

## ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ГРИБКОВО-БАКТЕРІАЛЬНИХ УГРУПОВАНЬ ІНФІКОВАНИХ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАНЕВИХ ПОВЕРХОНЬ

Олександра КОЛЕСНИК<sup>1</sup>, Марина КРИВЦОВА<sup>1</sup>, Олег КОЛЕСНИК<sup>2</sup>, Олександр УРОВСЬКИЙ<sup>3</sup>

У публікації представлена частина наших досліджень чутливості до антибіотиків угруповань мікроорганізмів гнійних ран поранених військових, що перебувають на лікуванні в медичних закладах Закарпаття. У 32,2% зразків, отриманих з гнійних ран, було виявлено асоціації мікроскопічних грибів *Candida glabrata* з різним спектром умовно патогенних бактерій. У жодному випадку не була виявлена монокультура *Candida glabrata*, гриби виявлялись лише у складі асоціації з бактеріями. Загалом наші дослідження дозволили виявити чотири асоціації грибів *Candida glabrata* з бактеріями. Три з цих асоціацій є двокомпонентними: *Candida glabrata*+*Staphylococcus aureus*; *Candida glabrata*+*Pseudomonas spp.* та *Candida glabrata*+*Klebsiella spp.* і одна є трикомпонентною: *Candida glabrata*+*Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.* Проведені дослідження чутливості до 30 антибіотиків та 5 протигрибкових препаратів, що використовуються у медичних закладах, показало значний рівень стійкості ізолюваних мікроорганізмів до антибіотиків. Угрупування з участю грибів і бактерій проявляють комплексну стійкість і створюють проблему, яка полягає в тому, що елімінація, або зниження рівня персистенції одного з асоціантів, не вирішує проблему інфікування, а лише призводить до трансформації угруповання. За таких умов особливої актуальності набуває дослідження чутливості всіх мікробних асоціантів, ізолюваних із осередку запального процесу, до антибіотиків та підбір оптимальної схеми лікування. Поряд з пошуком нових схем застосування антибіотиків та протигрибкових препаратів необхідно проводити пошук альтернативних біологічно активних сполук з антимікробними властивостями.

**Ключові слова:** грибово-бактеріальні угруповання, мікроскопічні гриби роду *Candida*, чутливість до антибіотиків, антибіотикорезистентність, інфіковані вогнепальні рани, антимікробні властивості.

<sup>1</sup>Кафедра генетики, фізіології рослин і мікробіології, Ужгородський національний університет, вул. А. Волошина, 32, Ужгород, 88000, Україна; e-mail: [oleksandra.kolesnyk@uzhnu.edu.ua](mailto:oleksandra.kolesnyk@uzhnu.edu.ua), [maryna.krivcova@uzhnu.edu.ua](mailto:maryna.krivcova@uzhnu.edu.ua)

<sup>2</sup>Кафедра ботаніки, Ужгородський національний університет, вул. А. Волошина, 32, Ужгород, 88000, Україна; e-mail: [oleg.kolesnyk@uzhnu.edu.ua](mailto:oleg.kolesnyk@uzhnu.edu.ua)

<sup>3</sup>Травматологічне відділення центральної міської клінічної лікарні м. Ужгорода, вул. Грибоєдова, 20, Ужгород, 88000, Україна; e-mail: [urovsky3313@gmail.com](mailto:urovsky3313@gmail.com)

**Antibiotic susceptibility of fungal and bacterial communities from infected gunshot wound surfaces. Kolesnyk O.<sup>1</sup>, Kryvtsova M.<sup>1</sup>, Kolesnyk O.<sup>2</sup>, Urovskyy O.<sup>2</sup>**

The publication presents part of our research on antibiotic sensitivity of microbial communities in purulent wounds of wounded soldiers treated in medical institutions in Transcarpathia (Zakarpatska Oblast, Ukraine). In 32.2% of the samples obtained from the purulent wounds, associations of microscopic fungi *Candida glabrata* with a different spectrum of opportunistic bacteria were identified. In no case was *Candida glabrata* detected as a monoculture; the fungi were found only in association with bacteria. In total, our studies identified four associations of *Candida glabrata* with bacteria. Three of these associations were found to be two-component: *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus*; *Candida glabrata* + *Pseudomonas spp.* and *Candida glabrata* + *Klebsiella spp.*; one was three-component: *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.* The study of sensitivity to 30 antibiotics and 5 antifungal drugs used in medical institutions showed a significant level of resistance of the isolated microorganisms to antibiotics. Groupings involving fungi and bacteria exhibit complex resistance and pose a problem because the elimination or reduction of the persistence of one of the associates does not solve the problem of infection, but merely leads to the transformation of the grouping. In such circumstances, research into the antibiotic sensitivity of all microbial associates isolated from the inflammatory site and selection of the optimal treatment protocol becomes especially important. Along with the search for the dosing schedule of new antibiotics and antifungal drugs, it is necessary to look for alternative biologically active compounds with antimicrobial properties.

**Key words:** fungal-bacterial communities, *Candida* genus microscopic fungi, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance, infected gunshot wounds, antimicrobial properties.

<sup>1</sup>Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University, 32, A. Voloshina str., Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: oleksandra.kolesnyk@uzhnu.edu.ua, maryna.krivcova@uzhnu.edu.ua

<sup>2</sup>Department of Botany, Uzhhorod National University, 32, A. Voloshina str., Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: oleg.kolesnyk@uzhnu.edu.ua

<sup>3</sup>Emergency Ward, Uzhhorod Central City Clinical Hospital, Hryboiedova str., 20, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: urovsky3313@gmail.com

## Вступ

З моменту появи життя на нашій планеті живі організми ніколи не існували відокремлено один від одного, а вступали у взаємодію один з одним. Це призводило до утворення певних систем організмів як взаємодіючих між собою, так і з середовищем. Ці системи, як і організми, також еволюціонують. У процесі еволюції угруповань мікроорганізмів відбувається поступове утворення балансу між ними, що дозволяє їм виживати в конкурентній боротьбі між собою для ефективного використання середовища. Таким середовищем може виступати й організм людини. Причому в організмі людини є різні екологічні ніші для цих угруповань. До прикладу аеробні еконіші на слизистих і шкірі, мікроаерофільні – у кишечнику. З деякими з цих угруповань організм людини навчився співіснувати, інші (або ті ж самі у разі зміни стану організму) призводять до патогенного процесу.

Із сорокових років ХХ сторіччя розпочалася нова ера в медицині, це пов'язано із застосуванням біологічно активних речовин, що отримали назву антибіотиків і, за походженням, є вторинними метаболітами мікроскопічних грибів та інших мікроорганізмів. Ці сполуки мікроорганізми використовують як біологічну зброю проти своїх конкурентів, переважно бактерій. Звичайно, за понад мільярд років спільної еволюції грибів та бактерій виникли механізми, що призводять до зменшення чутливості бактерій до антибіотиків. З появою напівсинтетичних і синтетичних антибіотиків, процес адаптації до їх дії дещо сповільнився, водночас рано чи пізно адаптація виникає і чутливість зменшується. Безконтрольне й невідправдане використання антибіотиків значно прискорює адаптаційний процес.

Під час поранення в умовах бойових дій практично всі травми є інфікованими, тому антимікробні препарати призначаються одразу. На кожному етапі транспортування та лікування пораненого також можуть призначатись антибіотики. В цих умовах немає можливості провести лабораторний тест на чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, також у кожного наступного лікаря, до якого попадає поранений, може не бути повної

інформації про препарати та дози, які були призначені. Насамперед це стосується перших етапів долікарської і лікарської допомоги в зоні бойових дій. Вказане призводить до того, що поранені, що перебувають на лікуванні у лікарнях, віддалених від фронту, вже отримали декілька курсів антимікробної терапії, і результативність такого лікування виявилася не досить ефективною.

Метою наших досліджень, представлених у цій роботі, є структура угруповань за участю мікроскопічних грибів роду *Candida* з бактеріями гнійних ран поранених військових, що перебувають на лікуванні в медичних закладах Закарпаття, та чутливість їх до антибіотиків і протигрибкових препаратів.

Перед нами були поставлені такі завдання: провести відбір матеріалу гнійних ран комбатантів, що тривалий час перебувають на стаціонарному лікуванні і були направлені для продовження лікування на Закарпаття; провести посів на поживні середовища; виявити угруповання мікроскопічних грибів з бактеріями; вивчити структуру угруповань і перевірити їх чутливість до антибіотиків і протигрибкових препаратів.

Утворенню асоціацій мікроскопічних грибів з умовно патогенними бактеріями в умовах інтенсивної антибіотикотерапії на слизистих різних органів людини останніми роками приділяється увага дослідників (Kryvtsova 2019; Kryvtsova, Kostenko 2019; Kryvtsova, Kostenko 2020).

Проведений аналіз літературних джерел показав, що подібних досліджень вторинно інфікованих ран в умовах масштабних військових дій раніше не проводилося, а вивчення проблеми стійкості міко-бактеріальних угруповань гнійних ран є надвичайно актуальним в умовах повномасштабної війни.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили у медичних закладах Закарпаття, куди поранені військові доставляються з військових госпіталів та інших медичних закладів для продовження лікування. Всього було обстежено 115 хворих.

Забір біологічного матеріалу з гнійних ран проводили за допомогою стерильної транспорт-

ної системи FLmedical (Italy). Матеріал висівали на поживні середовища методом секторного посіву за Голдом: Sabouraud Dextrose Agar, (Himedia) для культивування мікроскопічних грибів; кров'яний агар (МПА + 5% крові) – бактерій роду *Streptococcus* та *Neisseria*; середовища Ендо та Левіна (Farmaktiv, Ukraine) – бактерій родини *Enterobacteriaceae*, жовтоко-сольовий агар з манітою (Biolid-Italia) – бактерій роду *Staphylococcus*. Бактерії і мікроскопічні гриби ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними та біохімічними ознаками з використанням систем для ідентифікації ENTERO-test, STREPTO-test, STAPHYLO-test виробництва Erba Lachema (Чехія).

Антибіотикочутливість бактерій та мікроскопічних грибів визначали диско-дифузійним методом згідно з EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Під час дослідження чутливості мікроорганізмів застосовували стандартні диски з антибіотиками виробництва

«Фармактив» (Україна), відповідно до рекомендацій EUCAST.

Із 24-годинної культури мікроорганізмів готували суспензію (інокулюм) у стерильному фізіологічному розчині. Інокулюм у кількості 100 мкл, що відповідає 0,5 стандарту МакФарланда ( $1,5 \times 10^8$  КУО/мл) висівали на поверхню Мюллер Хінтон агару для бактерій та Сабуро агару для мікроскопічних грибів. Оптичну густина визначали на денситометрі фірми Biosan.

На поверхню середовища з культурою викладали стерильні диски з антибіотиками та інкубували при  $35 \pm 2$  С (48 годин) мікроскопічні гриби та при  $37 \pm 2$  С (24 години) бактерії. Діаметр зон затримки росту вимірювали у мм. Результати чутливості збудників до антимікробних засобів оцінювали за розміром діаметру зон затримки росту мікроорганізмів навколо диску.

Досліджували чутливість бактеріальних ізолятів до таких антибіотиків (таблиця 1).

Таблиця 1. Перелік антибіотиків та протигрибкових препаратів, чутливість до яких перевірялася в дослідженні

Table 1. List of antibiotics and antifungal drugs sensitivity to which was tested in the study

№ п/п	Скорочення	Антибіотик (фармгрупа)	Доза, мкг
<b>Цефалоспорины</b>			
1	ЦЕФ	Цефазолін	5
2	ЦУР	Цефуросим	30
3	ЦФА	Цефтріаксон	30
4	ЦФМ	Цефподоксим	10
5	ЦФР	Цефоперазон/Сульбактам	75
6	ЦФЗ	Цефтазидим	30
7	ЦФК	Цефіксим	5
<b>Лінкозаміди</b>			
8	КЛН	Кліндаміцин	2
<b>Комбіновані препарати, інгібітори β-лактамаз</b>			
9	АМО	Амоксицилін/Клавулонат	20/10
<b>Макроліди</b>			
10	ЕРТ	Еритроміцин	15
11	КЛА	Кларитроміцин	15
12	АЗТ	Азитроміцин	15
<b>Фторхінолони</b>			
13	ОФЛ	Офлоксацин	5
14	ЦИП	Ципрофлоксацин	5
15	ГАТ	Гатифлоксацин	5
16	МОК	Моксифлоксацин	5
17	ЛВФ	Левовфлоксацин	5
<b>Поліпептидні антибіотики</b>			
18	В	Бацитрацин	10 ОД
19	КЛС 10	Колістин	10
20	КЛС 25	Колістин	25
<b>Оксазолідинони</b>			
21	ЛНЗ	Лінезолід	30

<b>Глікопептиди</b>			
22	ВАН	Ванкоміцин	30
<b>Карбапенеми</b>			
23	МЕР	Меропенем	10
24	ІМП	Іміпенем/Циластатин	10
<b>Сульфаніламід</b>			
25	КТР	Ко-тримоксазол	1,25/23,75
<b>Аміноглікозиди</b>			
26	N	Неоміцин	30
27	АМК	Амікацин	30
28	ТОБ	Тобраміцин	10
<b>Монобактами</b>			
29	АЗМ	Азтреонам	30
<b>Пеніциліни</b>			
30	tzr	Піперацилін/Тазобактрам	100/10
<b>Противірикові препарати</b>			
31	НСТ	Ністатин	50
32	КЕТ	Кетоконазол	10
33	ІТР	Ітраконазол	30
34	КЛО	Клотримазол	10
35	ФЛУ	Флуконазол	25

Дослідження проводилися на базі мікробіологічної лабораторії кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології біологічного факультету Ужгородського національного університету з частковою фінансовою підтримкою гранту для студентів молодих учених «Стартап – УжНУ: інноваційні ідеї, що наближають перемогу!», 2023 р.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Було проаналізовано 115 зразків, отриманих з гнійних ран. У 37 з них було виявлено асоціа-

ції гриба *Candida glabrata* з різними бактеріями (таблиця 2), що становить 32,2%. У жодному випадку не була виявлена монокультура *Candida glabrata*, гриб виявлявся лише у складі асоціації з бактеріями.

Загалом наші дослідження дозволили виявити чотири асоціації гриба *Candida glabrata* з бактеріями. Три з цих асоціацій є двокомпонентними: *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus*; *Candida glabrata* + *Pseudomonas spp.* та *Candida glabrata* +

Таблиця 2. Склад виявлених міко-бактеріальних асоціацій та чутливість до антибіотиків і противірикових препаратів організмів, що входять до їх складу

Table 2. Composition of the identified myco-bacterial associations and their individual sensitivity to antibiotics and antifungal drugs

№ п/п	Склад асоціації	Чутливість бактерій до антибіотиків*	Чутливість гриба до противірикових препаратів
1	<i>Candida glabrata</i>		R
	<i>Staphylococcus aureus</i>	КЛН – I; КЛА – S; ОФЛ – S;	
2	<i>Candida glabrata</i>		R
	<i>Pseudomonas spp.</i>	N – S	
3	<i>Candida glabrata</i>		R
	<i>Klebsiella spp.</i>	ГАТ – I; КЛС 10 – I; КЛС 25 – S; N – S; АМК – S	
4	<i>Candida glabrata</i>		R
	<i>Staphylococcus aureus</i>	В – I; ЛНЗ – S; ВАН – S	
	<i>Enterobacter spp.</i>	ЦФР – S; ГАТ – I; ЛВФ – S; МЕР – S; ІМП – S; N – S	

\*Примітка: 1) R-стійкий, S-чутливий, I-чутливий у разі збільшення експозиції; 2) у стовпчику чутливості до антибіотиків об'єднані результати всіх виявлених чутливостей.



Рис. 1. Зовнішній вигляд інфекційного враження нижньої кінцівки, з якого була виділена асоціація № 1 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus*

Fig. 1. Visual appearance of the infectious lesion of the lower extremity from which the association No. 1 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* was isolated

*Klebsiella spp.* і одна є трикомпонентною: *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.* (табл. 2).

Асоціація № 1 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus*

До складу асоціації *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* (рис. 1, 2) входять поширені організми, які часто утворюють вторинне зараження внаслідок застосування антибіотиків чи інших дезінфікуючих препаратів, зокрема *Staphylococcus aureus* досить часто викликає вторинні інфекції.

Перевірка чутливості *Candida glabrata* до 5 протигрибкових препаратів показала їх стійкість до всіх варіантів дослідження. У *Staphylococcus aureus* із 30 перевірених антибіотиків виявлена чутливість до Кларитроміцину (**Макроліди**) та Офлоксацину (**Фторхінолони**) і у разі збільшення експозиції на Кліндаміцин (**Лінкозаміди**) (табл. 2).

Асоціація № 2 *Candida glabrata* + *Pseudomonas spp.*

До складу асоціації *Candida glabrata* + *Pseudomonas spp.* входять поширені організми, які часто утворюють вторинне зараження внаслідок застосування антибіотиків чи інших дезінфікуючих препаратів.

Бактерії з роду *Pseudomonas* є поширеними у різних середовищах, переважно є умовно патогенними, але в умовах зниження імунітету та інтенсивного використання антибіотиків часто викликають вторинні інфекції.

Вивчення чутливості *Candida glabrata* до 5 протигрибкових препаратів показала їх стійкість

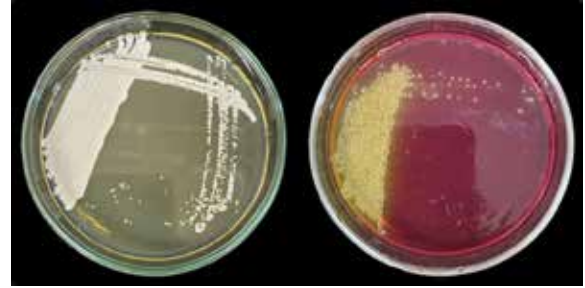


Рис. 2. Компоненти асоціації № 1 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* на поживних середовищах: *Candida glabrata* на середовищі Сабуро (зліва) і *Staphylococcus aureus* на середовищі ЖСА

Fig. 2. Components of the association No. 1 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* on nutrient media: *Candida glabrata* on Sabouraud's medium (left), and *Staphylococcus aureus* on LB medium

до всіх варіантів дослідження. У *Pseudomonas spp.* із 30 перевірених антибіотиків виявлена чутливість лише до Неоміцину (**Аміноглікозиди**) (табл. 2).

Асоціація № 3 *Candida glabrata* + *Klebsiella spp.*

До складу асоціації *Candida glabrata* + *Klebsiella spp.* (рис. 3) входять поширені організми, які часто утворюють вторинне зараження внаслідок застосування антибіотиків чи інших дезінфікуючих препаратів.

Бактерії з роду *Klebsiella* є поширеними у різних середовищах переважно є умовно патогенними, але в умовах зниження імунітету та інтенсивного використання антибіотиків часто викликають вторинні інфекції.

Перевірка на реакцію *Candida glabrata* до 5 протигрибкових препаратів показала їх стійкість до всіх варіантів дослідження. У *Klebsiella spp.* із 30 перевірених антибіотиків виявлена чутливість



Рис. 3. Компоненти асоціації № 3 *Candida glabrata* + *Klebsiella spp.* на поживних середовищах: *Candida glabrata* на середовищі Сабуро (зліва) і *Klebsiella spp.* на середовищі Ендо

Fig. 3. Components of the association No. 3 *Candida glabrata* + *Klebsiella spp.* on nutrient media: *Candida glabrata* on Sabouraud medium (left), and *Klebsiella spp.* on Endo medium

до Неоміцину і Амікацину (**Аміноглікозиди**) та Колістину в дозі 25 мкг (**Поліпептидні антибіотики**); у разі збільшення експозиції виявляється чутливість до Колістину в дозі 10 мкг (**Поліпептидні антибіотики**) і Гатифлоксацину (**Фторхінолони**) (табл. 2).

Асоціація №4 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.*

Це єдина трикомпонентна асоціація з виявлених нами. Фактично являє собою варіацію асоціації № 1. До складу асоціації *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.* (рис. 4) входять поширені організми, які часто утворюють вторинне зараження внаслідок застосування антибіотиків чи інших дезінфікуючих препаратів.

Бактерії з роду *Enterobacter*, як і *Klebsiella* є поширеними у різних середовищах переважно є умовнопатогенними.

Перевірка на реакцію *Candida glabrata* до 5 протигрибкових препаратів показала їх стійкість до всіх варіантів досліджу. У *Staphylococcus aureus* із 30 перевірених антибіотиків виявлена чутливість до Лінезоліду (**Оксазолідинони**); і Ванкоміцину (**Глікопептиди**), у разі збільшення експозиції виявляється чутливість до Бацитрацину (**Поліпептидні антибіотики**). У *Enterobacter spp.* виявлена чутливість до Цефоперазону/Сульбактаму (**Цефалоспорины**), Левофлоксацину (**Фторхінолони**), Меропенему і Іміпенему/Циластатину (**Карбапенеми**) та Неоміцину (**Аміноглікозиди**) у разі збільшення експозиції виявляється чутливість до Гатифлоксацину (**Фторхінолони**) (табл. 2).

Як видно з результатів аналізу на чутливість до антибіотиків, *Enterobacter spp.* у цій асоціації проявляє чутливість до більшого спектра антибіо-



Рис. 4. Компоненти асоціації № 4 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.* на поживних середовищах: *Candida glabrata* на середовищі Сабуро (зліва), *Staphylococcus aureus* на середовищі ЖСА (по центру) та *Enterobacter spp.* на середовищі Ендо

Fig. 4. Components of the association No. 4 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.* on nutrient media: *Candida glabrata* on Sabouraud's medium (left), *Staphylococcus aureus* on LB medium (centre), and *Enterobacter spp.* on Endo medium

тиків, ніж *Staphylococcus aureus*, що можна пояснити більш пізнім входженням до цієї асоціації. Також спектр чутливостей *Staphylococcus aureus* та *Enterobacter spp.* не співпадає, що також може свідчити про сукцесійний процес переходження двокомплектної асоціації № 1 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* до трикомплектної асоціації № 4 *Candida glabrata* + *Staphylococcus aureus* + *Enterobacter spp.*

Проведені нами дослідження складу патогенних мікроорганізмів гнійних ран поранених, що перебувають на стаціонарному лікуванні в медичних закладах Закарпаття, дозволило виділити чотири угруповання, у складі яких виявлені мікроскопічні гриби *Candida glabrata* з умовнопатогенними бактеріями з родів *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* і *Enterobacter*. Обстежені хворі тривалий час перебувають на стаціонарному лікуванні, більшість з них після поранення перенесли декілька операційних втручань, що супроводжувалися призначенням різних антибіотиків. Встановити повну картину курсів антибіотикотерапії неможливо, тому що початкові етапи домедичного і медичного характеру відбувалися в умовах бойових дій або закладах, наближених до зони бойових дій, де призначення антибіотиків не супроводжувалося лабораторним встановленням чутливості мікроорганізмів. Також на це накладається повторне перехресне зараження на етапі домедичної і ранньої медичної допомоги, на етапах транспортування поранених у зонах бойових дій тощо, де витримати всі санітарні вимоги з об'єктивних причин неможливо. Все сказане супроводжується значною втратою імунітету поранених і, як наслідок, розвитком вторинних інфекцій.

Медичні заклади Закарпаття, як найбільш віддалена територія від зони бойових дій, куди відбувається поетапне направлення поранених, стикається з проблемою великої кількості вторинноінфікованих ран. При цьому наші дослідження підтверджують значну кількість ізольованих мікроорганізмів, що мають стійкість до більшості відомих антибіотиків.

Наведені дані в таблиці 2 є узагальненими і кожен окремий штам, який виділяється з гнійних ран, має свій спектр чутливостей. Тому перед призначенням антибіотикотерапії визначення чутливостей до препарату є єдиною запорукою успішної терапії.

У трикомпонентному угрупованні кожен з мікроорганізмів, що входить до його складу, має свій спектр чутливостей до антибіотиків, тому тут

вбачається необхідність застосування комплексної терапії.

Відкритим залишається питання з лікуванням кандидозів, з одного боку, кандиди в монокультурі ми не спостерігали (вона виявлялася лише у складі угруповань), з іншого – дослідження, проведене диско-дифузійним методом, показало нечутливість ізолятів до антимікотиків. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення мінімальних інгібуючих концентрацій антимікотичних препаратів за умови використання їх вищих доз.

Стійкість видів роду *Candida* до протигрибкових препаратів і пошук методів лікування кандидозів останніми роками привертає увагу дослідників і медиків. Зокрема, в оглядовій роботі Соманон Бхаттачарья зі співавторами (Bhattacharya et al. 2020) детально висвітлюються відомі на сьогодні механізми вироблення стійкості кандиди до лікарських засобів. Також вивченню механізмів стійкості присвячені роботи й інших дослідників (Sheikh et al. 2013; Arendrup 2017; Dhasarathan et al. 2021; Murphy, Bicanic 2021). Незважаючи на велику увагу дослідників до теми стійкості кандиди до протигрибкових препаратів, ця проблема на сьогодні не має вирішення. Навіть більше, поширеність кандидозів росте і становить значну проблему в медичній практиці.

Одним з перспективних, на нашу думку, альтернативних методів лікування кандидозів, є використання біологічно активних речовин природного походження. Зокрема, позитивні результати у лікуванні резистентних до анти-

біотиків кандидозів слизистих ротової порожнини показали ефірні олії (Kryvtsova et al. 2018). Окрім ефірних олій, позитивний результат було отримано і в досліді дії фітопрепаратів на пародонтит, викликаний різними інфекційними агентами, в тому числі й асоціаціями кандиди з умовно патогенними бактеріями (Kryvtsova 2019; Kryvtsova, Kostenko 2019; Kryvtsova, Kostenko 2020). Обнадійливим є й те, що склад цих асоціацій подібний до виявлених нами з гнійних ран.

#### Висновки

Виходячи з того, що *Candida* в жодному дослідженому зразку не виявляється в монокультурі, можна зробити припущення, що *Candida glabrata* входить до складу мікробіоценозу внаслідок зниження імунного статусу організму та/або попереднього застосування антибіотиків без врахування чутливості до антимікробних препаратів.

Більшість виділених ізолятів чутливі до обмеженого спектра антибіотиків. Чутливість мікроорганізмів у складі асоціацій до антибіотиків значно варіює.

Угрупування з участю мікроскопічних грибів і бактерій проявляють комплексну стійкість і створюють проблему, яка полягає в тому, що елімінація одного з асоціантів не вирішує проблему інфікування, а лише призводить до трансформації угрупування.

Поряд з пошуком нових антибіотиків та протигрибкових препаратів необхідно проводити пошук альтернативних біологічно активних сполук з природної сировини.

ARENDRUP, M.C., PATTERSON, TH.F. (2017) Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, 216, 445–451. DOI: 10.1093/infdis/jix131.

BHATTACHARYA, S., SAE-TIA, S., BETTINA, C. FRIES, B.C. (2020) Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel)*, 9(6), 312. DOI: 10.3390/antibiotics9060312.

DHASARATHAN, P., ALSALHI, M.S., DEVANESAN, S., SUBBIAH, J., RANJITSINGH, A.J.A., BINSALAH, M., ALFURAYDI, A.A. (2021) Drug resistance in *Candida albicans* isolates and related changes in the structural domain of Mdr1 protein. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1848–1853. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.11.002.

KRYVTSOVA, M.V. (2019) Mikroskopichni hryby rodu *Candida* u strukturі mikrobnykh asotsiatsii v umovakh heneralizovanoho parodontytu ta yikh chutlyvist do antybiotykyv ta efirnykh olii [Microscopic candida

genus fungi in the structure of microbial associations in the conditions of generalized periodontitis and their sensitivity to antibiotics and essential oils]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 2(149), 263–266. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-263-266 (in Ukrainian).

KRYVTSOVA, M.V., KOHUCH, T.T., SALAMON, I., SPIVAK, M.Ya. (2018) Antimicrobial activity of some essential Oils on candida genus clinical isolates. *Mikrobiolohichniy zhurnal*, 80(4), 3–12. DOI: 10.15407/microbiolj80.04.003.

KRYVTSOVA, M.V., KOSTENKO, Ye.Ya. (2019). Perspektyvy vykorystannia fito ta antyseptychnykh preparativ dlia korektsii mikrobioty rotovoi porozhnyny z urakhuvanniam indyvidualnykh osoblyvostei asotsiatsii umovno patohennykh mikrorhinizmiv. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 2(154), 382–387. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-382-385 (in Ukrainian).

KRYVTSOVA, M.V., KOSTENKO, Ye.Ya. (2020) Dominant microbial associations of oral cavat

- periodontitis and features of their sensitivity to antibacterial drugs. *Studia Biologica*, 14(1), 51–62. DOI: 10.30970/sbi.1401.613
- MURPHY, S.E., BICANIC, T. (2021) Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches in Invasive Candidiasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Section: *Fungal Pathogenesis*, 14(11). DOI: 10.3389/fcimb.2021.759408.
- SHEIKH, N., JAHAGIRDAR, V., KOTHADIA, S., NAGOBA, B. (2013) Antifungal Drug Resistance in Candida Species. *European Journal of General Medicine*, 10(4): 254–258. DOI: 10.29333/ejgm/82217.