

УДК: 616.594.171.2:615.282

DOI: 10.14427/jipai.2021.3.79

Полирезистентность к флуконазолу, амфотерицину В и антисептику мирамистину у дрожжевых грибов рода *Candida*, выделенных в Крыму от пациентов с различной патологией

Ю.Л. Криворутченко, М.А. Кирсанова, О.Н. Постникова, И.Б. Андроновская, Е.А. Шейко

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Multidrug resistance to fluconazole, amphotericin B and antiseptic miramistin in *Candida* fungi isolated from patients with various pathologies in Crimea

Yu.L. Krivorutchenko, M.A. Kirsanova, O.N. Postnikova, I.B. Andronovskaja, E.A. Sheiko

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

Аннотация

Для преодоления распространения полирезистентности к антимикотикам у дрожжевых грибов с помощью комбинированной терапии необходим мониторинг чувствительности клинических изолятов грибов к антифунгальным препаратам и антисептикам.

Целью работы явилось изучение полирезистентности к флуконазолу (ФЛУ), амфотерицину В (АМВ) и антисептику мирамистину (МСТ) у грибов рода *Candida*, выделенных у больных с различной патологией в Крыму в 2010-2016 гг.

Материал и методы. Чувствительность 25 клинических изолятов грибов видов *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и *C. krusei* к ФЛУ, АМВ и МСТ определяли с помощью соответственно диско-диффузионного метода, метода серийных разведений и количественного суспензионного теста по скорости инактивации грибов.

Результаты. К ФЛУ были резистентны 72%, к АМВ – 20% и к МСТ – 32% изолятов. Ко всем препаратам были чувствительны 20% изолятов грибов, принадлежащих к типу Non-albicans. Устойчивыми к одному препарату были 40% изолятов. Полирезистентными были 40% изолятов. *C. albicans*, устойчивые к ФЛУ и АМВ или ФЛУ и МСТ составляли 20% изолятов. Изоляты *C. dubliniensis* и *C. lusitaniae* были устойчивы к ФЛУ и МСТ, а один изолят *C. krusei* – к АМВ и МСТ. Один изолят *C. tropicalis* был устойчив ко всем препаратам.

Заключение. У значительной части дрожжевых грибов, циркулирующих у больных в Крыму, широко распространена полирезистентность к ФЛУ, АМВ и антисептику МСТ. У 36% изолятов грибов спектры полирезистентности включали устойчивость к двум препаратам и частично перекрывались: к ФЛУ и АМВ – 2 изолята, к ФЛУ и МСТ

Summary

To overcome spreading of multidrug resistance to antimycotics in yeast fungi using combination therapy, it is necessary to monitor the sensitivity of clinical fungal isolates to antifungal drugs and antiseptics.

The aim of this work was to study multidrug resistance to fluconazole (FLU), amphotericin B (AMB) and antiseptic miramistin (MST) in *Candida* fungi isolated from patients with various pathologies in Crimea in 2010-2016.

Material and methods. The sensitivity of 25 clinical isolates of fungi species *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* and *C. krusei* to FLU, AMB and MST was determined by using disk diffusion method, serial dilution method, and quantitative suspension test according to the rate of inactivation of fungi, respectively.

Results. 72% of isolates were resistant to FLU, 20% – to AMB, and 32% of isolates – to MST. 20% of fungal isolates belonging to the Non-albicans type were susceptible to all drugs tested. 40% of isolates were resistant to one drug, 40% of isolates were poly-resistant. *C. albicans* resistant to FLU and AMB or FLU and MST accounted for 20% of isolates. The isolates of *C. dubliniensis* and *C. lusitaniae* were resistant to FLU and MST, and one isolate of *C. krusei* was resistant to AMB and MST. One *C. tropicalis* isolate was resistant to all the drugs.

Conclusion. In a significant part of the yeast fungi, circulating in Crimean patients, multidrug resistance to FLU, AMB and MST antiseptic is widespread. In 36% of fungal isolates, the poly-resistance spectra included resistance to two drugs and partially overlapped: to FLU and AMB – 2 isolates, to FLU and MST – 6 isolates, to AMB and miramistin – one isolate. One isolate of *C. tropicalis* showed resistance to all three drugs, which indicates the risk of further broadening the spectrum of multidrug resistance in pathogenic yeasts.

– 6 изолятов, к АМВ и мирамистину – 1 изолят. Один изолят *C. tropicalis* проявил устойчивость ко всем трем препаратам, что указывает на наличие риска дальнейшего расширения спектров полирезистентности у патогенных дрожжевых грибов.

Ключевые слова

Дрожжевые грибы, *Candida*, полирезистентность, антимикотики, антисептик мирамистин.

У грибов рода *Candida*, являющихся наиболее частой причиной микозов у людей с иммунной недостаточностью, увеличивается распространение устойчивости к антисептикам и антимикотикам различных классов. Это ведет к росту числа полирезистентных форм грибов, устойчивых одновременно к препаратам двух или большего числа классов [1, 2, 3].

Главными стратегиями по противодействию распространению резистентности грибов к антимикотикам являются поиск новых противогрибковых препаратов и усовершенствование способов применения уже существующих антифунгальных средств. Целью такой оптимизации является создание таких алгоритмов применения существующих препаратов, которые позволили бы добиться существенного замедления и даже снижения распространения лекарственной устойчивости у патогенных грибов. Перспективным направлением в реализации этого подхода представляется применение новых вариантов комбинированной химиотерапии микозов, способных повышать чувствительность возбудителей к отдельно взятым препаратам, входящим в состав комбинации [4, 5]. Важной задачей при создании эффективных комбинаций антифунгальных средств является достижение синергетических взаимодействий между ними, что может продлить срок эксплуатации отдельных препаратов за счет замедления процессов развития микробной резистентности к каждому из них. Применение синергетической комбинации таких средств может повысить активность препаратов в составе смеси и снизить их токсическое действие [6]. Так было продемонстрировано, что комбинация антимикотика флюконазола с некоторыми промежуточными продуктами синтеза нилвадипина (блокатор кальциевых каналов) разрушает биопленки *C. albicans* сильнее, чем эти же вещества, взятые по отдельности [7]. Комбинация флюконазола с кверцетином (пищевой флавоноид – антиоксидант) показывала синергетическое действие *in vitro* и *in vivo*

Keywords

Yeast fungi, *Candida*, multidrug resistance, antimycotics, antiseptic miramistin.

в опытах на мышах, что проявлялось в более эффективном подавлении роста биопленок и планктонных культур *C. albicans*, устойчивых к флюконазолу [8]. Показательным клиническим примером достижения синергетического эффекта при комбинированном применении препаратов является совместное применение антимикотиков амфотерицина В и флуцитозина для лечения инвазивного кандидоза. Применение флуцитозина в комбинации с амфотерицином В привело к замедлению развития лекарственной устойчивости к флуцитозину и снижению числа вызываемых им осложнений [9].

В исследованиях, проведенных на чувствительных и устойчивых к разным антимикотикам дрожжеподобных грибах типа Non-*albicans*, было показано, что комбинированное применение антисептиков хлоргексидина глюконата, цетилпиридиний хлорида и триклозана может в некоторых случаях давать синергетический антифунгальный эффект. В частности, такой эффект наблюдался при комбинированном воздействии указанных антисептиков на устойчивые к флюконазолу изоляты грибов *C. tropicalis* и *C. krusei* [10, 11].

В отношении совместного действия антисептиков и антимикотиков сообщалось, что при обработке зубных каналов, колонизированных *C. albicans*, комбинацией 2% антисептика хлоргексидина глюконата и 1% антимикотика клотримазола, наблюдалось синергетическое антифунгальное действие препаратов [12].

Отечественный антисептик и дезинфектант мирамистин широко используется в Российской Федерации для местного применения. Он обладает широким спектром противомикробной активности в отношении различных видов бактерий [13, 14] и грибов, в том числе грибов рода *Candida*, устойчивых к антимикотикам [2].

Принимая во внимание широкое, но отличающееся по частоте использования, применение флюконазола, амфотерицина В и мирамистина, представляется важным определить и соотне-

сти масштабы распространения устойчивости к этим препаратам у дрожжеподобных грибов разных видов, циркулирующих у людей с различной патологией. Информация о характере лекарственной устойчивости грибов к указанным препаратам, включая распространение полирезистентности, может представлять интерес для разработки оптимальных схем комбинированной терапии микозов.

Целью работы явилось изучение устойчивости к флуконазолу, амфотерицину В и мирамистину у грибов рода *Candida*, циркулирующих у больных с разной патологией в Крыму, а также определение масштабов и конфигурации распространения полирезистентности к указанным препаратам у представителей отдельных видов дрожжеподобных грибов.

Материалы и методы

В работе использовали 25 изолятов грибов рода *Candida*, выделенных от людей с различной патологией в Крыму с 2010 по 2016 год. Исследовали их устойчивость к антимикотикам флуконазолу (ФЛУ) и амфотерицину В (АМВ), а также к антисептику мирамистину (МСТ).

Идентификацию грибов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с использованием тест-системы «Auxocolor 2» (BioRad, Франция).

Мирамистин получали на предприятии КНВМП «ИСНА» (Киев, Украина). Для исследования использовали антимикотик амфотерицин В (Bristol-Myers Squibb, Франция).

Для определения чувствительности грибов к флуконазолу использовали метод диффузии в агар. При этом следовали рекомендациям производителя дисков – ФБУН НИИ ЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, РФ, и клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», Версия-2018-03 [15]. Грибы считали резистентными к ФЛУ при диаметрах зон подавления роста культур ≤ 14 мм.

Чувствительность изолятов к мирамистину определяли в соответствии с рекомендациями Европейского Стандарта количественного суспензионного теста по скорости инактивации грибов [16]. Брели инокуляты грибов с концентрацией 5×10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Их по 1 мл вносили в 9 мл 0,01% водного раствора мирамистина. В контроле инокуляты смешивали с дистиллированной водой в тех же пропорциях. Смеси грибов с МСТ инкубировали при 37°C с постоянным перемешиванием при скорости 100

оборотов в минуту. Аликвоты смесей по 0,1 мл отбирали через 15, 30 и 60 минут и высевали на агаризованную среду Сабуро, в которой их инкубировали 48 ч при 37°C. Затем подсчитывали количество выросших колоний. Выживаемость грибов, контактировавших с МСТ, определяли в процентах по сравнению с количеством выросших колоний в контроле (принимали за 100%). Устойчивыми к МСТ считали грибы, продемонстрировавшие выживаемость на уровнях более 15%, 5% и 3% после 15, 30 и 60 минут инкубации в присутствии 0,01% МСТ соответственно.

Чувствительность к амфотерицину В у грибов определяли модифицированным методом серийных разведений на среде RPMI-1640. Метод был близок методике, рекомендованной документом NCCLS M23-A (США) для определения МИК АМВ у дрожжеподобных грибов [17]. Использовали стерильные 96-луночные пластиковые планшеты (ПО «Ленмедполимер», РФ) и среду RPMI-1640 (ООО «БилоТ», Санкт-Петербург, РФ) с добавлением 3% лошадиной сыворотки (ППБП, Харьков, Украина). В работе использовали взвеси грибов, суспендированных в среде RPMI-1640 до конечной концентрации $2,5-1,5 \times 10^3$ КОЕ/мл. Эти инокуляты по 0,01 мл добавляли в лунки планшет, содержащие по 0,1 мл серийных двукратных разведений АМВ в среде RPMI-1640 с сывороткой. Планшеты инкубировали 20 ч при 28°C в атмосфере 5% CO₂, после чего из каждой лунки брали по 0,1 мл материала и наносили его на поверхность агаризованной среды Сабуро без АМВ. Далее после 48 ч инкубации чашек Петри при 28°C производили учет роста грибов на агаре. МИК определяли как наименьшую концентрацию антимикотика, вызывавшую полное подавление роста грибов. Устойчивыми к АМВ считали изоляты грибов, для которых МИК была $\geq 2,0$ мкг/мл.

Результаты

Исследование устойчивости 25 изолятов грибов рода *Candida*, выделенных от людей в Крыму, к антимикотикам флуконазолу, амфотерицину В и антисептику мирамистину показало, что чувствительной ко всем трем препаратам была только пятая часть изолятов (Рис. 1).

Как показано на рисунке 1, всего к флуконазолу были резистентны 72% изолятов, к амфотерицину В – 20% и к мирамистину – 32% изолятов. Устойчивыми к одному из препаратов были 40% изолятов – 9 изолятов к флуконазолу и 1 – к амфотерицину В. Два изолята были устойчивы к обоим этим препаратам.

Все изоляты, устойчивые к мирамистину, оказались полирезистентными. Большая часть из них (четверть всех изолятов), была кроме мирамистина устойчива к флуконазолу. Один изолят проявил устойчивость к МСТ и амфотерицину В и еще один оказался резистентным ко всем исследованным препаратам.

Видовой состав изолятов с разной чувствительностью к исследованным препаратам, представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, все дрожжеподобные грибы, чувствительные ко всем изученным препаратам, принадлежали к типу non-albicans (груп-

па 1). Среди них были изоляты 4-х видов. Представители трёх из них (*C. parapsilosis*, *C. famata* и *C. guilliermondii*) не встречались в группах грибов, имевших какую-либо резистентность к изученным препаратам (группы №№ 2-7). Исключением были изоляты грибов вида *C. lusitaniae*, один из которых был чувствителен ко всем препаратам, а другой имел полирезистентность в отношении флуконазола и мирамистина (группа №5).

Все 12 изолятов *C. albicans* были либо монорезистентными (7 изолятов) в отношении флуконазола (группа 2) и амфотерицина В (группа 3), либо имели полирезистентность (5 изоля-

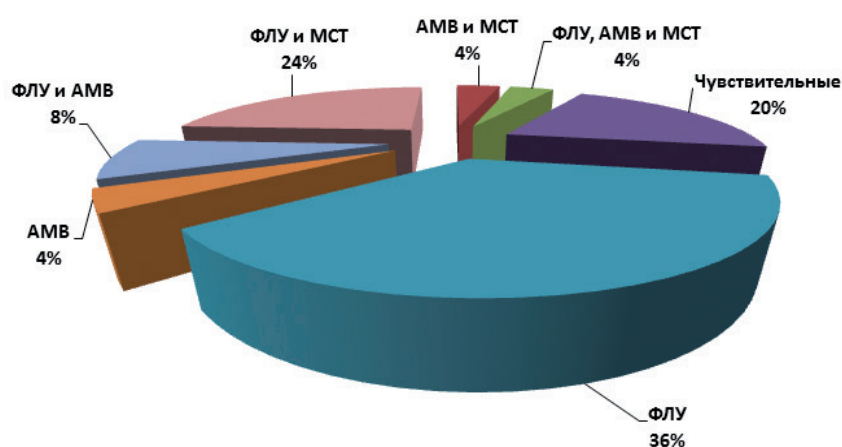


Рис. 1. Резистентность (%) грибов рода *Candida*, выделенных в Крыму, к антисептику мирамистину (МСТ) и антимикотикам амфотерицину В (АМВ) и флуконазолу (ФЛУ)

Таблица 1. Видовой состав изолятов дрожжеподобных грибов, выделенных в Крыму, и их моно- и полирезистентность к флуконазолу, амфотерицину В и мирамистину

№№. Группы изолятов	Резистентность (+):			Виды грибов	Количество изолятов		
	ФЛУ	АМВ	МСТ		По видам	%	Всего в группе
1. Чувствительные	-	-	-	<i>C. parapsilosis</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. guilliermondii</i>	2, 1, 1, 1	8, 4, 4, 4	5 (20%)
2. Монорезистентные	+	-	-	<i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. kefir</i> , <i>C. tropicalis</i>	6, 1, 1, 1	24, 4, 4, 4	9 (36%)
3. Монорезистентные	-	+	-	<i>C. albicans</i>	1	4	1 (4%)
4. Полирезистентные	+	+	-	<i>C. albicans</i>	2	8	2 (8%)
5. Полирезистентные	+	-	+	<i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lusitaniae</i>	3, 2, 1	12, 8, 4	6 (24%)
6. Полирезистентные	-	+	+	<i>C. krusei</i>	1	4	1 (4%)
7. Полирезистентные	+	+	+	<i>C. tropicalis</i>	1	4	1 (4%)

тов) в отношении флуконазола и амфотерицина В (группа 4) или флуконазола и мирамистина (группа 5). Кроме них монорезистентными к флуконазолу были 3 изолята non-albicans, принадлежавших к видам *C.dubliniensis*, *C. kefir* и *C. tropicalis* (группа №2).

Среди 25 изученных изолятов грибов полирезистентностью обладали 10 (40%) изолятов. Половина из них принадлежала к виду *C. albicans* и была устойчива одновременно к двум препаратам – ФЛУ и АМВ (2 изолята), а также ФЛУ и мирамистину (3 изолята). Среди полирезистентных изолятов грибов non-albicans 2 изолята *C. dubliniensis* и 1 изолят *C. lusitaniae* были устойчивы к ФЛУ и МСТ, а один изолят *C. krusei* был устойчив к АМВ и МСТ (группа №6). Один изолят *C. tropicalis* оказался единственным в своем роде – он был устойчив ко всем трем исследованным препаратам (группа №7).

В общей сложности к флуконазолу были устойчивы 18 изолятов, к амфотерицину В – 5 изолятов, а к мирамистину – 8 изолятов грибов разных видов.

Обсуждение

Определение характера распространения устойчивости грибов к антифунгальным препаратам и антисептикам, включая выявление конфигурации спектров полирезистентности, может играть решающую роль в разработке эффективных схем комбинированной терапии микозов, оптимальных для конкретных географических регионов.

В данной работе была изучена устойчивость к флуконазолу, амфотерицину В и мирамистину у 25 изолятов грибов рода *Candida*, выделенных у больных с разной патологией на территории Крыма в период 2010-2016 гг., а также были определены масштабы и конфигурации полирезистентности к указанным препаратам у представителей отдельных видов дрожжеподобных грибов. Всего от больных было выделено 12 изолятов *C. albicans* (48% от общего числа грибов), 3 изолята *C. dubliniensis* (12%), по 2 изолята (8%) *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* и *C. tropicalis*, а также по 1 изоляту (4%) *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. kefir* и *C. krusei*. Видовой состав грибов, выделенных в Крыму, был близок видовому составу клинических изолятов, выделенных в г. Москве в 2014 и 2019 гг., хотя среди крымских грибов преобладали изоляты *C. albicans*, а среди дрожжеподобных грибов, выделенных в Москве – изоляты Non-albicans (доля *C. albicans* составляла 17-24%) [1]. В отношении устойчивости исследованных грибов

к антифунгальным препаратам полученные нами данные совпадали с результатами московских авторов. Чувствительность московских изолятов в 2014 г. и 2019 г. к флуконазолу была 70,59% и 17,07%, а у крымских изолятов, выделенных в 2010-2016 гг. – 28%. Чувствительность московских изолятов к амфотерицину В была 100% и 75,61% соответственно, а у крымских изолятов – 80%.

Что касается изучения спектров устойчивости к различным препаратам, нами было установлено, что чувствительными ко всем изученным препаратам были всего 20% изолятов, среди которых не было *C. albicans*. Все изоляты *C. albicans* (48% от общего числа всех грибов) были резистентны к одному или двум препаратам. Один изолят был устойчив к АМВ. Остальные 11 изолятов *C. albicans* имели устойчивость к ФЛУ, причем 5 из них были полирезистентны – устойчивы к ФЛУ и МСТ (3 изолята – 12% от общего числа) или к ФЛУ и АМВ (2 изолята – 8%).

Среди грибов типа non-albicans по одному изоляту *C. dubliniensis*, *C. kefir* и *C. tropicalis* (всего 3 изолята – 12%) были монорезистентны к ФЛУ. Два изолята *C. dubliniensis* и один изолят *C. lusitaniae* (12%) были полирезистентны к ФЛУ и МСТ, один изолят *C. krusei* – к АМВ и МСТ. Интересно, что один изолят *C. tropicalis* имел уникальную полирезистентность – был устойчив ко всем трем препаратам. Таким образом, из 13 изолятов грибов типа Non-albicans (52% от общего числа) 8 изолятов (32% общего числа) имели лекарственную устойчивость. Из них 5 изолятов были полирезистентны.

В целом было установлено, что полирезистентность широко распространена у грибов разных видов рода *Candida*, циркулирующих в Крыму. Среди 25 клинических изолятов она была обнаружена у 10 (40%) изолятов, принадлежащих к 5 разным видам грибов. В 9 случаях спектры полирезистентности грибов включали устойчивость к двум препаратам и частично перекрывались – полирезистентность к ФЛУ и АМВ – 2 изолята, к ФЛУ и МСТ – 6 изолятов, к АМВ и МСТ – 1 изолят. Один изолят *C. tropicalis* продемонстрировал резистентность ко всем трем препаратам. Наличие среди крымских клинических изолятов полирезистентных грибов, устойчивых к антимикотикам разных классов подтверждает вывод других исследователей о целесообразности проведения комбинированной терапии с одновременным введением больному антимикотиков разных классов, таких как амфотерицин В и флуцитозин [9]. Вместе с тем, наличие среди изученных нами изолятов полирезистентных ми-

кроорганизмов, устойчивых к ФЛУ и АМВ свидетельствует в пользу того, что в терапевтическую комбинацию антифунгальных средств следует включать и антисептики. Состоятельность такого подхода была продемонстрировано исследователями, показавшими высокую эффективность комбинированного применения антимикотика клотримазола и антисептика хлоргексидина [12]. Однако, наличие среди изученных нами грибов изолятов, полирезистентных к МСТ и ФЛУ или к МСТ и АМВ, указывает на то, что комбинированная антифунгальная терапия, включающая один антимикотик и один антисептик, может в современных условиях быть недостаточно эффективной. На этом фоне целесообразным представляется увеличение количества противогрибковых средств в составе терапевтической комбинации минимум до трех препаратов. Однако и этого может быть недостаточно, принимая во внимание выявление среди изученных нами грибов одного изолята *C. tropicalis*, устойчивого к ФЛУ, АМВ и мирамистину. По-видимому, появление таких мультирезистентных грибов требует проведения тщательного мониторинга чувствительности клинических изолятов грибов к антисептикам и антимикотикам разных классов с целью проведения эффективной комбинированной терапии микозов, оптимизированной с учетом чувствительности к противогрибковым препаратам у локально циркулирующих возбудителей.

Литература

1. Ахапкина И.Г., Глушакова А.М., Родионова Е.Н. и соавт. Эффективность антифунгальных препаратов в отношении грибов рода *Candida*, выделенных в Московском регионе. Антибиотики и Химиотерапия. 2020; 65(3-4): 16-22. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-16-22>
2. Osmanov A., Wise A., Denning D.W. In vitro and in vivo efficacy of miramistin against drug-resistant fungi. J. Med. Microbiol. 2019; 68(7): 1047-1052. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001007>
3. Farmakiotis D., Kontoyiannis D.P. Epidemiology of antifungal resistance in human pathogenic yeasts: current viewpoint and practical recommendations for management. International Journal of Antimicrobial Agents. 2017; 50: 318-324. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.019>
4. Van Dijck P., Sjollem J., Cammue B.P.A. et al. Methodologies for in vitro and in vivo evaluation of efficacy of antifungal and antibiofilm agents and surface coatings against fungal biofilms. Microbial Cell. 2018; 5(7): 300-326. <http://dx.doi.org/10.15698/mic2018.07.638>
5. Thevissen K. How promising are combinatorial drug strategies in combating *Candida albicans* biofilms? Future Med Chem. 2016; 8: 1383-1385. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc-2016-0127>
6. Hill J.A., Cowen L.E. Using combination therapy to thwart drug resistance. Future Microbiol. 2015; 10(11): 1719-26. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.15.68>
7. Jezikova Z., Pagac T., Viglas J. et al. Synergy over monotherapy. Curr Microbiol. 2019; 76(6): 673-677. <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-019-01678-9>
8. Gao M., Wang H., Zhu L. Quercetin assists fluconazole to inhibit biofilm formations of fluconazole-resistant *Candida albicans* in vitro and in vivo antifungal managements of vulvovaginal candidiasis. Cell Physiol Biochem. 2016; 40(3-4): 727-724. <http://dx.doi.org/10.1159/000453134>
9. Hatipoglu N., Hatipoglu H. Combination antifungal therapy for invasive fungal infections in children and adults. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013; 11(5): 523-535. <https://doi.org/10.1586/eri.13.29>
10. Fathilah A.R., Himratul-Aznita W.H., Fatheen A.R.N. et al. The antifungal properties of chlorhexidine digluconate and cetylpyridinium chloride on oral *Candida*. J.Dent. 2012; 40(7): 609-615. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.04.003>
11. Reginato C.F., Bandeira L.A., Zanette R.A. et al. Antifungal activity of synthetic antiseptics and natural compounds against *Candida dubliniensis* before and after in vitro fluconazole exposure. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2017; 50 (1): 75-79. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0461-2016>
12. Chandra S.S., Miglani R., Srinivasan M.R. et al. Antifungal efficacy of 5.25% sodium hypochlorite, 2% chlorhexidine gluconate, and 17% EDTA with and without an antifungal agent. J Endod. 2010; 36(4): 675-678. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.01.015>

Выводы

1. Чувствительность 25 клинических изолятов грибов рода *Candida*, выделенных в 2010-2016 гг. от больных с различной патологией в Крыму, составляла к флуконазолу 28%, к амфотерицину В 80% и к мирамистину 68%.
2. У грибов рода *Candida*, циркулирующих у больных в Крыму, широко распространена полирезистентность к флуконазолу, амфотерицину В и мирамистину. Она была выявлена у 40% изолятов грибов, принадлежащих к 5 разным видам: *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* и *C. tropicalis*.
3. У 36% изолятов грибов спектры полирезистентности включали устойчивость к двум препаратам и частично перекрывались: к флуконазолу и амфотерицину В – 2 изолята, к флуконазолу и мирамистину – 6 изолятов, к амфотерицину В и мирамистину – 1 изолят. Один изолят *C. tropicalis* был устойчив ко всем трем препаратам, что указывает на наличие риска дальнейшего расширения спектров полирезистентности у патогенных дрожжевых грибов.
4. Распространение полирезистентных грибов требует проведения мониторинга чувствительности клинических изолятов к антисептикам и антимикотикам разных классов с целью проведения эффективной комбинированной терапии микозов.

13. Agafonova M.N., Kazakova R.R., Lubina A.P. et al. Antibacterial activity profile of miramistin in in vitro and in vivo models. *Microb. Pathog.* 2020; 142: 104072. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104072>

14. Fromm-Dornieden C., Rembe J.D., Schafer N. et al. Cetylpyridinium chloride and miramistin as antiseptic substances in chronic wound management – prospects and limitations. *J Med Microbiol.* 2015; 64(Pt 4):407-414. <https://doi.org/10.1099/jmm.0/000034>

15. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия-2018-03, Интерпретация и правила проведения клинических лабораторных исследований, Межрегиональ-

ная ассоциация по клинической микробиологии и анти-микробной химиотерапии, 206 с. (2018).

16. Brady A., Loughlin R., Gilpin D. et al. In vitro activity of tea-tree oil against clinical skin isolates of meticillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci growing planktonically and as biofilms. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55(Pt 10): 1375-1380. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46558-0>

17. Pfaller M.A., Bale M., Buschelman B. et al. Quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards recommended broth macrodilution testing of amphotericin B, fluconazole, and flucytosine. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33 (5): 1104-1107. <https://doi.org/10.1128/JCM.33.5.1104-1107.1995>

Сведения об авторах:

Криворученко Юрий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Россия, e-mail: ykia@mail.ru. orcid:0000-0003-1380-983X.

Кирсанова Марина Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Россия, 295051, Симферополь, бул. Ленина, 5/7, e-mail: m.a_kirsanova@mail.ru. orcid:0000-0001-5559-005.

Постникова Ольга Николаевна – старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Россия, e-mail: olgapostnikov@yandex.ua. ORCID:0000-0003-2113-4107.

Андроновская Ирина Борисовна – кандидат биологических наук, звание - доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Россия, e-mail: ykia@mail.ru. orcid:0000-0001-9053-1785.

Шейко Елена Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Россия, e-mail: lenasheyko@mail.ru. ORCID:0000-0001-6633-5944.

Статья принимает участие в конкурсе научных публикаций по медицинской микологии, объявленном Академией Микологии в 2021 году