класу азолів (флуконазолу, вориконазолу) майже не змінилася протягом усього періоду спостереження, не залежала від біотопу ізоляції збудника (рис. 5, 6, 7). Однак особливу динаміку чутливості досліджених культур виявлено щодо ітраконазолу, який також належить до цієї групи препаратів. Так, серед штамів, виділених у 2019 і 2020 роках зі слизових оболонок ротової порожнини та піхви, чутливі не виявлено, а виділених із фекальних штамів відсоток чутливих дуже

2



Рис. 2. Чутливість до полієнових антибіотиків штамів *C. albicans*, які виділені зі слизових оболонок ротової порожнини та піднебінних мигдаликів.

3



Рис. 3. Чутливість до полієнових антибіотиків штамів *C. albicans*, які виділені з піхви.

4



Рис. 4. Чутливість до природних антибіотиків штамів *C. albicans*, які виділені з фекалій.

Таблиця 2. Динаміка чутливості штамів *C. albicans* до амфотерицину В

Рік	Кількість виділених штамів / % чутливих	Біотоп виділення		
		слизова рота та піднебінних мигдаликів	слизова піхви	фекалії
2019	n	28	37	32
	%	50,00 ± 9,45	56,80 ± 8,14*	53,10 ± 8,82
2020	n	37	35	48
	%	54,10 ± 8,19	25,70 ± 7,39*	35,30 ± 6,90
2021	n	45	48	99
	%	51,10 ± 7,54	66,70 ± 6,87	56,60 ± 5,01
2022	n	42,00	25,00	70,00
	%	64,30 ± 7,48	48,00 ± 10,20	68,60 ± 5,59
2023	n	17	14	24
	%	64,70 ± 11,90	78,60 ± 11,37	79,20 ± 8,46

*: $t_F = 2,73$, $p < 0,01$ – порівняно показники 2019 і 2020 року.Таблиця 3. Динаміка чутливості штамів *C. albicans* до імідазолів

Рік	Показник	Клотримазол	Еконазол	Міконазол	Кетаконазол
Штами, виділені з фекалій					
2019	n	32	32	32	32
	Кількість чутливих	19	17	2	24
	%	59,40 ± 8,68	53,10 ± 8,82	6,30 ± 4,28	75,00 ± 7,65
2020	n	48	48	48	48
	Кількість чутливих	4	4	5	18
	%	8,30 ± 3,99	8,30 ± 3,99	10,40 ± 4,41	37,50 ± 6,99
t_F		5,14	4,59	0,66	3,41
p		<0,01	<0,01	<0,05	<0,01
Штами, виділені зі слизових оболонок рота та піднебінних мигдаликів					
2019	n	28	28	28	28
	Кількість чутливих	11	11	2	16
	%	39,30 ± 9,23	39,30 ± 9,23	7,10 ± 4,87	57,10 ± 9,35
2020	n	37	37	37	37
	Кількість чутливих	11	0	0	15
	%	29,70 ± 7,51	0,0	0,0	40,50 ± 8,07
t_F		0,8	5,4	2,16	1,33
p		>0,05	<0,01	<0,05	>0,05
Штами, виділені з піхви					
2019	n	35	37	36	37
	Кількість чутливих	21	17	3	22
	%	60,00 ± 8,28	45,90 ± 8,19	8,30 ± 4,61	59,50 ± 8,07
2020	n	35	35	35	35
	Кількість чутливих	1	2	1	12
	%	2,90 ± 2,82	5,70 ± 3,92	2,90 ± 2,82	34,30 ± 8,02
t_F		5,99	4,38	1,03	2,16
p		<0,01	<0,01	>0,05	<0,05
2022	n	25	25	25	25
	Кількість чутливих	19	15	3	21
	%	76,00 ± 8,72	60,00 ± 10,00	12,00 ± 6,63	84,00 ± 10,20
2023	n	15	14	14	14
	Кількість чутливих	6	79	0	8
	%	40,00 ± 13,09	50,00 ± 13,87	0	57,10 ± 13,73
t_F		2,19	0,6	2,11	1,81
p		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

низький. Починаючи з 2021 року, визначали збільшення частки культур, чутливих до ітраконазолу, серед штамів усіх трьох локалізацій. У 2022 році це зростання стало особливо значним і статистично вірогідним порівняно з показниками 2021 року: для штамів зі слизових оболонок ротової порожнини – у 15,68 раза, $t_F = 7,63$ ($p < 0,001$); для вагінальних – у 6,15 раза, $t_F = 4,85$ ($p < 0,001$); для фекальних – у 9,6 раза, $t_F = 7,97$ ($p < 0,001$). Зміни у 2023

році порівняно з 2022 роком мали різноспрямований характер і не досягли рівня статистичної вірогідності.

Результати вивчення чутливості штамів *C. albicans* до препаратів підгрупи імідазолів класу азолів наведено на рис. 8, 9, 10 та в таблиці 3. Згідно з даними, що наведені, культури з усіх біотопів найчутливіші до кетоконазолу, а показники чутливості до клотримазолу та еконазолу майже однакові. Найнижчою виявилася чутливість до

5

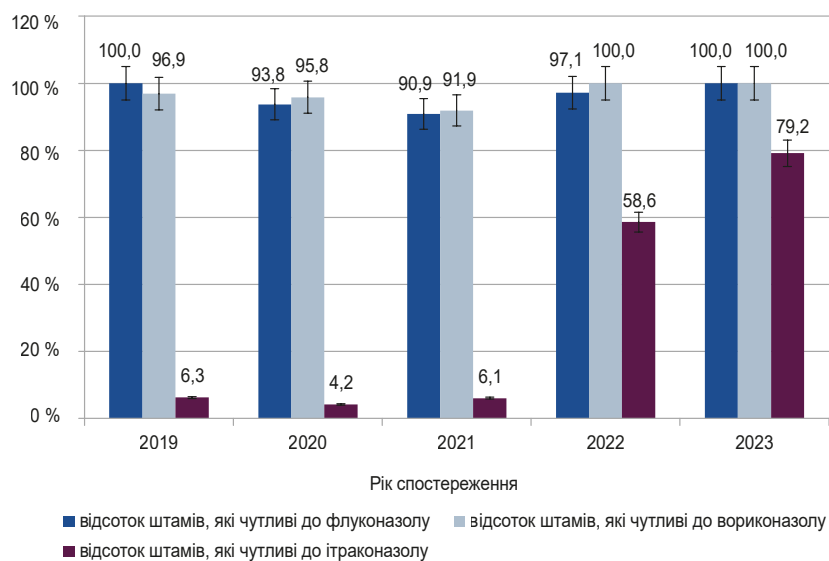


Рис. 5. Чутливість штамів *C. albicans*, які виділені зі слизових оболонок ротової порожнини та піднебінних мигдаликів, до тріазолів широкого спектра дії.

6

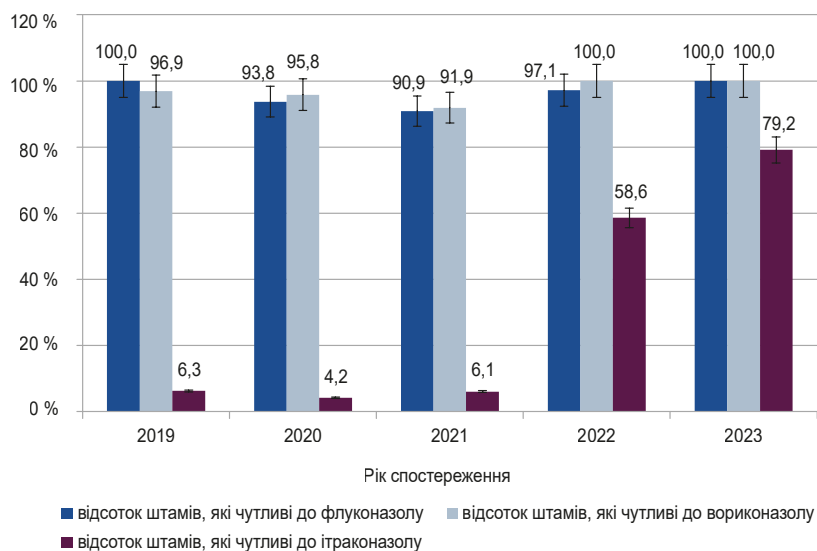


Рис. 6. Чутливість штамів *C. albicans*, які виділені з піхви, до тріазолів широкого спектра дії.

7

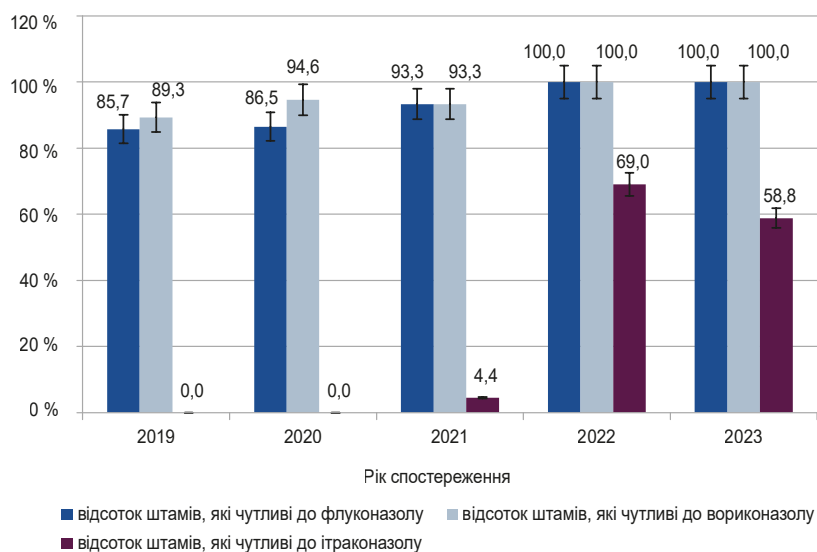


Рис. 7. Чутливість штамів *C. albicans*, які виділені з фекалій, до тріазолів широкого спектра дії.

8

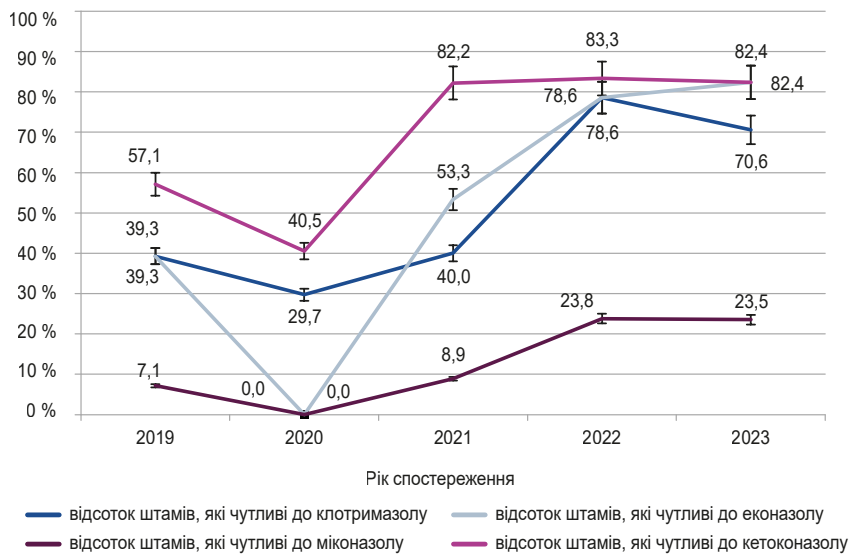


Рис. 8. Чутливість до імідазолів штамів *C. albicans*, які виділені зі слизових оболонок ротової порожнини та піднебінних мигдаликів.

9

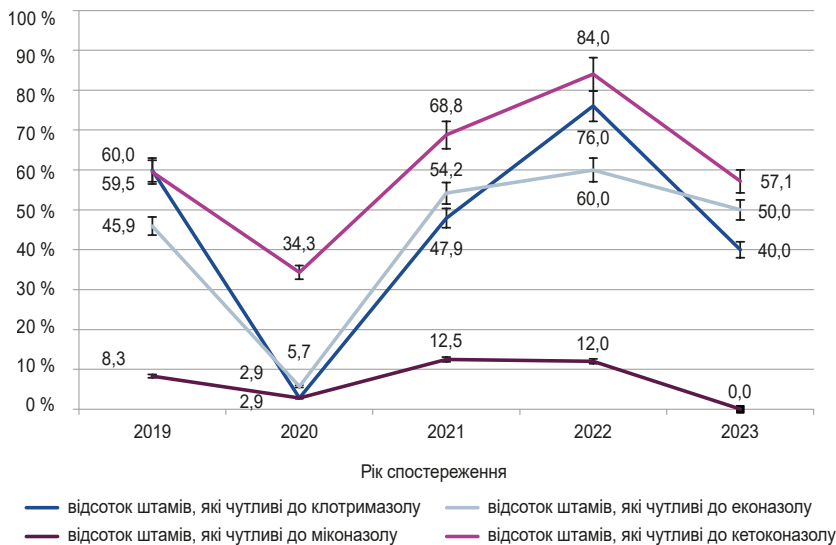


Рис. 9. Чутливість до імідазолів штамів *C. albicans*, які виділені з піхви.

10

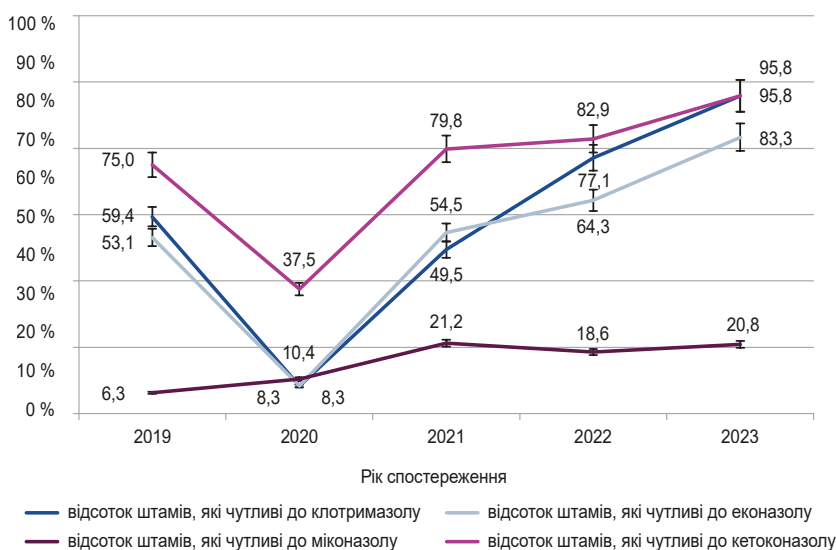


Рис. 10. Чутливість до імідазолів штамів *C. albicans*, які виділені з фекалій.

міконазолу. Зміни чутливості до імідазолів за період спостереження також зіставні для всіх досліджених штамів. Так, у 2020 році (з початком епідемії COVID-19) зафіксовано різке зниження чутливості до клотримазолу, еконазолу та кетоконазолу, здебільшого статистично достовірне. Щодо міконазолу зміни менш виражені, а серед фекальних штамів встановлено зростання відсотка чутливих (табл. 3). Збільшення чутливих до імідазолів штамів серед ізолятів з усіх трьох груп визначили у 2021 році. Таку саму тенденцію визначили й у 2022 році, коли показники досягли або й перевищили дані, встановлені у 2019. Порівняно з 2022 роком у 2023 серед штамів, що виділені з рота та фекалій, суттєвих змін за чутливістю до імідазолів не виявлено. Щодо вагінальних штамів, то виявлено зниження відсотка чутливих ізолятів до всіх препаратів цієї групи. Статистично вірогідною ця динаміка була лише для клотримазолу, міконазолу та кетоконазолу (табл. 3).

Обговорення

Зростання частоти виділення *C. albicans*, що визначили у результаті дослідження, зафіксовано на початку пандемії COVID-19, а його зниження у 2023 році збігається з її завершенням. Припускаємо, що зміни мікробіому пацієнтів є наслідком широкого застосування антибіотиків (у великих дозах, тривалими курсами, не завжди за показаннями) для лікування хворих на COVID-19, особливо на початку пандемії [10,11]. Так, Т. М. Rawson et al. показали, що 62 % пацієнтів з COVID-19 отримували антибактеріальну терапію, зазвичай антибіотиками широкого спектра дії, що були призначені емпірично і в критичних, і некритичних випадках [12].

Відомо, що однією з побічних дій антибіотиків є пригнічення автохтонної бактеріальної флори організму пацієнта, що має конкурентні зв'язки з грибовою флорою. Крім того, вірусна інфекція зумовлює стан набутого імунodefіциту. Зазначимо, що стероїди, які часто використовують під час лікування тяжких форм COVID-19, також спричиняють ослаблення імунітету, створюючи умови для розвитку опортуністичних інфекцій, до яких належать кандидози [13,14]. Названі фактори могли сприяти зростанню циркуляції грибів роду *Candida* у людській популяції. Отже, на нашу думку, встановлене зростання частоти виділення грибів із різних біотопів тіла людини можна вважати характерною ознакою для початкового періоду пандемії COVID-19.

Чутливість усіх досліджених штамів *C. albicans* до ністатину, флуконазолу та вориконазолу висока, істотно не змінювалася протягом усього періоду спостережень. Щодо решти вивчених препаратів (амфотерицин В, ітраконазол, клотримазол, еконазол, міконазол, кетоконазол) чутливість нижча, майже не залежала від біотопу виділення, але змінювалася впродовж періоду спостереження. Загальна картина динаміки чутливості до цих препаратів схожа, має лише невеликі відмінності: зниження відсотка чутливих штамів у 2020 році і збільшення цього показника надалі. Ці зміни сталися у перші роки пандемії COVID-19.

Усі антимікотичні препарати, до яких вивчили чутливість штамів, мають схожий механізм дії. Зокрема, вони порушують синтез ергостеролу – важливого компонента клітинної стінки дріжджоподібних грибів, але діють на

різних етапах залежно від хімічної будови [15]. Згідно з результатами дослідження, чутливість грибів і динаміка цієї чутливості за період спостережень різна навіть щодо представників однієї хімічної групи: з групи полієнових антибіотиків чутливість до ністатину висока та майже не змінювалася, а до амфотерицину В – нижча, змінювалася протягом періоду спостереження.

За даними фахової літератури, полієни використовують як препарати першої лінії під час лікування низки грибкових інфекцій, незважаючи на токсичність. Головний аргумент при цьому – широкий спектр дії полієнових препаратів і збереження чутливості до них у більшості патогенних грибів, включаючи *C. albicans*. Погляди на механізм формування стійкості до полієнів змінюються, її продовжують вивчати, беручи до уваги сучасні епідеміологічні дані. Крім того, активно досліджують можливості їх комбінування з іншими протигрибковими препаратами [13,15].

Ністатин є антибіотиком природного походження з групи полієнів, і повільний розвиток резистентності до нього є однією з переваг. Дані, встановлені під час нашого дослідження, це підтверджують. Повідомляли, що дріжджоподібні гриби роду *Candida*, ізольовані зі слизових оболонок рота, мали високу чутливість до амфотерицину В [2,5]. Ці відомості збігаються з результатами дослідження, що здійснили.

Встановлене у 2020 році зниження відсотка чутливих до амфотерицину В вагінальних і фекальних ізолятів *C. albicans* збігається з початком пандемії COVID-19. Припускаємо наявність зв'язку між формуванням стійкості до амфотерицину В таких штамів *C. albicans* та особливостями лікування запальних процесів цих локалізацій, зокрема поєднаною дією протигрибкових та інших препаратів. Втім, це твердження потребує продовження вивчення й аналізу.

За період спостереження серед препаратів групи тріазолів класу азолів чутливість до ітраконазолу змінювалася від низької до вищої, а до флуконазолу та вориконазолу – висока, майже не змінювалася. Чутливість до препаратів групи імідазолів класу азолів (клотримазол, еконазол, міконазол і кетоконазол) різна, але її динаміка мала схожий характер, на відміну від інших груп.

Отже, хімічна будова та механізм дії – не єдині чинники, що впливають на формування чутливості до антимікотичного засобу. Відомо, що розвиток резистентності *C. albicans* до препаратів класу азолів може бути наслідком кількох молекулярних адаптацій, і тривале зменшення чутливості свідчить, що *C. albicans* прогресує до повної стійкості до азолів [7]. Оpubліковано результати досліджень, що показали видові відмінності чутливості грибів роду *Candida* до азолів. Також є дані про зниження чутливості до ітраконазолу та інших азолів, зокрема флуконазолу (вагінальні штам) [3,6,14]. Дані щодо ітраконазолу, які одержали під час нашого дослідження, дещо відрізняються від відомостей наукової літератури.

Результати дослідження підтверджують, що широке застосування антибіотиків з початком пандемії закономірно могло призвести до збільшення частоти ускладнень від антибіотикотерапії, одне з них – кандидоз різних локалізацій. Застосування антимікотичних засобів для лікування кандидозів могло спричинити селекцію

більш резистентних штамів. Отже, у час зростання опор-
туністичних грибкових інфекцій і формування стійкості
збудників до протигрибкових препаратів епідеміологіч-
ний контроль є необхідним та актуальним, зумовлює
доцільність постійного аналізу мінливих даних.

Висновки

1. Частота виділення *C. albicans* з клінічного матері-
алу корелює з динамікою пандемії COVID-19: зростає у
перші роки і знижується наприкінці.

2. Динаміка чутливості штамів *C. albicans* протягом
спостереження схожа для антимікотиків різних груп: у
перший рік пандемії COVID-19 (2020) визначено суттєве
зниження чутливості штамів до протимікотичних пре-
паратів (статистично достовірне для амфотерицину В,
ітраконазолу, клотримазолу, еконазолу, кетоконазолу),
зафіксовано збільшення цього показника в наступні
роки спостереження.

3. Найвища і майже незмінна чутливість *C. albicans*
zareєстрована до ністатину, вориконазолу, флуконазолу;
найнижча – до міконазолу.

4. Чутливість штамів *C. albicans* до антимікотичних
засобів та її динаміка за період спостережень майже не
залежала від локалізації збудника.

5. Зміни чутливості штамів *C. albicans* до антиміко-
тичних препаратів зумовлюють доцільність постійного
моніторингу для раціоналізації лікування та профілак-
тики кандидозів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Цілеспрямоване
конструювання потенційно біоактивних систем на основі
нітрогеновмісних гетероциклів», державний реєстраційний
№ 0120U101532 (2020–2024 рр.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 27.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 17.02.2025



Олена Бліндер (Olena Blinder)
olenablinder@gmail.com

Відомості про авторів:

Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології
та імунології, Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5855-5549

Бліндер О. В., лікар-бактеріолог вищої атестаційної категорії,
ТОВ Лабораторний центр «Клініка Сante», м. Чернівці,
Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0091-0253

Гуменна А. В., канд. мед. наук, асистент каф. мікробіології,
вірусології та імунології, Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2685-1375

Дейнека С. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології,
вірусології та імунології, Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці, Україна

ORCID ID: 0000-0002-3885-2036

Міхєєв А. О., канд. біол. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології
та імунології, Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2163-8866

Information about the authors:

Blinder O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of
Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine.

Blinder O. V., MD, Bacteriologist of higher attestation category,
LLC Laboratory Centre "Clinica Sante", Chernivtsi, Ukraine.

Humenna A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of
Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine.

Deineka S. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department
of Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine.

Mikhieiev A. O., PhD, Associate Professor of the Department of
Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine.

References

- Radunovic M, Barac M, Kuzmanovic P, Pifer J, Pavlica D, Jovanovic A, Pucar A, et al. Antifungal Susceptibility of *Candida albicans* Isolated from Tongue and Subgingival Biofilm of Periodontitis Patients. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(6):802. doi: [10.3390/antibiotics11060802](https://doi.org/10.3390/antibiotics11060802)
- Basmacyan L, Bon F, Paradis T, Lapaquette P, Dalle F. *Candida Albicans* Interactions With The Host: Crossing The Intestinal Epithelial Barrier. *Tissue Barriers*. 2019;7(2):1612661. doi: [10.1080/21688370.2019.1612661](https://doi.org/10.1080/21688370.2019.1612661)
- Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasi-mati A. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2019;62(8):692-7. doi: [10.1111/myc.12946](https://doi.org/10.1111/myc.12946)
- Chen H, Zhou X, Ren B, Cheng L. The regulation of hyphae growth in *Candida albicans*. *Virulence*. 2020;11(1):337-48. doi: [10.1080/21505594.2020.1748930](https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1748930)
- Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijk P. Amphotericin B and Other Polyenes-Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. *J Fungi* (Basel). 2020;6(4):321. doi: [10.3390/jof6040321](https://doi.org/10.3390/jof6040321)
- Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev*. 2021;121(6):3390-411. doi: [10.1021/acs.chemrev.0c00199](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199)
- Dhasarathan P, AlSalhi MS, Devanesan S, Subbiah J, Ranjitsingh AJ, Binsalah M, et al. Drug resistance in *Candida albicans* isolates and related changes in the structural domain of Mdr1 protein. *J Infect Public Health*. 2021;14(12):1848-53. doi: [10.1016/j.jiph.2021.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.002)
- Rabaan AA, Sulaiman T, Al-Ahmed SH, Buhaiqah ZA, Buhaiqah AA, AlYuosof B, et al. Potential Strategies to Control the Risk of Antifungal Resistance in Humans: A Comprehensive Review. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(3):608. doi: [10.3390/antibiotics12030608](https://doi.org/10.3390/antibiotics12030608)
- Patel JB, Weinstein MP, Eliopoulos GM, Jenkins SG, Lewis II JS, Lim-bago B, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Supplement M100. 27th ed. Wayne, PA, USA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2017.
- Habibzadeh A, Lankarani KB, Farjam M, Akbari M, Kashani SM, Karimimoghadam Z, et al. Prevalence of Fungal Drug Resistance in COVID-19 Infection: a Global Meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2022;16(4):154-64. doi: [10.1007/s12281-022-00439-9](https://doi.org/10.1007/s12281-022-00439-9)
- Müderis T, Kaya S, Bayindir Bilman F, Özmen E, Peker BO, Aksoy Gokmen A, et al. Relationship between COVID-19 and antimicro-bial resistance. *Marmara Med J*. 2023;36(3):312-8. doi: [10.5472/marumj.1367895](https://doi.org/10.5472/marumj.1367895)
- Rawson TM, Moore LS, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1681-4. doi: [10.1093/jac/dkaa194](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa194)
- Seyoum E, Bitew A, Mihret A. Distribution of *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species isolated in different clinical samples and their in vitro antifungal susceptibility profile in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):231. doi: [10.1186/s12879-020-4883-5](https://doi.org/10.1186/s12879-020-4883-5)
- Pfaller MA, Carvalhaes CG, DeVries S, Rhomberg PR, Castanheira M. Impact of COVID-19 on the antifungal susceptibility profiles of isolates collected in a global surveillance program that monitors invasive fungal infections. *Med Mycol*. 2022;60:myac028. doi: [10.1093/mmy/myac028](https://doi.org/10.1093/mmy/myac028)
- Jabeen G, Naz SA, Rangel DE, Jabeen N, Shafique M, Yasmeen K. In-vitro evaluation of virulence markers and antifungal resistance of clinical *Candida albicans* strains isolated from Karachi, Pakistan. *Fungal Biol*. 2023;127(7-8):1241-9. doi: [10.1016/j.funbio.2023.04.003](https://doi.org/10.1016/j.funbio.2023.04.003)