

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-376-385

UDC 611.311:615.035.1+615.282.84:616.992.282

Sukmanskaya G. D., Yura A. M.

SENSITIVITY OF THE PATHOGENS, CAUSING ORAL CANDIDIASIS, TO ANTIMICROBIAL AGENTS

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Vinnytsia, Ukraine)

anny_dent@ukr.net

Oral candidiasis is one of the most common opportunistic infections today. This is due to the significant spread of yeast-like fungi in the human population, especially among older people and children, the increase in the influence of such risk factors as adverse environmental factors, uncontrolled use of antibiotics, etc., leading to dysbiotic shifts. The pharmaceutical market offers a wide range of antifungal agents. For the treatment of oral candidiasis, foreign clinical protocols envisage the use of different treatment regimens, depending on the severity of the infection and the sensitivity of the pathogens, which include antimycotics of various chemical groups (polyenes, triazoles, echinocandins, imidazoles). In Ukraine, there has been no update of the national protocols for treating candidiasis of the oral mucosa based on the results of monitoring the sensitivity to antimycotics of Candida spp.

The study aimed to determine the sensitivity of clinical isolates of Candida spp., isolated from patients with manifestations of candidal lesions of the oral mucosa, to the most widely used in domestic clinical practice antimycotics and surface-active antiseptics.

As a result of a microbiological study of 58 samples of clinical material, 28 clinical strains of yeast-like fungi of the genus Candida were isolated, of which 25 strains were identified as Candida albicans (89.3%) and 3 isolated cultures were identified as Candida krusei (10.7%). The results of determining the sensitivity of the obtained isolates of Candida spp. to antimycotics, it was possible to establish a high level of resistance to fluconazole, voriconazole, nystatin, about half of the strains were resistant to itraconazole, terbinafine, amphotericin B. The least resistant isolated Candida albicans were clotrimazole (32% of isolated strains). The researched cultures of yeast-like fungi demonstrated a high level of sensitivity to surface-active antiseptics decamethoxine, chlorhexidine bigluconate and benzalkonium chloride, which allows the recommendation of these drugs for use in local oral candidiasis treatment regimens. The results of the conducted study confirm the need for constant monitoring of the sensitivity of circulating strains of oral candidiasis to the available arsenal of antimycotics.

Key words: oral candidiasis, antifungals, Candida albicans, surface-active antiseptics.

Connection of the publication with planned research works.

The study was carried out as part of the research work of the Department of Microbiology of National Pirogov Memorial Medical University "Research of the biological properties of microorganisms included by the World Health Organization in the list of "leading pathogens" that pose the greatest threat to human health, and development means of combating them" (state registration No. 0117U006903) and research work of the Department of Orthopedic Dentistry of National Pirogov Memorial Medical University "Optimization of diagnostics, orthopedic treatment and prevention of pathology of the maxillofacial system" (state registration number 0119U103951).

Introduction.

Candidiasis of the oral cavity is an opportunistic mycosis, the development of which depends on many factors. Yeast-like fungi of the genus Candida are representatives of the oral cavity microbiome from 40-60% to 80% of healthy people [1, 2]. As a result of dysbiotic disturbances due to taking antibiotics, a decrease in the resistance properties of the body at the local and/or systemic level, associated with age factors, therapy with glucocorticosteroids, cytostatics, immunosuppressants, etc., the development of acquired immunodeficiencies, mechanical trauma of the mucous membrane due to wearing prostheses and many other factors, there is a

risk of developing candidiasis of the oral cavity, which can manifest itself in various forms and, with irrational treatment, lead to severe forms, have a recurrent nature (in 20-30% of cases) or provoke more serious complications, such as candidemia and systemic candidiasis, which require long-term expensive treatment. The dominant position in the etiological structure of candidiasis of the oral cavity is occupied by fungi of the *Candida albicans* species, the frequency of which is 70-90% [3]. However, up to 12 species of candida can be found in the human oral cavity, which have their spectrum of natural sensitivity to modern antifungals [4, 5]. Today, there are a number of international recommendations and protocols for the treatment of oral candidiasis. For local etiotropic therapy of mild forms of candidiasis of the oral cavity, it is recommended to use an antibiotic from the polyene group, nystatin, and a drug from the triazole group, miconazole; in case of severe forms, oral dosage forms of triazoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posiconazole) and echinocandins (anidulafungin) are used [6, 7, 8]. The high sensitivity of clinical isolates of *Candida albicans* to fluconazole and other triazoles was shown, however, it is emphasized that other species of Candida spp. have low sensitivity or are resistant (for example, *C. krusei*) to fluconazole, so the drug of choice in such cases is voriconazole, itraconazole or anidulafungin [9]. However, in recent years there have been reports of an increase in the share of isolated re-

sistant strains of *Candida* spp. to triazole compounds in contrast to drugs of other origins [10, 11].

It is worth noting that according to ECSMID guidelines for treating infections caused by *Candida* spp. (2012), fluconazole is no longer the drug of choice for the systemic treatment of candidiasis due to the high efficacy of echinocandin drugs (anidulafungin, caspofungin, micafungin).

Antiseptic preparations are essential in reducing the microbial load in the affected area. Planktonic and film forms of clinical isolates of *Candida albicans* are effectively destroyed by solutions of surface-active antiseptics: 0.12% chlorhexidine bigluconate, 0.07-0.075% cetylpyridinium, which are part of mouthwashes [12]. For topical therapy, it is also recommended to use solutions of dyes (methylene blue, fucarcyl), boric acid, iodophores (iodinol) and surface-active antiseptics [13]. It should be noted that domestic protocols contain generalised information without clear recommendations and certainly do not meet the requirements of the present day in the context of a large arsenal of antifungal drugs and do not take into account the accumulated reports on the development of resistant forms of fungi [14, 15]. However, there are modern domestic developments in the problem of diagnosis and treatment of oral candidiasis, and treatment regimens for this opportunistic infection in different age groups have been proposed and implemented [16, 17]. Combined regimens for the local treatment of oral candidiasis with surface-active antiseptics miramistin, ethonium, iodinol and dyes have proven effective.

The pandemic of coronavirus infection caused by the SARS-CoV2 coronavirus has led to new challenges for practitioners, taking into account the risk of local and generalised candidiasis in elderly patients, against the background of immunosuppressive and antibacterial therapy. The frequency of *Candida* spp. carriage in this category of patients is quite high (up to 80%), so taking into account other risk factors (wearing prostheses, cardiovascular disease, age-related decrease in the body's resistance properties, hypoxia in the setting of pulmonary viral infection, etc.), the probability of candidemia is quite high, which requires active prevention of opportunistic mycosis (local antiseptics), timely diagnosis and treatment [18, 19].

Continuous monitoring of the susceptibility of clinical isolates of *Candida* spp. to modern antifungal drugs and determination of the etiological structure of oropharyngeal candidiasis will provide practical recommendations and update domestic protocols for the treatment and prevention of infections caused by *Candida* fungi, which will increase the effectiveness of combating candidal lesions of the oral mucosa, reduce the number of relapses and prevent the occurrence of severe complications.

The aim of the study.

To determine the sensitivity of clinical isolates of *Candida* spp. to a wide range of antimycotic drugs, including drugs that are recommended for the prevention and treatment of candidiasis of the oral cavity; provide recommendations on the effectiveness of the recommended therapy, taking into account the results obtained; to offer effective antifungal agents to supplement local protocols for the prevention and treatment of oral candidiasis.

Object and research methods.

The study was conducted on 28 clinical strains of *Candida* spp., isolated from patients with various forms of oral mucosa inflammatory lesions in the National Pirogov Memorial Medical University. The material was collected with a sterile swab from the affected area, followed by seeding on dense Sabouraud medium and incubating at 37°C for 24 hours. Colonies with characteristic cultural properties, formed by yeast-like fungi according to the results of microscopic examination, were transplanted onto the chromogenic medium CHROMagar *Candida* (manufactured by CHROMagar™) for preliminary identification of fungi of the genus *Candida*. The crops were incubated in a thermostat at 37°C for 20-24 hours. The identification of selected *Candida* strains was carried out, as indicated by the manufacturer, based on the color of the colonies and cultural characteristics of the selected isolates of *Candida* spp.

The study of the biological activity of antimicrobial drugs against isolated strains of *Candida* was carried out by the disc diffusion method and the method of serial dilutions in Sabouraud's liquid nutrient medium, followed by the establishment of minimum fungicidal concentrations (MFC) according to the generally accepted method. The evaluation of the results was carried out based on the existing recommendations of EUCAST (2020) on determining the sensitivity of fungi to antifungal agents.

The sensitivity of selected strains of *Candida* spp. was determined using the disk diffusion method to four chemical groups of antimycotics: polyenes (nystatin, amphotericin), imidazoles (clotrimazole, ketoconazole), triazoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole), allylamines (terbinafine). Using the method of serial dilutions in a liquid nutrient medium, the MFC of clotrimazole, itraconazole, terbinafine, the antiseptic of the group of biguanides, chlorhexidine bigluconate, and the antiseptics of quaternary nitrogen derivatives – benzalkonium chloride and decamethoxine were determined. For the quantitative method of studying the sensitivity of selected strains, medicinal products of domestic manufacturers were used: Clotrimazole – solution for external use 1% (manufacturer PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"; Itraconazole (manufacturer LLC "Farma Layf"), Lamicon – solution of terbinafine 1% (manufacturer PJSC "Pharmak"); Chlorhexidine – solution for external use 0.05% (manufacturer LLC "DKP "Pharmaceutical Factory"); Virotek Klinik – 0.05% solution of benzalkonium chloride (manufacturer LLC "Multispray"); Dekasan – solution of decamethoxine 0.02 % (manufacturer LLC "Yuriya-Pharm").

Statistical processing of the results of the quantitative method of studying the sensitivity of clinical isolates was carried out using the Microsoft Excel 2010 application program package.

Research results and their discussion.

As a result of a microbiological study of 58 samples of clinical material, 28 clinical strains of yeast-like fungi of the genus *Candida* were isolated, of which 25 strains were identified as *Candida albicans* (89.3%) and 3 isolated cultures – as *Candida krusei* (10.7%), which corresponds to data from scientific sources regarding the leading role of *C. albicans* in the damage to the mucous membrane of the oral cavity. According to the data of scientific publications, other types of candida are isolated with a low frequency, among which the most significant are *Candida glabrata*, *Candida krusei* with a rela-

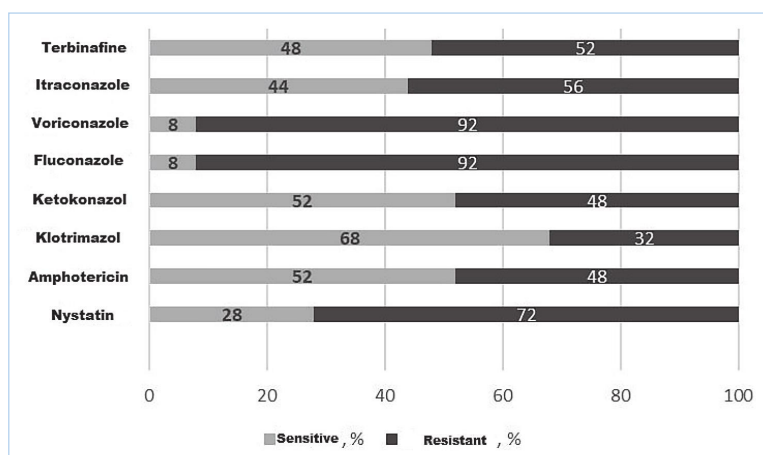


Figure – Characteristics of sensitivity of clinical isolates of *Candida albicans* to antifungal drugs.

tive share of 2% to 2.7%, depending on the category of patients. As a result of our study, not a single strain of *C. glabrata* was isolated from patients with stomatitis, and the share of *C. krusei* exceeded the corresponding indicator by 4-4.5 times, which can be explained by the relatively small number of examined patients and selected positive cultures.

The results of determining the sensitivity of selected strains of *Candida albicans* (n=25) to drugs of the main groups of antimycotics are shown in the histogram in fig.

According to the obtained results, the selected clinical strains of *Candida albicans* showed low sensitivity to nystatin (72% or 18 strains were resistant), however, about half (52%) of the selected isolates retained sensitivity to amphotericin B. It should be noted that the polyene antibiotic nystatin is recommended for local therapy of candidiasis oral cavity, however, according to the obtained results, the expected effectiveness of such therapy will be 28%. Amphotericin B is a means of etiologic treatment of systemic candidiasis, the predicted effectiveness of which, according to our results, will be 52%.

Attention is drawn to data on the sensitivity of selected candida to triazole antimycotic agents: fluconazole, voriconazole, itraconazole, which are recommended by international protocols for the systemic therapy of severe and/or recurrent oral candidiasis, candidiasis in patients with a high risk of developing candidemia. According to our results, only 2 strains of *C. albicans* isolated from patients were sensitive to fluconazole and voriconazole, and 11 strains out of 25 were sensitive to itraconazole, which, like voriconazole, is recommended as the drug of choice for fluconazole-resistant infections. Our results do not correlate with the data of other authors, which testify to the high sensitivity of clinical

Table 1 – Characteristics of the fungicidal action of antimycotics against clinical isolates of *Candida spp.*

Medicament	A type of fungus			
	<i>C. krusei</i>		<i>C. albicans</i>	
	Number of strains	MFC (M±m, µg/ml)	Number of strains	MFC (M±m, µg/ml)
Clotrimazole	3	13,3±4,4	15	1500,0±400,0
Itraconazole		78,1±26,0	11	381,9±108,8
Terbinafine	-		12	455,0±108,3

isolates of *C. albicans* to fluconazole, voriconazole and itraconazole. We found the highest sensitivity of the selected *C. albicans* strains to clotrimazole (68% or 17 strains), half of the strains were sensitive to another imidazole derivative – ketoconazole. These imidazole derivatives are not widely used for the treatment of oral candidiasis, however, in international and domestic practice, schemes for both local and systemic use of clotrimazole are proposed for recurrent oral candidiasis in patients with a high risk of developing generalized infections caused by *C.albicans*.

About half (48%) of the isolated strains of *C.albicans* were sensitive to terbinafine, an antimycotic from the group of allylamines, but this drug is not used for the treatment of fungal lesions of the mucous membranes, based on the peculiarities of its pharmacokinetics.

Summarizing the obtained results regarding the sensitivity of the strains of *C.albicans* we selected, it can be assumed that the high level of resistance to nystatin, fluconazole, and voriconazole is associated with the high level of prescribing these antifungal drugs for the treatment of candidiasis of the mucous membrane of various locations, which led to the selection of insensitive strains.

The isolated *Candida krusei* strains were resistant to fluconazole and terbinafine, which corresponds to the natural spectrum of resistance of this species to antifungal drugs. Clinical strains of *Candida krusei* remained sensitive to itraconazole but were resistant to voriconazole. All three isolated strains were resistant to nystatin; two strains retained sensitivity to amphotericin B. Sensitivity to clotrimazole was determined in all isolated strains of *C. krusei*.

We carried out a quantitative determination of the sensitivity of selected strains of *C.albicans* to antimycotics of different chemical groups, to which the highest levels of sensitivity were established according to the results of the disco-diffusion method (clotrimazole, itraconazole, terbinafine). The drugs' minimum fungistatic concentration (MFC) was determined by two-fold serial dilutions in Sabouraud's liquid nutrient medium only for sensitive strains based on the qualitative disc diffusion method results. The obtained results are shown in table 1.

As the results show, *C. albicans* strains, which were determined to be sensitive according to the disco-diffusion method, died at a sufficiently high minimum concentration of clotrimazole (1500.0±400.0 µg/ml). Nikolishina E.V. et al. (2020) recommend using clotrimazole ointment applications with a concentration of the main active substance of 1% (10,000 µg/ml) in the combined treatment of chronic candidal stomatitis. However, considering the resistance of a third of the strains of *C. albicans* we have isolated to clotrimazole, we can predict a low level of clinical effectiveness of the drug in the local monotherapy of candidal stomatitis. The studied strains of *C. krusei* revealed high sensitivity to clotrimazole (MFC=13.3±4.4 µg/ml). However, the data on the sensitivity of the three strains of *C. krusei* are insufficient to formulate objective conclusions and recommendations.

To the dioxaline triazole derivative of itraconazole, strains of *C. krusei* showed a level of sensitivity sufficient to ensure clinical effectiveness (MFC=78.1±26.0 µg/ml). Clinical isolates of *C. albicans* died at higher concentrations of itraconazole, for which the mean minimum fungicidal concentration was 381.9±108.8 µg/ml.

Terbinafine is used topically in soft dosage forms and sprays, but no data exists for treating oral candidiasis. The isolated strains of *C. albicans* demonstrated sufficient sensitivity to the drug of the allylamine group, and the average minimum concentration determined for 12 clinical strains was equal to 455.0±108.3 µg/ml.

The analysis of domestic and international scientific and practical publications on the problem of treatment of various forms of candidiasis of the oral cavity demonstrates that the local application of antiseptics has a positive effect on suppressing the etiological factor and restoring the normobiosis of the oral cavity. We determined the sensitivity of isolated strains of *Candida albicans* to antiseptics from the group of cationic detergents: biguanidine derivative – chlorhexidine bigluconate and quaternary nitrogen compounds – benzalkonium chloride and decamethoxine. The obtained average values of minimum fungicidal concentrations for clinical isolates are shown in table 2.

Table 2 – Biological activity of antiseptic preparations against clinical strains of *Candida albicans* (n=25)

The name of the active substance	Minimum fungicidal concentration (MFC) M+m, µg/ml
Chlorhexidine bigluconate	27,9±6,7
Benzalkonium chloride	38,7±10,8
Decametoxin	12,2±3,3

The obtained results indicate a high level of sensitivity of the selected strains of *C. albicans* to all investigated antiseptics. The biological activity of the domestic antiseptic decamethoxine from the group of quaternary nitrogen derivatives against isolated candida was the highest: the average minimum fungicidal concentration was 12.2±3.3 µg/ml and was 3.2 times lower than the corresponding concentration of another quaternary nitrogen derivative – benzalkonium chloride. Chlorhexidine bigluconate showed fungicidal properties at the minimum average concentration of 27.9±6.7 µg/ml and

exceeded benzalkonium chloride by 1.4 times in terms of its activity but was inferior to decamethoxine, the minimum fungicidal concentration of which was 2.3 times lower.

Therefore, the domestic antiseptic dekamethoxine has significant advantages over antiseptics common in international practice for the local prevention and treatment of candidiasis of the oral cavity, therefore it should be considered as a promising tool for local use in this nosology.

Conclusions.

Summarizing the evaluation of the effectiveness of modern antimycotics and surface-active antiseptics against the strains of yeast-like fungi we selected, in general, we can conclude about a high level of resistance of fungi of the *Candida* genus to a wide list of modern antifungal agents, including drugs of the triazole group (fluconazole, voriconazole), which are recommended for treatment chronic and recurrent candidiasis of the oral cavity.

Local therapy is an integral part of the etiotropic treatment of any form of oropharyngeal candidiasis, so the use of antiseptic drugs with proven high activity (decamethoxine, chlorhexidine bigluconate) will allow for quick reduce the amount of the pathogen in the affected area.

Considering the determined level of resistance of selected candida to modern antifungal agents, it is necessary to emphasize the need and feasibility of prescribing etiotropic therapy after a mycological examination with a determination of the sensitivity of selected strains to the recommended list of antifungal agents.

Prospects for further research.

In the future, it is planned to continue the study of the etiological spectrum of oral candidiasis to form statistically based practical recommendations for the local and systemic use of antimycotics and surface-active antiseptics in the etiotropic treatment of candidiasis based on the determination of the sensitivity of clinical isolates and to supplement the infection therapy regimens. It has been proven that the antiseptic decamethoxine increases the effectiveness of some antibacterial antibiotics, so in the future, it will be interesting to determine the complex interaction of modern antifungals and decamethoxine on clinical strains of *Candida*.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-376-385

УДК 611.311:615.035.1+615.282.84:616.992.282

Сукманська Г. Д., Юра А. М.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ КАНДИДОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (м. Вінниця, Україна)

anny_dent@ukr.net

Однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій сьогодення є кандидоз порожнини рота. Це обумовлено значним розповсюдженням дріжджоподібних грибів у людській популяції, особливо серед людей похилого віку та у дітей, збільшенням впливу таких факторів ризику як несприятливі екологічні чинники, безконтрольне використання антибіотиків та ін., що, у свою чергу, призводить до дисбіотичних зсувів. Фармацевтичний ринок пропонує широкий перелік протигрибкових засобів. Для лікування кандидозу порожнини рота зарубіжні клінічні протоколи вбачають застосування різних, в залежності від важкості перебігу інфекції та чутливості збудників, схем лікування, у які включають антимікотики різних хімічних груп (полієни, триазолі, ехінокандини, імідазолі). В Україні на сьогодні не проведено оновлення національних

протоколів лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота на основі результатів моніторингу чутливості до антимікотиків поширених в країні штамів *Candida spp.*. Це істотно ускладнює вибір дієвих препаратів фахівцями та негативно впливає на ефективність лікування хворих.

Метою дослідження було визначення чутливості клінічних ізолятів *Candida spp.*, виділених від пацієнтів з проявами кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота, до найбільш вживаних у вітчизняній клінічній практиці антимікотиків та поверхнево-активних антисептиків.

В результаті мікробіологічного дослідження 58 зразків клінічного матеріалу було виділено 28 клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, з яких 25 штамів були ідентифіковані як *Candida albicans* (89,3%) та 3 виділені культури – як *Candida krusei* (10,7%). Результати визначення чутливості отриманих ізолятів *Candida spp.* до антимікотиків дозволили встановити високий рівень резистентності до флуконазолу, воріконазолу, ністатину, близько половини штамів були резистентними до ітраконазолу, тербінафіну, амфотерицину Б. Найменш резистентними виділені *Candida albicans* виявились до клотримазолу (32% виділених штамів). Досліджені культури дріжджоподібних грибів продемонстрували високий рівень чутливості до поверхнево-активних антисептиків декаметоксину, хлоргексидину біглюконату та бензалконію хлориду, що дозволяє рекомендувати ці препарати для застосування в схемах локальної терапії кандидозу ротової порожнини. Результати проведеного дослідження підтверджують необхідність постійного моніторингу чутливості циркулюючих штамів-збудників кандидозу порожнини рота до наявного арсеналу антимікотиків.

Ключові слова: кандидоз ротової порожнини, антимікотики, *Candida albicans*, поверхнево-активні антисептики.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, та розробка засобів боротьби з ними» (№ державної реєстрації 0117U006903) та науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Оптимізація діагностики, ортопедичного лікування та профілактики патології зубощелепної системи» (№ державної реєстрації 0119U103951).

Вступ.

Кандидоз ротової порожнини – це опортуністичний мікоз, розвиток якого залежить від багатьох факторів. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* є представниками мікробіому ротової порожнини від 40-60% до 80% здорових людей [1, 2]. В результаті дисбіотичних порушень внаслідок прийому антибіотиків, зниження опірних властивостей організму на локальному та/або системному рівні, пов'язаних з віковими факторами, терапією глюкокортикостероїдами, цитостатиками, імуносупресорами та ін., розвитку набутих імунodefіцитів, механічній травмі слизової оболонки внаслідок носіння протезів та багатьох інших факторів виникає ризик розвитку кандидозу ротової порожнини, який може проявлятися в різних формах та при нераціональному лікуванні призводити до важких форм, мати рецидивуючий характер (у 20-30% випадків) або провокувати більш серйозні ускладнення такі як кандидемія та системні кандидози, які потребують тривалого дороговартісного лікування. Домінуючу позицію в етіологічній структурі кандидозу ротової порожнини займають гриби виду *Candida albicans*, частота виділення якого становить 70-90% [3]. Однак в ротовій порожнині людини можуть виявлятися до 12 видів кандидатів, які мають свій спектр природної чутливості до сучасних антимікотиків [4, 5]. На сьогодні існує низка міжна-

родних рекомендацій та протоколів щодо лікування кандидозу порожнини рота. Для локальної етіотропної терапії легких форм кандидозу ротової порожнини рекомендують використовувати антибіотик групи полієнів ністатин та препарат групи триазолів – міконазол, у випадку важких форм застосовують перорально лікарські форми триазолів (флуконазол, ітраконазол, воріконазол, поксіконазол) та ехінокандини (анідулафунгін) [6, 7, 8]. Показана висока чутливість клінічних ізолятів *Candida albicans* до флуконазолу та інших триазолів, однак наголошується, що інші види *Candida spp.* мають невисоку чутливість або резистентні (наприклад, *C.krusei*) до флуконазолу, тому препаратом вибору в таких випадках є воріконазол, ітраконазол або анідулафунгін [9]. Однак в останні роки з'являються повідомлення про зростання частки виділених резистентних штамів *Candida spp.* до сполук триазолу на відміну від препаратів іншого походження [10, 11]. Звертає увагу, що згідно рекомендацій ECSMID щодо лікування інфекцій, викликаних *Candida spp.* (2012) флуконазол перестав бути препаратом вибору для системного лікування кандидозів на тлі високої ефективності препаратів групи ехінокандинів (анідулафунгін, каспофунгін, мікафунгін).

Істотне значення у зменшенні мікробного навантаження в зоні ураження має застосування антисептичних препаратів. Планктонні та плівкові форми клінічних ізолятів *Candida albicans* ефективно знищуються розчинами поверхнево-активних антисептиків: 0,12% хлоргексидину біглюконату, 0,07-0,075% цетилперидинію, які входять до складу ополіскувачів ротової порожнини [12]. Для топічної терапії також рекомендують використовувати розчини барвників (метиленового синього, фукарцилу), борної кислоти, йодофори (йодінол) та поверхнево-активні антисептики [13]. Слід відзначити, що вітчизняні протоколи містять узагальнену інформацію без чітких рекомендацій та, безумовно, не відповідають вимогам сучасності в умовах великого арсеналу протигрибкових препаратів та не враховують накопичені повідомлення про розвиток резистентних форм грибів [14, 15]. Однак існують сучасні вітчизняні напрацювання у проблемі діагностики та лікування кандидозу ро-

тової порожнини, запропоновані та впроваджені схеми лікування цієї опортуністичної інфекції у різних вікових групах [16, 17]. Позитивно зарекомендували себе комбіновані схеми місцевого лікування кандидозу ротової порожнини із застосуванням поверхново-активних антисептиків мірамістину, етонію, йодінолу та барвників.

Пандемія коронавірусної інфекції, викликаної коронавірусом SARS-CoV2, зумовила нові виклики для практикуючих лікарів з врахуванням ризику виникнення локальних та генералізованих кандидозів у пацієнтів похилого віку, на тлі імуносупресивної та антибактеріальної терапії. Частота носійства *Candida* spp. у цієї категорії пацієнтів є досить високою (до 80%), тому з врахуванням інших факторів ризику (носіня протезів, серцево-судинні захворювання, вікове зниження опірних властивостей організму, гіпоксія на тлі легеневої вірусної інфекції, тощо) ймовірність виникнення кандидемії досить висока, що потребує активної профілактики опортуністичного мікозу (локальне призначення антисептиків), своєчасної діагностики та лікування [18, 19].

Постійний моніторинг чутливості клінічних ізолятів *Candida* spp. до сучасних протигрибкових препаратів та визначення етіологічної структури орофарингеального кандидозу дозволяє надати практичні рекомендації та оновити вітчизняні протоколи лікування та профілактики інфекцій, викликаних грибами роду *Candida*, що підвищить ефективність боротьби з кандидозними ураженнями слизової оболонки рота, зменшить кількість рецидивів та попередить виникнення важких ускладнень.

Мета дослідження.

Визначити чутливість клінічних ізолятів *Candida* spp. до широкого спектру антимікотичних препаратів, включно з препаратами, які рекомендовані для профілактики та лікування кандидозу ротової порожнини; надати рекомендації щодо ефективності рекомендованої терапії з врахуванням отриманих результатів; запропонувати дієві протигрибкові засоби для доповнення локальних протоколів профілактики та лікування кандидозу порожнини рота.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проводили на 28 клінічних штаммах *Candida* spp., виділених від хворих з різними формами запального ураження слизової оболонки ротової порожнини в бактеріологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Збір матеріалу здійснювали стерильним тампоном із зони ураження з наступним висівом на щільне середовище Сабуро та інкубацією при температурі 37°C протягом 24 годин. Колонії з характерними культуральними властивостями, утворені дріжджеподібними грибами за результатами мікроскопічного дослідження, пересівали на хромогенне середовище CHROMagar *Candida* (виробництва CHROMagar™) з метою попередньої ідентифікації грибів роду *Candida*. Посіви інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом 20-24 годин. Ідентифікацію виділених штамів кандид здійснювали, як вказано виробником, на підставі забарвлення колоній та культуральних ознак виділених ізолятів *Candida* spp.

Дослідження біологічної активності антимікробних препаратів щодо виділених штамів кандид про-

водили диско-дифузійним методом та методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі Сабуро з подальшим встановленням мінімальних фунгіцидних концентрацій (МФЦК) за загальноприйнятою методикою. Оцінка результатів здійснювалась на підставі існуючих рекомендацій EUCAST (2020) щодо визначення чутливості грибів до антимікотичних засобів.

За допомогою диско-дифузійного методу визначали чутливість виділених штамів *Candida* spp. до чотирьох хімічних груп антимікотиків: полієнів (ністатин, амфотерицин), імідазолів (клотримазол, кетоконазол), триазолів (флуконазол, ітраконазол, воріконазол), аліламінів (тербінафін). Методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі встановлювали МФЦК клотримазолу, ітраконазолу, тербінафіну, антисептику групи бігуанідів хлоргексидину біглюконату та антисептиків похідних четвертинного азоту – бензалконію хлориду та декаметоксину. Для кількісного методу дослідження чутливості виділених штамів використовували лікарські засоби вітчизняних виробників: Клотримазол – розчин для зовнішнього застосування 1% (виробник ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”); Ітраконазол (виробник ТОВ “Фарма Лайф”), Ламікон – розчин тербінафіну 1% (виробник ПАТ “Фармак”); Хлоргексидин – розчин для зовнішнього застосування 0,05% (виробник ООО «ДКП «Фармацевтическая фабрика»); Віротек клінік – 0,05% розчин бензалконію хлориду (виробник ТОВ “Мультиспрей”); Декасан – розчин декаметоксину 0,02% (виробник ТОВ “Юрія-Фарм”).

Статистичну обробку результатів кількісного методу дослідження чутливості клінічних ізолятів проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті мікробіологічного дослідження 58 зразків клінічного матеріалу було виділено 28 клінічних штамів дріжджеподібних грибів роду *Candida*, з яких 25 штамів були ідентифіковані як *Candida albicans* (89,3%) та 3 виділені культури – як *Candida krusei* (10,7%), що відповідає даним наукових джерел щодо провідної ролі *C.albicans* в ураженні слизової оболонки ротової порожнини. Згідно даних наукових публікацій, інші види кандид виділяються з невеликою частотою, серед яких найбільш вагомими є *Candida glabrata*, *Candida krusei* з відносною часткою від 2% до 2,7% в залежності від категорії пацієнтів. В результаті нашого дослідження не було виділено жодного штаму *C.glabrata* від хворих на стоматит, а частка *C.krusei* перебільшила відповідний показник в 4-4,5 рази, що можна пояснити відносно невеликою кількістю обстежених хворих та виділених позитивних культур.

Результати визначення чутливості виділених штамів *Candida albicans* (n=25) до препаратів основних груп антимікотиків наведені в гістограмі на рис.

За отриманими результатами виділені клінічні штами *Candida albicans* демонстрували низьку чутливість до ністатину (72% або 18 штамів виявились резистентними), однак близько половини (52%) виділених ізолятів зберігали чутливість до амфотерицину Б. Слід зазначити, що полієновий антибіотик ністатин рекомендується для локальної терапії кандидозу ротової порожнини, однак згідно отриманих результа-

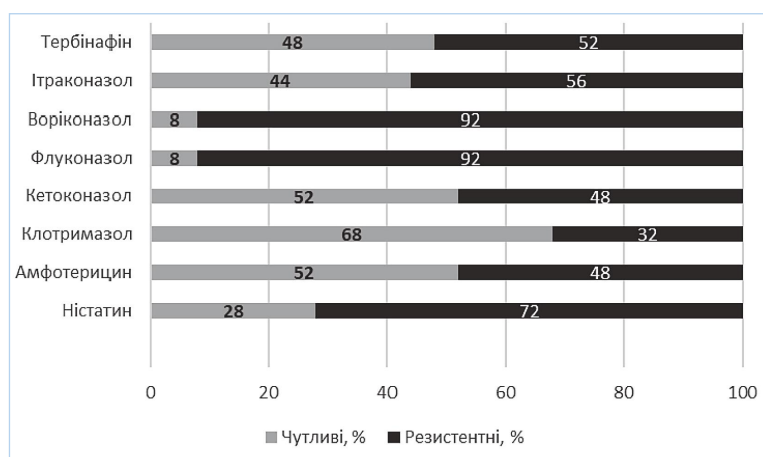


Рисунок – Характеристика чутливості клінічних ізолятів *Candida albicans* до протигрибкових препаратів.

тів очікувана ефективність такої терапії буде становити 28%. Амфотерицин Б є засобом етіотропної терапії системних кандидозів, прогнозована ефективність якої за нашими результатами становитиме 52%.

Звертають увагу дані щодо чутливості виділених кандид до антимікотичних засобів групи триазолів: флуконазолу, воріконазолу, ітраконазолу, які рекомендуються міжнародними протоколами для системної терапії важкого та/або рецидивуючого кандидозу ротової порожнини, кандидозу у пацієнтів з високим ризиком розвитку кандидемії. За нашими результатами тільки 2 штами ізольованих від пацієнтів *C. albicans* були чутливими до флуконазолу та воріконазолу, а 11 штамів із 25 проявляли чутливість до ітраконазолу, який, як і воріконазол, рекомендується як препарат вибору при резистентності інфекції до флуконазолу. Отримані нами результати не корелюють з даними інших авторів, які засвідчують високу чутливість клінічних ізолятів *C. albicans* до флуконазолу, воріконазолу та ітраконазолу. Найбільшу чутливість виділених штамів *C. albicans* нами було встановлено до клотримазолу (68% або 17 штамів), половина штамів були чутливими до іншого похідного імідазолу – кетоконазолу. Наведені похідні імідазолу широко не використовуються для лікування кандидозу ротової порожнини, однак в міжнародній та вітчизняній практиці запропоновані схеми як локального, так і системного застосування клотримазолу при рецидивуючому кандидозі порожнини рота у пацієнтів з високим ризиком розвитку генералізованих інфекцій, викликаних *C. albicans*.

Близько половини (48 %) виділених штамів *C. albicans* виявили чутливість до антимікотика з групи аліламінів тербінафіну, однак даний препарат не використовується для лікування грибкових уражень слизових оболонок, виходячи з особливостей його фармакокінетики.

Узагальнюючі отримані результати щодо чутливості виділених нами штамів *C. albicans*, можна припустити, що високий рівень резистентності до ністатину, флуконазолу, воріконазолу пов'язаний з високим рівнем призначення цих протигрибкових препаратів для лікування кандидозів слизової оболонки різної локалізації, що зумовило селекцію нечутливих штамів.

Виділені штами *Candida krusei* були стійкими до флуконазолу та тербінафіну, що відповідає природному спектру стійкості даного виду до антимікотиків. Клінічні штами *Candida krusei* зберігали чутливість до ітраконазолу, але були стійкими до воріконазолу. Усі три виділені штами були стійкими до ністатину; два штами зберігали чутливість до амфотерицину Б. Чутливість до клотримазолу визначена у всіх виділених штамів *C. krusei*.

Нами було проведено кількісне визначення чутливості виділених штамів *C. albicans* до антимікотиків різних хімічних груп, до яких встановлені найвищі рівні чутливості за результатами диско-дифузійного методу (клотримазолу,

ітраконазолу, тербінафіну). Мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФЦК) препаратів визначали методом двократних серійних розведень у рідкому поживному середовищі Сабуро лише щодо чутливих штамів за результатами якісного диско-дифузійного методу. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Як демонструють отримані результати, штами *C. albicans*, які були визначені як чутливі за даними диско-дифузійного методу, гинули при достатньо високій мінімальній концентрації клотримазолу ($1500,0 \pm 400,0$ мкг/мл). Ніколишина Е.В. та співавт. (2020) рекомендують використовувати аплікації мазі клотримазолу з концентрацією основної діючої речовини 1% (10000 мкг/мл) у комбінованому лікуванні хронічного кандидозного стоматиту. Однак, враховуючи стійкість третини виділених нами штамів *C. albicans* до клотримазолу, можна прогнозувати низький рівень клінічної ефективності препарату у місцевій монотерапії кандидозних стоматитів. Досліджені штами *C. krusei* виявили високий рівень чутливості до клотримазолу (МФЦК= $13,3 \pm 4,4$ мкг/мл). Проте, одержаних даних щодо чутливості трьох штамів *C. krusei* недостатньо для формулювання об'єктивних висновків та рекомендацій.

Таблиця 1 – Характеристика фунгіцидної дії антимікотиків щодо клінічних ізолятів *Candida spp.*

Препарат	Вид грибів			
	<i>C. krusei</i>		<i>C. albicans</i>	
	Кількість штамів	МФЦК (М±м, мкг/мл)	Кількість штамів	МФЦК (М±м, мкг/мл)
Клотримазол	3	$13,3 \pm 4,4$	15	$1500,0 \pm 400,0$
Ітраконазол		$78,1 \pm 26,0$	11	$381,9 \pm 108,8$
Тербінафін	-	-	12	$455,0 \pm 108,3$

До диоксалинового похідного триазолу ітраконазолу штами *C. krusei* виявили достатній для забезпечення клінічної ефективності рівень чутливості (МФЦК= $78,1 \pm 26,0$ мкг/мл). Клінічні ізоляти *C. albicans* гинули при вищих концентраціях ітраконазолу, для яких середнє значення мінімальної фунгіцидної концентрації становило $381,9 \pm 108,8$ мкг/мл.

Тербінафін місцево використовується у вигляді м'яких лікарських форм і спреїв, однак дані про його застосування для терапії кандидозу ротової порожнини відсутні. Виділені штами *C. albicans* демонстрували достатню чутливість до препарату групи аліламінів, а середня мінімальна концентрація, визначена для 12 клінічних штамів, дорівнювала $455,0 \pm 108,3$ мкг/мл.

Аналіз вітчизняних та міжнародних науково-практичних публікацій з проблеми лікування різних форм кандидозу ротової порожнини демонструє, що локальне застосування антисептиків має позитивний вплив на пригнічення етіологічного чинника та відновлення нормобіозу ротової порожнини. Нами була визначена чутливість виділених штамів *Candida albicans* до антисептиків групи катіонних детергентів: похідного бігуанідину – хлоргексидину біглюконату та сполук четвертинного азоту – бензалконію хлориду та декаметоксину. Отримані середні значення мінімальних фунгіцидних концентрацій для клінічних ізолятів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 – Біологічна активність антисептичних препаратів щодо клінічних штамів *Candida albicans* (n=25)

Назва діючої речовини	Мінімальна фунгіцидна концентрація (МФЦК) M+m, мкг/мл
Хлоргексидину біглюконат	$27,9 \pm 6,7$
Бензалконію хлорид	$38,7 \pm 10,8$
Декаметоксин	$12,2 \pm 3,3$

Отримані результати свідчать про високий рівень чутливості виділених штамів *C. albicans* до усіх досліджених антисептиків. Біологічна активність вітчизняного антисептика декаметоксину з групи похідних четвертинного азоту щодо виділених кандидат виявилась найвищою: середня мінімальна фунгіцидна концентрація становила $12,2 \pm 3,3$ мкг/мл і була в 3,2 рази нижчою, ніж відповідна концентрація іншого похідного четвертинного азоту – бензалконію хлориду. Хлоргексидину біглюконат виявляв фунгіцидні властивості при мінімальній середній концентрації $27,9 \pm 6,7$ мкг/мл і перевищував за своєю активністю бензалконію хлорид в 1,4 рази, однак поступався декаметоксину, мінімальна фунгіцидна концентрація якого була в 2,3 рази нижчою.

Отже, вітчизняний антисептик декаметоксин має істотні переваги перед поширеними в міжнародній практиці антисептиками для локальної профілактики та лікування кандидозу порожнини рота, тому його слід розглядати як перспективний засіб для локального застосування при даній нозології.

Висновки.

Узагальнюючи оцінку ефективності сучасних антимікотиків та поверхнево-активних антисептиків щодо виділених нами штамів дріжджоподібних грибів, в цілому можна зробити висновок про високий рівень резистентності грибів роду *Candida* до широкого переліку сучасних протигрибкових засобів, включаючи препарати групи триазолів (флуконазол, воріконазол), які рекомендовані для лікування хронічних та рецидивуючих кандидозів ротової порожнини.

Місцева терапія є невід'ємною частиною етіотропного лікування будь-якої форми орофарингеального кандидозу, тому застосування антисептичних препаратів з доведеною високою активністю (декаметоксин, хлоргексидину біглюконат) дозволить швидко зменшити кількість збудника в зоні ураження.

З врахуванням визначеного рівня резистентності виділених кандидат до сучасних антимікотиків слід наголосити про необхідність та доцільність призначення етіотропної терапії після мікологічного дослідження з визначенням чутливості виділених штамів до рекомендованого переліку протигрибкових засобів.

Перспективи подальших досліджень.

В перспективі планується продовжити дослідження етіологічного спектру кандидозу порожнини рота, сформувати статистично обґрунтовані практичні рекомендації щодо місцевого та системного застосування антимікотиків та поверхнево-активних антисептиків в етіотропному лікуванні кандидозу на підставі визначення чутливості клінічних ізолятів та доповнити схеми терапії інфекції. Доведено, що антисептик декаметоксин підвищує ефективність деяких антибактеріальних антибіотиків, тому в перспективі буде цікавим визначити комплексну взаємодію сучасних антимікотиків та декаметоксину на клінічні штами кандидат.

References / Література

- Fusco A, Contaldo M, Savio V, Baroni A, Ferraro GA, Di Stasio D, et al. An Unconventional Oral Candidiasis in an Immunocompetent Patient. *Journal of Fungi*. 2023;9(3):295. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof9030295>.
- Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020 Jan 16;6(1):15. DOI: [10.3390/jof6010015](https://doi.org/10.3390/jof6010015).
- Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*. 2019 Sep;134:103575. DOI: [10.1016/j.micpath.2019.103575](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103575).
- Monsen RE, Kristoffersen AK, Gay CL, Herlofson BB, Fjeld KG, Hove LH, et al. Identification and susceptibility testing of oral candidiasis in advanced cancer patients. *BMC Oral Health*. 2023 Apr 18;23(1):223. DOI: [10.1186/s12903-023-02950-y](https://doi.org/10.1186/s12903-023-02950-y).
- Deepa A, Nair B, Sivakumar T, Joseph A. Uncommon opportunistic fungal infections of oral cavity: A review. *J. Oral Maxillofac. Pathol*. 2014;18:235-243. DOI: [10.4103/0973-029X.140765](https://doi.org/10.4103/0973-029X.140765).
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):19-37.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: [10.1093/cid/civ933](https://doi.org/10.1093/cid/civ933).
- Dev'yatkina NM, Skrypnykov PM, Skrypnykova TP, Khmil' TA. Kandydoz porozhnyny rota i suchasni tendentsiyi yoho ratsional'noyi farmakoterapiyi Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2022;1(163):22-28. Dostupno: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/18176>. [in Ukrainian].

9. Reinhardt LC, Nascente PS, Ribeiro JS, Guimarães VBS, Etges A, Lund RG. Sensitivity to antifungals by *Candida* spp samples isolated from cases of chronic atrophic candidiasis (CAC). *Braz J Biol.* 2020;80(2):266-272. DOI: [10.1590/1519-6984.190454](https://doi.org/10.1590/1519-6984.190454).
10. Sav H, Altinbas R, Dursun ZB. Fungal profile and antifungal susceptibility pattern in patients with oral candidiasis. *Infez Med.* 2020;28(3):392-396.
11. Kessler SQS, Lang PM, Dal-Pizzol TS, Montagner F. Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(11):6479-6489. DOI: [10.1007/s00784-022-04716-2](https://doi.org/10.1007/s00784-022-04716-2).
12. Barbosa AH, Damasceno JL, Casemiro LA, Martins CHG, Pires RH, Candido RC. Susceptibility to Oral Antiseptics and Virulence Factors Ex Vivo Associated with *Candida* spp. Isolated from Dental Prostheses. *J Prosthodont.* 2019;28(4):398-408. DOI: [10.1111/jopr.13037](https://doi.org/10.1111/jopr.13037).
13. Nikolishyna EV, Marchenko AV, Ilenko NM, Lytovchenko IYU. Mistseve likuvannya khronichnoho kandydoznoho stomatytu. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2020;5.2(24):121-124. Dostupno: <https://jmbis.com.ua/pdf/5/2/jmbis0-2020-5-2-121.pdf>. [in Ukrainian].
14. MOZ Ukrainy. Protokol nadannya medychnoyi dopomohy «Kandydozy slyzovoyi obolonky porozhnyny rota; hostryi perebih; khronichnyy perebih» (za spetsial'nisty «dytyacha stomatolohiya»), «Kandydozy slyzovoyi obolonky porozhnyny rota. Terapevtychna stomatolohiya», zatverdzeny Nakazom MOZ Ukrainy № 566 vid 23.11.2004 r. Dostupno: <http://medstandart.net/browse/1469>. [in Ukrainian].
15. MOZ Ukrainy. Protokol nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na kandydoz (za spetsial'nisty «Dermatovenerolohiya»), zatverdzeny Nakazom MOZ Ukrainy № 312 vid 08.05.2009 r. Dostupno <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0312282-09#Text>. [in Ukrainian].
16. Lytovchenko IYU, Ilenko NM, Petrushanko TO, Nikolishyna EV, Marchenko AV. Sposib likuvannya khronichnoho kandydoznoho stomatytu. Informatsiynyy lyst pro novovvedennya v systemi okhorony zdorov'ya № 42-2020. 2020. Dostupno: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/15090>. [in Ukrainian].
17. Savychuk NO. Khronichnyy kandydoz porozhnyny rota, hub ta yazyka. *Sovremennaya stomatolohiya.* 2013;1:58-63. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2013_1_14. [in Ukrainian].
18. Jerônimo LS, Esteves Lima RP, Suzuki TYU, Discacciati JAC, Bhering CLB. Oral Candidiasis and COVID-19 in Users of Removable Dentures: Is Special Oral Care Needed? *Gerontology.* 2022;68(1):80-85. DOI: [10.1159/000515214](https://doi.org/10.1159/000515214).
19. Sukmans'ka HD, Kryzhanovs'ka AV. Osoblyvosti perebihu khronichnoho retsydyvuyuchoho aftoznoho stomatytu pislya perenesenoyi Covid-19. *Vistnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2022;1(163):208-213. DOI: [10.29254/2077-4214-2022-1-163-208-213](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-208-213). [in Ukrainian].

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ КАНДИДОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

Сукманська Г. Д., Юра А. М.

Резюме. Висока поширеність грибів роду *Candida* у людей похилого віку та у дітей зумовлює їх провідну етіологічну роль у ураженнях слизової оболонки рота на фоні факторів ризику, які призводять до ослаблення локальних та системних механізмів опірності макроорганізму, дисбіотичних порушень та руйнування природних бар'єрів в ротовій порожнині. Згідно міжнародних протоколів для лікування кандидозу порожнини рота рекомендують антимікотики різних хімічних груп (полієни, триазолі, ехінокандини, імідазолі). Сучасні антимікотики широко представлені на фармацевтичному ринку України, однак відсутність оновлених національних протоколів та даних про чутливість локальних штамів кандид значно ускладнюють вибір ефективних препаратів.

Метою дослідження було визначити чутливість клінічних ізолятів *Candida* spp. до антимікотиків основних груп та поверхнево-активних антисептиків, включно з препаратами, які рекомендовані для профілактики та лікування кандидозу ротової порожнини, надати рекомендації щодо ефективності даних препаратів та запропонувати дієві протигрибкові засоби для доповнення локальних протоколів профілактики та лікування кандидозу порожнини рота.

В результаті мікологічного дослідження переважна більшість виділених культур кандид ідентифікована як *Candida albicans* (89,3%). Результати визначення чутливості 28 клінічних штамів *Candida* spp. показали високий рівень резистентності ізолятів до флуконазолу, воріконазолу, ністатину, близько половини штамів були резистентними до ітраконазолу, тербінафіну, амфотерицину Б. Найменш резистентними виділені *Candida albicans* виявились до клотримазолу (32% виділених штамів). Однак, отримані нами результати продемонстрували високу чутливість ізолятів до декаметоксину, хлорексидину біглюконату та бензалконію хлориду, що дозволяє рекомендувати ці поверхнево-активні антисептики до застосування в схемах локальної терапії кандидозу ротової порожнини. Результати проведеного дослідження підтверджують необхідність мікологічного дослідження та визначення чутливості виділеного збудника до протимікробних препаратів не тільки для верифікації діагнозу кандидозу ротової порожнини, але й для призначення ефективної етіотропної терапії та попередження розвитку ускладнень. Постійний моніторинг чутливості клінічних ізолятів *Candida* spp. до сучасних протигрибкових препаратів дозволить надати практичні рекомендації та оновити вітчизняні протоколи лікування та профілактики інфекцій, викликаних грибами роду *Candida*.

Ключові слова: кандидоз ротової порожнини, антимікотики, *Candida albicans*, поверхнево-активні антисептики

SENSITIVITY OF THE PATHOGENS, CAUSING ORAL CANDIDIASIS, TO ANTIMICROBIAL AGENTS

Sukmans'ka G. D., Yura A. M.

Abstract. The high prevalence of the *Candida* fungi in the elderly and in children determines their leading etiological role in inflammatory process, arising on the oral mucosa, against the background of risk factors that lead to the weakening of local and systemic immune mechanisms, dysbiotic disorders and the destruction of natural barriers in the oral cavity. According to international protocols, antifungals of various chemical groups (polyenes, triazoles, echinocandins, imidazoles) are recommended for the treatment of oral candidiasis. Modern antifungals are widely represented on the pharmaceutical market of Ukraine, but the lack of updated national protocols and sensitivity data of local *Candida* strains significantly complicates the choice of effective drugs.

The aim of the study was to determine the sensitivity of clinical *Candida* spp. isolates to main groups of antifungals and surface-active antiseptics, including medicines that are recommended for the prevention and treatment of

oral candidiasis; provide recommendations on the effectiveness of these drugs and offer effective antifungals to supplement local clinical protocols for oral candidiasis.

As a result, the vast majority of isolated *Candida* cultures were identified as *Candida albicans* (89.3%). The results of susceptibility testing of 28 clinical *Candida* spp. isolates showed a high level of resistance to fluconazole, voriconazole, nystatin; about half of the strains were resistant to itraconazole, terbinafine, and amphotericin B. The isolated *Candida albicans* were the least resistant to clotrimazole (32% of the isolated strains). However, the obtained results demonstrated the high sensitivity of the isolates to decamethoxine, chlorhexidine bigluconate and benzalkonium chloride, which allows us to recommend these surface-active antiseptics for local therapy of oral candidiasis. The results of the conducted research confirm the need for culture isolation and susceptibility detection not only to verify the diagnosis of oral candidiasis, but also to prescribe rational etiotropic therapy and prevent development of complications. Continuous monitoring of *Candida* spp. Susceptibility to modern antifungals will help to provide practical recommendations and update national clinical protocols for candidiasis.

Key words: oral candidiasis, antifungals, *Candida albicans*, surface-active antiseptics.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Sukmanskaya G. D.: [0000-0002-0052-3042](https://orcid.org/0000-0002-0052-3042) ^{ABCDEF}

Yura A. M.: [0000-0002-8488-2455](https://orcid.org/0000-0002-8488-2455) ^{ABDEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors confirm that there is no conflict of interest. / Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Sukmanskaya Ganna Dmytrivna / Сукманська Ганна Дмитрівна

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya / Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ukraine, 21018, Vinnytsia, 56 Pyrogov str. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Tel.: +380674256770 / Тел.: +380674256770

E-mail: anny_dent@ukr.net

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 14.03.2023 / Стаття надійшла 14.03.2023 року

Accepted 22.08.2023 / Стаття прийнята до друку 22.08.2023 року