

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ**

ТИМЧУК ІРИНА ВАСИЛІВНА

УДК: 576.8:582.282.195.23:616-002.828

**ВИДОВИЙ СПЕКТР ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA* ПРИ ЗАПАЛЬНИХ
ПРОЦЕСАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

03.00.07- мікробіологія

**Автореферат
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2014

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* входять до складу багатьох екосистем у природі, виступаючи в якості сапрофітів та складових нормальної мікрофлори людського організму та тварин. Тим не менш, деякі з видів цих грибів, як умовнопатогенні мікроорганізми, можуть переходити від синантропних до патогенних фаз, зумовлених змінами середовища. Гриби роду *Candida*, таким чином, рідко викликають інфекції у здорових людей, але при локальних або системних порушеннях імунної системи розмножуються в організмі хазяїна і спричинюють захворювання. У той час як поверхневий кандидоз часто спостерігається у хворих на СНІД, молочниця ротової порожнини і кандидозний вагініт частіше зустрічається в імуноскомпроментованих немовлят і дорослих жінок відповідно. Кандидемії зустрічаються у пацієнтів, хворих на рак, або осіб, які перенесли трансплантацію, що зумовлено медикаментозною імуносупресією. Кандидоз на даний час посідає четверте місце серед причин внутрішньолікарняних інфекцій (8% - 10%), а смертність від системного кандидозу залишається високою - в межах від 15% до 35% залежно від виду грибів роду *Candida* (Papon N. et.al, 2013; Pfaller M.A, Diekema D.J.2007).

Спостерігається збільшення частки *C. non-albicans* видів серед збудників кандидозу. Так, частка *C. glabrata* становить від 10,2 % до 11,7 % серед інших збудників кандидозу, *C. tropicalis* - від 5,4 % до 8,0 %, і *C. parapsilosis* - від 4,8 % до 5,6 %. Важливою характеристикою збудників *Candida* є їх чутливість до антимікотичних препаратів. Чутливими до дії флуконазолу є 90,2 % *Candida spp.*, проте 13 із 31 видів ізолятів *Candida* мають знижену чутливість (<75%), аналогічною до, тої, яка спостерігається для видів *C. glabrata* і *C. krusei*. Менш поширені види *Candida*, частота виявлення яких зростає при патологічних процесах, мають знижену чутливість до азолів. Ці види грибів можуть в майбутньому, складати проблему при протигрибковій терапії. Виникає необхідність швидкої і точної ідентифікації видів збудників мікозів та визначення чутливості до дії протигрибкових препаратів (Pfaller M.A et. al.2010).

Таким чином, питання, які стосуються поширеності кандидозної інфекції серед практично-здорових осіб та пацієнтів із запальними процесами різної локалізації, інтенсивності контамінації їх грибами, ролі біологічних особливостей у виникненні кандидоносійства та кандидозу, встановлення чутливості *Candida spp.* до антимікотичних препаратів, а також пошук нових засобів для лікування та профілактики кандидамікозів, є актуальними та потребують подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри мікробіології, вірусології та імунології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Моніторинг резистентності до хіміотерапевтичних препаратів грамнегативних і грампозитивних бактерій, виділених від хворих з гострими і хронічними запальними процесами», № державної реєстрації: 0105U007857, шифр: ІН.11.13.0001.05. (2005-2009рр.), «Розробка диференційованої тактики лікування і профілактики моно- та

поліорганної недостатності в ургентній абдомінальній хірургії» № державної реєстрації: 0110U002149, шифр: ІН.2100.0002.10. (2010-2014рр.).

Автор дисертації виконувала фрагменти перерахованих тем, які стосуються теми дисертаційного дослідження.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 24.03.2009 р. (протокол № 5) та на засіданні Проблемної комісії “Вірусологія, мікробіологія” МОЗ та НАМН України (протокол №78 від 15.04.2009 р.), та повторно переглянута на засіданні Вченої Ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 07.02.2014 р (протокол №5).

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи було встановлення відмінностей у видовому складі та біологічних властивостях грибів роду *Candida*, виділених з різних екологічних ніш, в умовах здорового організму і на тлі запальних процесів різної локалізації, розробка критеріїв оцінки результатів мікробіологічної діагностики кандидамікозів та пошук засобів антифунгальної дії природного походження.

Для реалізації мети поставлені наступні завдання:

- оцінити ступінь носійства грибів роду кандида, а саме встановити частоту виділення, видовий склад та кількісний рівень грибів, ізольованих від здорових осіб з різних екологічних ніш організму людини;

- встановити видовий спектр та кількісний рівень *Candida spp.* при патологічних процесах різної локалізації;

- дослідити біологічні особливості ізолятів *Candida spp.*, а саме їх протеолітичні та адгезивні властивості, вплив слини та лізоциму на адгезивний процес;

- вивчити елімінацію грибів роду *Candida* (вірулентних і авірулентних штамів) з травного каналу здорового організму в умовах експерименту;

- дослідити властивості препаратів, які впливають на проліферативну здатність та популяційний рівень грибів, а саме: антагоністичну активність пробіотиків та клінічних штамів нормосимбіонтів стосовно грибів роду *Candida*, дію сорбентів та цитостатиків на гриби роду *Candida*;

- визначити чутливість клінічних штамів грибів роду *Candida* до сучасних антимікотичних препаратів і вивчити протигрибкову дію водно-етанольних екстрактів лікарських рослин та лектинів.

Об'єкт дослідження – гриби роду *Candida*, екстракти лікарських рослин, лектини, пробіотичні препарати, кремнійвмісні сорбенти.

Предмет дослідження – поширеність кандидозної інфекції серед практично здорових осіб та пацієнтів із запальними процесами різної локалізації, ступінь обсіменіння їх грибами, видовий склад збудників, біологічні властивості виділених грибів, чутливість виділених штамів до стандартних антифунгальних препаратів та препаратів рослинного походження.

Методи дослідження: *інформаційно-аналітичні* - для вивчення сучасних тенденцій в питаннях лабораторної діагностики та лікування кандидозу, *мікроскопічні* - мікроскопічне дослідження мазків для вивчення

мікроморфологічних особливостей грибів роду *Candida* та здатності до адгезії; *електронно-мікроскопічні* – дослідження ультраструктурних змін грибів під дією водно-етанольних екстрактів; *мікробіологічні* - культуральні дослідження штамів з біоматеріалу від хворих, визначення біологічних властивостей вилучених ізолятів кандид, встановлення чутливості виділених ізолятів до протигрибкових препаратів та препаратів рослинного походження; *біохімічні* - проведення біохімічного тестування виділених штамів грибів для видової ідентифікації кандид, *статистично-аналітичні* – для оцінки достовірності та визначення кореляційних зв'язків між отриманими показниками.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено видовий спектр грибів роду *Candida*, виділених з різних екологічних ніш в поєднанні з їхньою біологічно активністю, резистентністю до сучасних антимікотиків у практично здорових та осіб із запальними процесами різної локалізації жителів м.Львова та Львівської області, а також визначено біоніші їх персистенції, як нормального симбіонта цих екосистем.

Вперше досліджено сорбційну активність кремнійвмісного сорбенту та протигрибкову дію пробіотичних штамів лактобактерій та грибів відносно клінічних ізолятів грибів роду *Candida*.

Вперше експериментально доведено, що в умовах здорового організму наявність високого патогенного потенціалу у клінічних ізолятів *C.albicans* не є передумовою розвитку кандидозу.

Вперше досліджено спектр природних субстратів рослинного походження, які можуть бути перспективними для розробки антимікотичних засобів.

Вперше за допомогою електронної мікроскопії виявлено ультраструктурні зміни грибів під дією водно-етанольних екстрактів листя смородини чорної та кореневищ купини кільчастої.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені дані щодо біологічних особливостей грибів роду *Candida* сприяють формуванню нових уявлень про їхню роль в розвитку запальних процесів різної локалізації. Показники протигрибкової дії сучасних препаратів дозволяють їх рекомендувати для терапії з кандидозною інфекцією.

У дисертації дана оцінка та рекомендації, щодо інтерпретації результатів визначення чутливості до протигрибкових препаратів та доцільності використання певних антимікотичних препаратів; використання хромогенних середовищ для первинного посіву; застосування препаратів з групи пробіотиків та сорбентів з протигрибковою дією; пошуку лікарських рослин з протигрибковою дією.

На підставі отриманих результатів рекомендовано визначення чутливості ізолятів грибів до протигрибкових препаратів для ефективного лікування із зазначенням наявності зон вторинного росту; використовувати засоби неспецифічної протигрибкової дії, що дозволить оптимізувати схеми лікування та зменшити застосування хімічних протигрибкових препаратів.

Впровадження у практику. За результатами роботи опубліковано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Результати дослідження впроваджені в практику інфекційних відділень лікарень ЛОКІЛ і Пустомитівської ЦРЛ та у навчальний процес вищих медичних

навчальних закладів України: кафедри мікробіології, вірусології та імунології і кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедр мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію із проблеми ураження грибами роду *Candida* ротової порожнини, травного каналу, репродуктивного тракту. Автором доведено доцільність та необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання та методи дослідження. Дисертант самостійно проводила формування груп практично здорових і хворих осіб. Для дослідження використано матеріал від хворих, який доставлявся у лабораторію «Мікробінформ» на базі кафедри мікробіології та мікробіологічного сектору ЦНДЛ ЛНМУ імені Данила Галицького, матеріал від пацієнтів Пустомитівської ЦРЛ відділень гінекології, терапії, педіатрії та матеріал від пацієнтів з онкогематологічними проблемами на базі Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України. Мікробіологічні дослідження проведені автором власноруч на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЛНМУ.

Автором самостійно проведено аналіз результатів досліджень, розроблено основні теоретичні і практичні положення роботи, висновки і практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці та написані всі розділи дисертації і оформлений автореферат.

Структурно-морфологічні зміни *C.albicans* вивчали за допомогою електронної мікроскопії у Міжфакультетській лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного університету імені Івана Франка у співпраці з к.б.н., с.н.с. Кулачковським О.Р.

Велику подяку висловлюю д.мед.н, професору, зав. кафедри мікробіології Івано-Франківського національного медичного університету Куцику Р.М. за надані для досліджень водно-етанольні екстракти лікарських рослин та д.мед.н, професору кафедри мікробіології ЛНМУ імені Данила Галицького Данилейченко В.В. за консультативну допомогу.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення роботи доповідались і обговорювались на XIII та XVIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009, 2014); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (Львів, 2012, 2013, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2012, 2014); Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2014); науково практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2014); VI Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2014). Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр

мікробіології, вірусології та імунології, медичної біології, паразитології та генетики, загальної гігієни з екологією ЛНМУ імені Данила Галицького 14 травня 2014 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць (4 - одноосібно). Серед них 7 статей у провідних наукових фахових виданнях України (1 стаття опублікована у журналі, який представлений в Scopus, SJR, імпаکت-фактор 0,369, 1 стаття в журналі з індексом РІНЦ), 1 інформаційний лист, 10 тез у матеріалах міжнародних з'їздів та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 157 сторінках комп'ютерного тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел літератури містить 221 працю, із них 149 українсько - та російськомовних та 72 - англomовних авторів. Матеріали дисертації ілюстровані 13 таблицями, 32 рисунками, 1 таблиця в додатку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначені мета, завдання об'єкт і предмет дослідження, сформульовано наукову новизну, розкрито теоретичне і практичне значення роботи, визначено особистий внесок автора, наведено дані про апробацію отриманих результатів, викладено обсяг і структуру дисертації.

В огляді літератури висвітлено питання, що стосуються характеристики видового спектру та чутливості до протигрибкових препаратів грибів роду *Candida*, факторів, які впливають на розвиток кандидозної інфекції та неспецифічних засобів з протигрибковою дією.

Матеріали та методи досліджень. Для вирішення поставлених завдань проведено лабораторне обстеження мазків - змивів із вагіни від 130 практично здорових жінок, 20 – з підозрою на вульво-вагінальний кандидоз; 40 мазків – змивів з ротової порожнини практично здорових осіб, 110 мазків – змивів від осіб із запальними процесами в ротовій порожнині (стоматити, гінгівіти), 20 мазків – змивів з ротової порожнини онкогематологічних хворих до початку проведення хіміотерапії, 20 мазків – змивів з ротової порожнини від онкогематологічних хворих в процесі прийому хіміотерапії (цитостатики); 180 зразків випорожнень від дітей до 3-ох років з пептичними розладами травного каналу, 40 - випорожнень від здорових дітей до 3-ох років; 150 - випорожнень від дорослих з пептичними розладами травного каналу та 40 - випорожнень від практично здорових дорослих.

Мікробіологічна діагностика включала мікроскопічний, культуральний, біохімічний методи дослідження. Для визначення родової і видової належності збудників кандидозу використовували середовище Сабуро, рисовий агар, хромогенні середовища (HiMedia, BioMeriоx) та стріпи і тест- системи (BioMeriоx, Лахема) згідно із інструкцією виробника. Наявність адгезивних властивостей різних видів *Candida spp.* визначали на букальних епітеліоцитів за Маянським та ін., 1999. Протеолітичні властивості вивчали з використанням молочного агару (Поліщук та ін., 1999).

Чутливість клінічних штамів кандид до протигрибкових препаратів вивчали диско-дифузійним методом. Вивчення чутливості грибів роду *Candida* до дії водно-

етанольних екстрактів лікарських рослин та лектинів вивчали методом дифузії в агар та методом серійних розведень в рідких поживних середовищах. Стандартизацію приготування мікробних суспензій проводили згідно із рекомендацій ВООЗ за шкалою McFarland (інф. лист №163-2006 МОЗ України).

Протигрибкову дію пробіотичних штамів бактерій вивчали методом відтермінованого антагонізму за Фредеріком.

Колонізацію ШКТ вивчали на здорових щурах-самцях при зараженні патогенними та непатогенними штамми грибів роду *Candida*.

Усі числові результати підлягали статистичній обробці за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета програм MS Excel, Statistica 8.0.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати власних досліджень викладено у третьому – п'ятому розділах. В результаті лабораторного обстеження виділено та ідентифіковано 240 ізолятів грибів роду *Candida*. Серед них: *C.albicans* - 173 культури, *C.tropicalis* – 27, *C.krusei* – 13, *C.glabrata* – 11, *C.lusitania* – 1, *C.parapsilosis* – 3, *C.kefyr* – 9, *C.guillirmondi* – 3. Встановлено домінування виду *C.albicans* ($72,08 \pm 2,9\%$) серед інших видів грибів роду *Candida*. Серед практично здорових осіб частота ураження грибами роду *Candida* в середньому становила $21,92 \pm 3,31\%$, в найменшому відсотку кандиди виділено із дитячих випорожнень - $12,50 \pm 5,2\%$, від дорослих – у $25,0 \pm 6,8\%$, найчастіше кандиди виділялися із вагіни ($27,69 \pm 3,9\%$). Серед осіб із запальними процесами, ураження грибами роду *Candida* в середньому становило $48,67 \pm 11,0\%$, найбільший відсоток ураження грибами роду *Candida* виявлено при дослідженні слизу з вагіни - $85,0 \pm 8,2\%$, на другому місці - $65,0 \pm 10,9\%$ онкогематологічні хворі, які приймали цитостатики, найменшу кількість ($29,33 \pm 3,7\%$) виділено з випорожнень дорослих з пептичними розладами (рис.1).

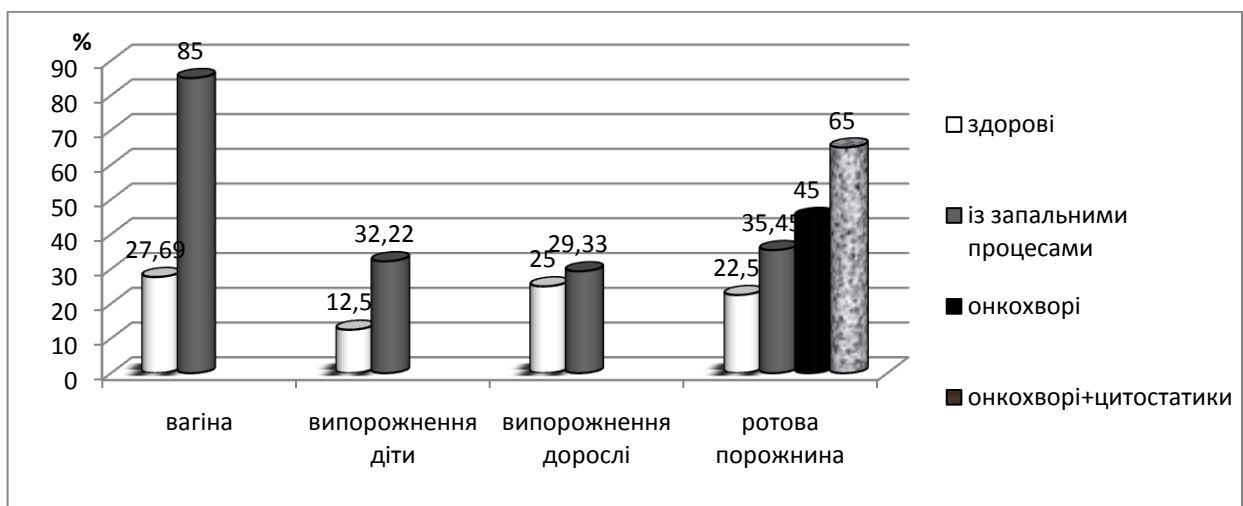


Рис.1. Відсоток ураження грибами роду *Candida*

Отже, частота ураження грибами роду *Candida* залежить від біотопу та наявності чи відсутності запальних процесів у осіб, від яких були виділені досліджені культури.

При вивченні популяційного рівня грибів роду *Candida* з різних еконіш, виявлено чітку закономірність його збільшення у осіб із запальними процесами та пептичними розладами у порівнянні з показниками серед практично здорових осіб.

Найнижчий популяційний рівень виділено від практично здорових осіб з ротової порожнини ($10^1 - 10^2$ КУО/мл), з випорожнень дітей ($10^1 - 10^3$ КУО/г), випорожнень дорослих ($10^1 - 10^4$ КУО/г), з вагіни у $72,22 \pm 3,9\%$ обстежених в кількості $10^1 - 10^3$ КУО/мл і у $27,78 \pm 3,9\%$ $10^4 - 10^7$ КУО/мл, що можна трактувати, як кандидозна контамінація, оскільки діагноз вульвовагінального кандидозу можна поставити лише при наявності клінічної картини.

Від онкогематологічних хворих гриби роду *Candida* виділялись в межах $10^1 - 10^4$ КУО/мл, від осіб із запальними процесами у ротовій порожнині - $10^1 - 10^6$ КУО/мл, від осіб з пептичними розладами у випорожненнях дорослих популяційний рівень становив - $10^1 - 10^8$ КУО/г, у дітей - $10^1 - 10^7$ КУО/г, у хворих з ознаками вульвовагінальний кандидозу популяційний рівень становив - $10^2 - 10^7$ КУО/мл. Низький популяційний рівень ($10^1 - 10^3$ КУО/мл,г) грибів роду *Candida* у осіб із запальними процесами у ротовій порожнині ($64,1 \pm 4,6\%$), пептичними розладами ШКТ у дітей ($44,83 \pm 3,7\%$) та дорослих ($36,36 \pm 3,9\%$) свідчить про можливу наявність додаткових чинників у розвитку запального процесу.

Оцінка показників адгезивної активності показала, що з різних видів грибів роду *Candida*, незалежно від екологічної ніші, найвищий індекс адгезивності мікроорганізмів мав вид *C.albicans*: $3,28 \pm 0,19$ (слизові оболонки порожнини рота), $2,97 \pm 0,24$ (випорожнення), $2,28 \pm 0,16$ (вагінальний вміст), в той час, як види *C. non-albicans* $1,86 \pm 0,16$ (слизові оболонки порожнини рота), $1,60 \pm 0,35$ (випорожнення), $1,32 \pm 0,04$ (вагінальний вміст) виділених від практично здорових осіб та *C.albicans*: $8,49 \pm 0,28$ (слизові оболонки ротової порожнини), $4,82 \pm 0,39$ (випорожнення), $6,76 \pm 0,25$ (вагінальний вміст), в той час, як види *C. non-albicans* $2,06 \pm 0,16$ (слизові оболонки ротової порожнини), $2,09 \pm 0,32$ (випорожнення), $1,95 \pm 0,10$ (вагінальний вміст) виділених від хворих з запальними процесами.

При дослідженні впливу цільної слини та лізоциму на один із перших етапів розвитку кандидозної інфекції – адгезію грибів роду *Candida* на епітеліоцитах, встановлено зниження показників адгезії *C.albicans* в групі осіб з високою лізоцимною активністю слини ($2,76 \pm 0,67$ мкг/мл) у порівнянні з показниками групи із низькою лізоцимною активністю слини ($0,72 \pm 0,07$ мкг/мл), що становило статистично значущу різницю ($p < 0,01$). При оцінці впливу слини та лізоциму на адгезивність грибів було встановлено, що слина та лізоцим мають значний вплив на здатність грибів до адгезії в обох групах ($p < 0,05$). Виявлено, що слина впливає на пригнічення адгезивного процесу з вищою ефективністю, ніж лізоцим ($p < 0,05$).

Протеолітичну активність виявляли у $44,44 \pm 3,3\%$ культур, виділених від осіб із запальними процесами різної локалізації, в той час, як у ізолятів, отриманих від практично здорових осіб ПА володіли $26,7 \pm 5,2\%$ штамів ($p < 0,05$). Виявлено, що вагінальні штами мають вищу ПА у порівнянні з ізолятами іншого походження.

При вивченні здатності непатогенного (I група) та патогенного (II група) штаму *C. albicans* контамінувати травний канал білих щурів і викликати кандидамікоз при інокуляції ними здорового організму, виявлено, що проліферація грибів спостерігалася лише протягом перших 3–4 днів після інокуляції і становила

10^5 – 10^6 КУО/г ($5,15 \pm 0,16$ – $5,98 \pm 0,17$ lg КУО/г) у першій групі і 10^4 – 10^3 КУО/г ($4,00 \pm 0,14$ – $3,26 \pm 0,29$ lg КУО/г) у другій групі.

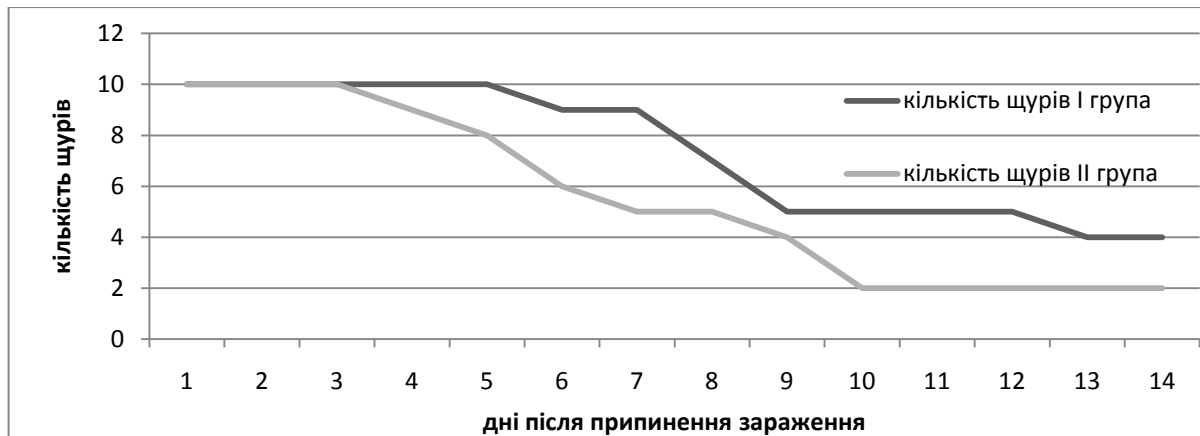


Рис. 2. Динаміка елімінації грибів роду **Candida** з калу здорових тварин

Різниця між середніми величинами КУО/г у I та II групах на 1-й, 7-й та 14-й день виявилась статистично незначущою ($p > 0,05$), що вказує на однакову проліферативну здатність вірулентного та авірулентного штаму.

При визначенні чутливості клінічних ізолятів до сучасних протигрибкових препаратів виявлено, що стійкими до дії ністатину є лише $5,00 \pm 1,41\%$ штамів, до дії амфотерицину - $28,33 \pm 2,91\%$, клотримазолу - $8,75 \pm 1,82\%$, кетоконазолу - $18,33 \pm 2,50\%$, ітраконазолу - $25,00 \pm 2,8\%$, флуконазолу - $22,08 \pm 2,68\%$. Високочутливими виявилися ізоляти до дії ністатину $95,00 \pm 1,41\%$, клотримазолу $86,25 \pm 2,22\%$ амфотерицину В $71,26 \pm 2,91\%$, кетоконазолу $45,83 \pm 3,22\%$, флуконазолу $43,33 \pm 3,20\%$, ітраконазолу $35,00 \pm 3,08\%$.

Встановлено, що штами *C.albicans* володіють кращою чутливістю до антимікотиків, ніж *C.non-albicans*. Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) виявлена для флуконазолу, ітраконазолу, кетоконазолу, ністатину; для клотримазолу та амфотерицину В - різниця незначна ($p > 0,05$). Найвищу стійкість до препаратів азолового ряду (флуконазолу) серед *C. non-albicans* проявляють *C. krusei* $92,31 \pm 2,05\%$ та *C. glabrata* $63,64 \pm 4,37\%$; *C. kefyr* $33,33 \pm 5,24\%$, *C. guillirmondi* $33,33 \pm 15,71\%$, *C. parapsilosis* $33,33 \pm 15,71\%$, найменша стійкість виявлена у $11,11 \pm 1,36\%$ ізолятів *C. tropicalis* у порівнянні з *C. albicans* ($15,03 \pm 2,01\%$).

При вивченні впливу цитостатичних препаратів безпосередньо на гриби роду *Candida* in vitro, виявлено, що вони не мають протигрибкової дії, а препарат циклофосфаміду здатний навпаки підсилювати їх ріст.

При вивченні протигрибкової активності пробіотичних препаратів, виявлено, що лактобактерії, які входять у склад препаратів гінолакт, гінофлор, лактобактерин володіють вираженою антагоністичною активністю in vitro по підношенню до грибів роду *Candida* і здатні затримувати ріст в середньому до $37,89 \pm 2,32$ мм – $5,6 \pm 2,24$ мм в залежності від про біотичного штаму, в той час, як клінічні ізоляти лактобактерій антагоністичної активності практично не виявляли. Препарат біоспорину також

виявляє антагоністичну активність і спричинює затримку росту грибів в середньому на $20,0 \pm 2,7$ мм.

При дослідженні сорбційної активності високодисперсного кремнію діоксиду (атоксил) в дослідях *in vitro* виявлено, що концентрація грибів при взаємодії з препаратом знизилася у середньому в 16 разів відносно клінічних штамів і 18,75 разів - відносно стандартного штаму у порівнянні з контролем. Ці результати стали теоретичним підґрунтям доцільності включення в комплексне лікування кандидоасоційованих ГКІ ектеросорбенту кремнію діоксиду.

У зв'язку із широким розповсюдженням резистентності грибів до сучасних препаратів, нами проведено пошук речовин із протигрибковою активністю серед рослин та лектинів. Було досліджено антикандидозну активність 157 водно-етанольних екстрактів лікарських рослин зібраних на екологічно чистих територіях Прикарпаття, Карпат і Причорномор'я України та 8 лектинів виділених із вищих грибів. За даними дослідження встановлено, що екстрактам лікарських рослин притаманна різна антикандидозна активність. При використанні методу дифузії в агар лише 38,8% досліджуваних водно-етанольних екстрактів достовірно затримують ріст хоча б одного із досліджуваних ізолятів грибів роду *Candida*, із них у 7,6 % встановлена достовірна антифунгальна дія не менш ніж до 50% досліджуваних ізолятів грибів.

Також встановлена залежність антифунгальної дії екстрактів від походження досліджуваних ізолятів *C. albicans* (виділених від хворих чи здорових осіб та місця виділення), наявності лікарської резистентності (перш за все, до флуконазолу). Найкращі показники протигрибкової дії виявлено при тестуванні дії екстрактів на музейний штам *C. albicans* АТСС 885-653.

Для підтвердження результатів проведено додаткове дослідження методом двократних серійних розведень, що дозволило виявити 20 водно-етанольних екстрактів, які мали виражену протигрибкову дію.

Для виявлення структурно-морфологічних змін у клітинах *C. albicans* під впливом водно-етанольних екстрактів листя смородини чорної, мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) якої становила 375 мкг/мл та кореневищ купини кільчастої (МІК 625 мкг/мл), що мали антикандидозну активність відносно усіх досліджуваних клінічних ізолятів *C. albicans* методом дифузії в агар та показали високу антикандидозну активність методом серійних розведень проведено електронно-мікроскопічні дослідження препаратів (рис.3), які дозволили виявити характер їхньої дії на клітини грибів.

Із 8 досліджених лектинів вищих грибів, лише лектини міцени чистої (*M.pura*) пригнічують ріст грибів роду *Candida*.

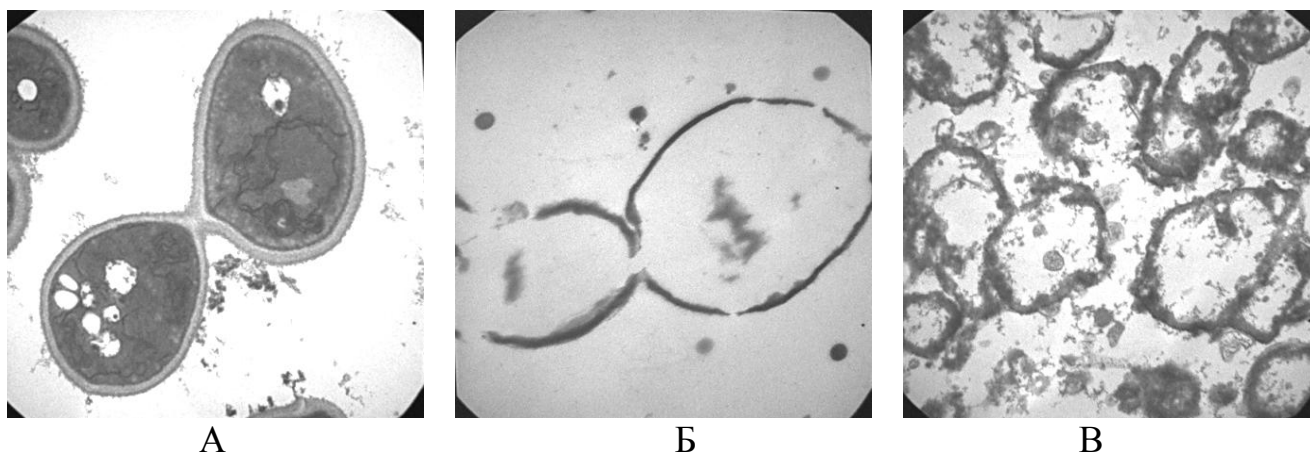


Рис. 3. Електронна мікроскопія. Збільшення 1:10000. Ультраструктурні зміни в клітинах *C. albicans* в розведенні 1:16. А – **етанолу**, Б - водно-етанольного екстракту купини кільчатої (коріння), В - водно-етанольного екстракту смородини чорної (листя)

Відповідно до результатів проведених досліджень нами вивчені біологічні особливості грибів роду *Candida* при запальних процесах різної локалізації та вперше розглянуто та досліджено широкий спектр неспецифічних засобів які володіють протигрибковою дією та можуть в подальшому застосовуватись для лікування та профілактики кандидозної інфекції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове теоретичне узагальнення та вирішення наукового завдання щодо дослідження видового складу та кількісних показників грибів роду *Candida* у різних біотопах людського організму. Експериментально обґрунтовані нові підходи комплексного лікування кандидамікозів, зокрема, дітей і онкогематологічних хворих та окреслено напрямок пошуку нових антимікотичних препаратів з рослинної сировини і лектинів вищих грибів.

На підставі аналізу результатів, отриманих в ході виконання дослідження, зроблено наступні висновки:

1. Видовий склад грибів роду *Candida*, виділених від практично здорових осіб та пацієнтів із запальними процесами різної локалізації істотно не відрізняється. Домінуючим видом є *C. albicans*, що становить $72,08 \pm 2,9\%$. Серед представників *C. non-albicans* видів найчастіше виявляються *C. tropicalis* – 11,25%, *C. krusei* – 5,42%, *C. glabrata* – 4,58%, *C. kefyr* – 3,75%, в поодиноких випадках зустрічаються *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitana*.

Частота контамінації грибами роду *Candida* травного тракту дітей, вагіни та ротової порожнини практично здорових осіб є достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із патологічними процесами у цих біотопах.

Популяційний рівень грибів, виділених від практично здорових осіб, характеризується низьким кількісним рівнем (10^1 – 10^3 КУО/г/мл), за виключенням виділених із вагіни – (у $27,78 \pm 3,9\%$ випадків рівень грибів склав, 10^4 – 10^7 КУО/мл).

У пацієнтів із запальними процесами різної локалізації підвищений популяційний рівень ($>10^4$ КУО/г/мл) спостерігається у $35,9\pm 4,6\%$ - $63,64\pm 3,9\%$.

2. Індекс адгезивності штамів *C.albicans*, які виділені від пацієнтів із запальними процесами з ротової порожнини, становить $8,49\pm 0,28$, пептичними розладами - $4,82\pm 0,39$, та вульвовагінозом - $6,76\pm 0,25$, що характеризує більш високий адгезивний потенціал у порівнянні з *C. albicans*, виділених від практично здорових осіб з ротової порожнини - $3,28\pm 0,19$, з ШКТ- $2,97\pm 0,24$, з вагіни - $2,28\pm 0,16$. Протеолітична активність грибів роду *Candida* виявлена лише у $26,7\pm 5,2\%$ ізолятів від практично-здорових осіб, та $44,4\pm 3,3\%$ ізолятів від пацієнтів із запальними процесами різної локалізації. Дія слини та лізоциму знижує здатність грибів до адгезії. Більш високі антиадгезивні показники виявлено у зразках слини.

Одним із факторів, що сприяє проліферації грибів роду *Candida* у онкогематологічних хворих, є прийом цитостатиків. Циклофосфамід у поживному середовищі стимулює ріст і розмноження грибів роду *Candida*.

3. Елімінація з травного каналу здорового організму відбувається незалежно від їх патогенних властивостей. Через 2 тижні після інокуляції грибів роду *Candida* у травний канал білих щурів тільки у $30,0\pm 10,5\%$ продовжується їх виділення у концентрації $10^2 - 10^3$ КУО/г з випорожненнями.

4. Штами *C. albicans* і *C.non-albicans*, які циркулюють в організмі здорових та хворих жителів Львова та Львівської області мають високу чутливість до ністатину, клотримазолу і амфотерицину В, а більше 50% ізолятів є слабо чутливими до препаратів азолового ряду (флуконазолу, ітраконазолу, кетиконазолу).

5. Пробіотики гінолакт, гінофлор, лактобактерин та біоспорин виявляють виражену антагоністичну активність щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

6. Кремнію діоксид проявляє високу сорбційну активність стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida*, яка не поступається сорбційній дії атоксілу відносно бактерій.

7. Водно-етанольні екстракти чемериці білої, яглиці звичайної, тирлича хрещатого, купини кільчастої, лігустікума мутелінового, париля звичайного, щитника чоловічого, чини чорної, ранника вузлуватого, дріка красильного, жовтця польового, смородини чорної, борщівника сибірського, плетухи звичайної, чебрецю звичайного, розмарину лікарського, тополі чорної, лілії білої, кропиви дводомної та лектину міцени чистої проявляють протигрибкову дію і в перспективі можуть бути основою для створення нових лікувальних засобів. Водно-етанольні екстракти листя смородини чорної та кореневищ купини кільчастої викликають ультраструктурні зміни переважно у клітинній стінці грибів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для ізоляції грибів з клінічного матеріалу рекомендується використовувати хромогенні середовища, що дозволяє значно покращити та скоротити термін дослідження.

Для лікування та профілактики кандидозної інфекції рекомендується до комплексного лікування включати пробіотики (гінофлор, гінолакт, лактобактерин чи біоспорин), кремнію діоксид та протигрибкові препарати з попередньо встановленою антимікотичною активністю.

При санації кандидамікозних уражень ротової порожнини доцільно рекомендувати використовувати водно-етанольні екстракти та відвари листя смородини чорної.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тимчук І. В. Видовий спектр та характеристика чутливості дії протигрибкових препаратів грибів роду *Candida* виділених від дорослих та дітей / І.В. Тимчук, В. В. Данилейченко, О. П. Корнійчук // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 87–91. (Дисертантом самостійно проведено виділення та ідентифікацію грибів роду *Candida*, встановлено чутливість до антимікотичних препаратів, статистичну обробку матеріалу, огляд літератури, підготовлено статтю до друку).

2. Дослідження гемолітичної та антимікробної дії лектинів отруйних грибів *Amanita virosa* Secr. та *Muscena pura* /Fr./ Kumm / В. О. Антонюк, О. О. Немченко, І.В. Тимчук, В. В. Данилейченко, Р. В. Стойка // *Biopolymers and cell*. – 2010. – Т. 26, № 1. – С. 29–35. (Дисертантом самостійно проведено дослідження протигрибкової активності лектинів відносно грибів роду *Candida*,).

3. Видовий спектр і антибіотикочутливість лактобактерій та грибів роду *Candida*, виділених з вагіни практично здорових жінок / І. В. Тимчук, Г. С. Лаврик, О. П. Корнійчук, О. В. Кулик // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – №18. – С. 91–95. (Дисертантом самостійно проведено виділення та ідентифікацію грибів роду *Candida*, встановлено чутливість до антимікотичних препаратів, підготовлено статтю до друку).

4. Вплив цитостатиків на гриби роду *Candida* в онкогематологічних хворих / І.В. Тимчук, О. П. Корнійчук, З. В. Масляк, О. І. Бойко, В. В. Данилейченко // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2013. – № 4. – С. 47–50. (Дисертантом самостійно відібрано матеріал для дослідження, проведено ідентифікацію та визначено чутливість до антимікотиків виділених ізолятів грибів, підготовлено статтю до друку)

5. Тимчук І.В. Колонізація шлунково-кишкового тракту здорових щурів грибами роду *Candida* в експерименті / І.В. Тимчук // *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. – 2014. – № 1. – С. 38–43.

6. Протигрибкова активність водно-етанольних екстрактів лікарських рослин відносно *Candida albicans* / І. В. Тимчук, Р. В. Куцик, В. В. Данилейченко, О. П. Корнійчук // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2014. – № 1. – С. 88–94. (Дисертантом самостійно проведено дослідження протигрибкової активності водно-етанольних екстрактів відносно клінічних ізолятів грибів роду *Candida*, проведено статистичну обробку одержаних результатів, підготовлено статтю).

7. Антагоністичні властивості лактобактерій, виділених з вагіни, відносно умовно-патогенної мікрофлори / Г. С. Лаврик, І. В. Тимчук, О. П. Корнійчук, Л. П. Костюк // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С.99–103. (Дисертантом самостійно проведено виділення та ідентифікацію грибів роду *Candida*, проведення дослідів для визначення антагоністичних властивостей лактобактерій відносно грибів, опрацювання результатів, підготовлено статтю до друку).

8. Сорбційна активність високодисперсного кремнію діоксиду відносно бактерій та грибів роду кандида у дітей раннього віку з кандидо-асоційованими гострими кишковими інфекціями / І. В. Тимчук, О. П. Корнійчук, О. В. Прокопів, О.В. Никипчук // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. — №449. — Київ, 2012. — 4 с. (Дисертантом особисто проведено експериментальні дослідження впливу атоксилу на клінічні ізоляти *Candida albicans*, облік та обробку результатів дослідження, підготовлено до друку).

9. Тимчук І. В. Видовий спектр та чутливість до антимікотичних препаратів грибів роду *Candida*, виділених від дітей та дорослих з пептичними розладами / І. В. Тимчук, У. Білоус, М. Іськів // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : матеріали конгресу, 27-29 квітня 2009 р. — Тернопіль, 2009. — С. 278. (Дисертантом особисто проведено ідентифікацію грибів роду *Candida*, встановлено чутливість до антимікотичних препаратів, підготовлено тези до друку).

10. Тимчук І. В. Гриби роду *Candida* як симбіонт мікробіоценозу піхви практично здорових жінок / І. В. Тимчук, О. П. Корнійчук, Л. П. Костюк // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 17-18 травня 2012 р. — Львів, 2012. — С. 396–399. (Дисертантом самостійно проведено виділення та ідентифікацію грибів роду *Candida*, встановлено чутливість до антимікотичних препаратів, підготовлено тези до друку).

11. Тимчук І. В. Ураження ротової порожнини грибами роду *Candida* на фоні хіміотерапії в онкогематологічних хворих / І. В. Тимчук // Медична наука в практику охорони здоров'я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 23 листопада 2012 р. — Полтава, 2012. — С. 23–24.

12. Тимчук І. В. Вплив лактобацил на елімінацію грибів роду *Candida* з шлунково-кишкового тракту щурів / І. В. Тимчук, Г. С. Лаврик, О. П. Корнійчук // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 16-17 травня 2013 р. — Львів, 2013. — С. 73–75. (Дисертантом самостійно проведено експериментальну частину по зараженню щурів *Candida albicans* та обліку результатів експерименту, постановку та облік антагонізму лактобактерій відносно грибів роду *Candida*, підготовлено тези до друку).

13. Тимчук І. В. Експериментальний кандидамікоз у щурів / І. В. Тимчук // XVII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : матеріали конгресу, 22-24 квітня 2013 р. — Тернопіль, 2013. — С. 345.

14. Тимчук І. В. Адгезивний потенціал *Candida albicans*, виділених з ротової порожнини / І. В. Тимчук, М. А. Панас // Інновації в медицині : матеріали 83-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю, 27-28 березня 2014 р. — Івано-Франківськ, 2014. — С. 79. (Дисертантом особисто проведено виділення, ідентифікацію та вивчення адгезивної активності ізолятів *Candida albicans*, підготовлено тези до друку).

15. Тимчук І. В. Водно-етанольні екстракти лікарських рослин, які пригнічують ріст пригнічують ріст клінічних ізолятів *Candida albicans* / І. В. Тимчук, Р. В. Куцик, В. В. Данилейченко, О. П. Корнійчук // Довкілля і здоров'я : матеріали науково-практичної конференції, 24-25 квітня 2014 р. — Тернопіль, 2014. — С. 107 —

109. (Дисертантом самостійно проведено дослідження протигрибкової активності водно-етанольних екстрактів відносно клінічних ізолятів грибів роду *Candida*, проведено статистичну обробку одержаних результатів, підготовлено тези).

16. Тимчук І. В. Вивчення адгезивних властивостей грибів роду *Candida* на букальному епітелії / І. В. Тимчук // XVIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : матеріали конгресу, 28-30 квітня 2014 р. – Тернопіль, 2014. – С. 290.

17. Особливості лабораторної діагностики кандидамікозів / І. В. Тимчук, Л. П. Костюк, О. П. Корнійчук, В. В. Данилейченко // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 16-17 травня 2014 р. – Львів, 2014. – С. 65–67. (Дисертантом особисто проведено аналіз виділення та ідентифікації грибів роду *Candida* за допомогою сучасних середовищ і аналіз результатів протигрибкової активності, підготовлено тези до друку).

18. Тимчук І. В. Оцінка впливу лізоциму і слини на адгезивні властивості *S.albicans* / І. В. Тимчук, М. А. Панас // Актуальні проблеми сучасної медицини : VI (68) міжнародний науково-практичний конгрес студентів та молодих вчених : матеріали конгресу, 15-17 жовтня 2014 р. – Київ, 2014. – С. 132 (Дисертантом особисто проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку матеріалу, огляд літератури, підготовлено тези до друку).

АНОТАЦІЯ

Тимчук І.В. Видовий спектр грибів роду *Candida* при запальних процесах різної локалізації та їх біологічні особливості. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. – Вінниця, 2014.

Дисертація присвячена мікробіологічному вивченню видового спектру та біологічних особливостей грибів роду *Candida*. Вивчено поширеність кандидозної інфекції серед практично здорових осіб та осіб із запальними процесами різної локалізації. Встановлено, що найчастіше виділяється вид *S. albicans* (72,08±2,9%), з меншою частотою зустрічаються *S.tropicalis*, *S.krusei*, *S.glabrata*, *S.kefyr*. Доведено, що гриби роду *Candida*, які виділені від осіб із запальними процесами різної локалізації мають більш високий патогенний потенціал, ніж штами, які виділені від практично здорових осіб, що проявляється у кількісних показниках адгезії та протеолітичної активності.

В досліді *in vivo* вперше досліджено елімінацію кандидатів з травного каналу здорового організму в залежності від їх патогенних властивостей.

Встановлено порядок та доцільність використання пробіотиків та сорбентів кремнію діоксиду при лікуванні та профілактиці кандидозних уражень.

Вивчено чутливість виділених грибів до ряду сучасних антимікотиків та проведено пошук речовин з антифунгальною дією серед водно-етанольних екстрактів лікарських рослин та лектинів вищих грибів.

Ключові слова: Гриби роду *Candida*, біологічні особливості, пробіотики, сорбенти, водно-етанольні екстракти, лікарські рослини, лектини.

АННОТАЦИЯ

Тимчук И. В. Видовой спектр грибов рода *Candida* при воспалительных процессах различной локализации и их биологические особенности. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 - микробиология. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова. - Винница, 2014.

Диссертация посвящена микробиологическому изучению видового спектра и биологических особенностей грибов рода *Candida*. Изучены распространенность кандидозной инфекции среди практически-здоровых лиц и лиц с воспалительными процессами различной локализации. Выделены 240 штаммов грибов рода *Candida* и определен их популяционный уровень.

Установлено, что чаще всего выделяется вид *C. albicans* ($72,08 \pm 2,9\%$), реже встречаются *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.kefyr*. Доказано, что грибы рода *Candida*, выделенные от лиц с воспалительными процессами различной локализации, обладают более высоким патогенным потенциалом, чем штаммы, выделенные от практически-здоровых лиц, это проявляется в количественных показателях адгезии на букальных эпителиоцитах и наличии протеолитической активности.

Установлена способность лизоцима и слюны подавлять адгезивные свойства *C.albicans*. Применение цитостатического препарата циклофосфида усиливает рост грибов.

В опыте *in vivo* впервые исследовано элиминацию кандид из пищеварительного тракта здорового организма в зависимости от их патогенных свойств. Установлено, что реализация патогенных свойств грибов в условиях здорового организма крыс не происходит, кандиды практически элиминируются из ЖКТ в течение 2 недель после их инокуляции.

Выявлено наличие противогрибкового действия у пробиотических штаммов лактобактерий и бацилл и способность уменьшать численность кандид при действии сорбента высокодисперсного кремния диоксида в опытах *in vitro*.

Установлен порядок и целесообразность использования пробиотиков и сорбентов кремния диоксида при лечении и профилактике кандидозных поражениях.

Изучена чувствительность выделенных грибов к ряду современных антимикотиков. Установлено, что изоляты обладают высокой чувствительностью к таким антимикотиков, как нистатин, клотримазол и амфотерицин В, в то время, как более 50% изолятов является слабо чувствительными к препаратам азолового ряда (флуконазола, итраконазола, кетиконазолу).

Проведен поиск веществ с антифунгальной активностью среди водно-этанольных экстрактов лекарственных растений и лектинов высших грибов.

Установлено наличие противогрибкового действия для водно-этанольных экстрактов чемерицы белой, сныти обыкновенной, горечавки крещатого, кочки кольчатой, лигустикума мутелинового, париля обычного, щитника мужского, чины черной, норичника узловатого, дрока красильного, лютика полевого, смородины

черной, борщевика сибирского, сплетницы обычной, чабреца, розмарина лекарственного, тополя черного, лилии белой, крапивы двудомной и лектина мицены чистой, которые могут в перспективе послужить основой для создания новых лекарственных средств для борьбы с кандидозной инфекцией в клинической практике

Ключевые слова: Грибы рода *Candida*, биологические особенности, пробиотики, сорбенты, водно-этанольной экстракты, лекарственные растения, лектины.

SUMMARY

Tymchuk I.V. The species spectrum of fungi of the genus *Candida* in inflammatory processes of various locations and their biological characteristics. - Manuscript.

Dissertation for a degree of candidate of medical sciences, speciality 03.00.07 - Microbiology. - Vinnitsa National N. I. Pirogov Memorial Medical University Ministry of Health of Ukraine. - Vinnitsa, 2014.

The thesis is devoted to the microbiological study of the spectrum of species and biological characteristics of fungi of the genus *Candida*. The prevalence of candidal infection among apparently healthy individuals and individuals with inflammatory processes of various locations has been studied. It was established that the most commonly allocated species are *C. albicans* ($72,08 \pm 2,9\%$), less common are *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.kefyr*.

It was proved that fungi of the genus *Candida* isolated from individuals with inflammatory processes of various locations have higher pathogenic potential than strains isolated from apparently healthy individuals, this is demonstrated in quantity indicators of adhesion and proteolytic activity.

In the experiment in vivo for the first time the elimination of *Candida* from digestive tract of healthy body was investigated dependending on the pathogenic properties.

The order and the feasibility of using probiotics and silicon dioxide sorbents in treatment and prevention of candidal lesions were established.

The sensitivity of selected fungi to several modern antimycotics was studied and the substances with antifungal effect were searched among water-ethanol extracts of medicinal plants and lectins of higher fungi.

Keywords: Fungi of the genus *Candida*, biological characteristics, probiotics, sorbents, water - ethanol extracts, medicinal plants, lectins.