

UDC: 615.282.015.8:579.61

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.60-67](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.60-67)

Received: April 10, 2024

Accepted: June 03, 2024

Формування резистентності грибів роду *Candida* до фунгіцидних препаратів

Гринзовська Анастасія¹, Бобир Віталій²

¹Аспірант кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Україна.

²Доктор медичних наук, професор, професор кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

Анотація: робота присвячена вивченню чутливості грибів роду *Candida* до основних фунгіцидів та адаптації мікроорганізмів – збудників грибкових інфекцій людини до даних препаратів. Експериментально доведено, що чутливість грибів роду *Candida* до основних груп фунгіцидів залежить від видових та штамових особливостей мікроорганізмів. Зокрема показано, що клінічні штами *C. albicans* є найбільш чутливими до 1,2,4 триазолу пропіконазолу та найбільш стійкими до прохлоразу; клінічні штами *C. krusei* та *C. glabrata* мали найвищу чутливість до тебуконазолу; клінічні штами *C. krusei* також демонстрували найвищу стійкість до прохлоразу; клінічні штами *C. glabrata* мали найвищу стійкість до дії флутриафолу.

В результаті дослідження встановлено особливості процесу формування фунгіцидрезистентності у представників роду *Candida* та показано, що вона залежить як від штамових та видових особливостей мікроскопічних грибів, так і від хімічної структури фунгіцидних препаратів. Зокрема встановлено, що *C. krusei* досить швидко формує стійкість до всіх сполук, за винятком прохлоразу, в той час як *C. glabrata* набуває значущої стійкості до триазолів тебуконазолу та пропіконазолу, а *C. albicans* – до імазалілу.

Зафіксовано особливості динаміки формування стійкості до фунгіцидів у різних видів *Candida* spp. Показано, що у штамі *C. albicans* часто спостерігається істотне зниження чутливості після одного-двох пасажів культури з наступною істотною “сенсibiliзацією” штаму до фунгіциду протягом, щонайменше, двох пасажів. Крім того, відмічено, що процес адаптації кандид до фунгіцидів може супроводжуватись сповільненням росту культури на 7-10 пасажі та інтенсифікацією явища дисоціації бактерій з появою нетипових колоній менших розмірів, напівпрозорих і з в’язкою консистенцією. На відміну від *C. krusei*, процес адаптації до фунгіцидів *C. albicans* та *C. glabrata* супроводжується “виснаженням” популяцій, яке проявляється уповільненням їх росту.

Ключові слова: фунгіциди, *Candida*, мікробна резистентність, антимікотика, азоли.

Вступ

В умовах сучасного розвитку сільського господарства, високі показники врожайності неможливо отримати без проведення заходів по боротьбі з хворобами рослин. У переважній більшості випадків найбільш затребуваним способом боротьби зі шкідниками, що гарантує збереження аграрної продукції та забезпечує її якість, як і раніше, залишається обробка фунгіцидами (Müller, R., & Schmidt, K., 2021; García, L. M., & Patel, S., 2020).

Не зважаючи на суворі регламенти, розроблені з метою мінімізації ризиків, масштабне застосування фунгіцидів погіршує екологічну ситуацію, підвищуючи пестицидне навантаження в агробіоценозах, що супроводжується цілою низкою медичних ризиків, а також виникненням у мікроорганізмів резистентності до цих препаратів (Smith, E. L., & Jones, M. R., 2020; Müller, A., & Schmidt, L., 2021; Zhang, Y., & Wang, L., 2020).

Безумовно, резистентність є загальнобіологічним явищем, а адаптація мікроорганізмів до фунгіцидів є лише окремим випадком природного процесу біологічної еволюції організмів, які мають потужні потенції, що забезпечують активну адаптацію до мінливих умов зовнішнього середовища (García, F. S., & López, J. R., 2019). В наш час доведено можливість формування резистентності майже проти всіх основних класів фунгіцидів у різних видів фітопатогенів (Johnson, D. L., & Smith, K. P., 2020; Wang, L., & Chen, H., 2021). ТριαзOLI та імідазOLI в цьому сенсі не є винятком. Водночас, враховуючи схожість у структурі молекул фунгіцидів і протигрибкових препаратів, які використовуються в медичній практиці, не можна виключати того факту, що широке використання фунгіцидних препаратів може впливати на формування перехресної стійкості мікроорганізмів, зокрема, збудників грибкових інфекцій людини.

Мета

Вивчити чутливість грибів роду *Candida* до основних фунгіцидів та з'ясувати можливість їх адаптації до даних препаратів.

Матеріали і методи

Дослідження протигрибкової дії фунгіцидів проводили методом серійних розведень за

відомою методикою (Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007., 2007). Робочі розчини препаратів готували шляхом розведення кристалічних та твердих препаратів (дифенконазолу, тебуконазолу, флуатріафолу, імазалілу та прохлоразу) вагою 800 мг (0,8 г) в 10 мл ДМСО. Надалі, двократно послідовно розводили розчини фунгіцидів у рідкому середовищі Сабуро бульйон з глюкозою.

Кінцева концентрація дифенконазолу, тебуконазолу, флуатріафолу, імазалілу, прохлоразу становила 9,7 мкг/мл, пропіконазолу – 12,5 мкг/мл.

Для досліджень використовували стандартні штами *Candida albicans* DSM 1386, *Candida krusei* RN 7106, *Candida glabrata* Y199, а також клінічні ізоляти *C. albicans* (n=10), *C. krusei* (n=5), *C. glabrata* (n=5). Культури вирощували на середовищі Сабуро.

Мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФцК) визначали після 24-годинної інкубації посівів на підставі відсутності росту культури на щільному агарі у відповідному секторі, на який висіяли вміст пробірки з найменшою згубною (за результатами культивування) концентрацією фунгіциду. З метою встановлення міжвидових відмінностей у чутливості кандид до фунгіцидів вираховували середні значення МФцК для видів *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*.

Для вивчення можливості формування резистентності та з'ясування динаміки розвитку резистентних до фунгіцидів кандидатів проведено пасажування клінічних штамів видів *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* у рідких поживних середовищах із різними концентраціями кожного із дослідних фунгіцидів. Пасажування здійснювали у поживних середовищах із зростаючою концентрацією фунгіциду, які інокулювали зависом культури *Candida spp.* попереднього пасажу, що розмножувалась в присутності половинної мінімальної фунгіцидної концентрації певного фунгіциду. Після інкубації в термостаті впродовж 24 год та 48 год, вміст кожної пробірки висівали на щільне поживне середовище для визначення МФцК, інкубували в термостаті та оцінювали результати. В залежності від виду *Candida spp* кількість пасажів коливалась від 10 до 16.

Результати та обговорення

Отримані результати свідчать про видові та штамові відмінності в чутливості *Candida spp.* до найбільш поширених фунгіцидів (похідні 1,2,4-триазолу (дифеноконазол, тебуконазол, флутріафол, пропіконазол) та імідазолу (імазаліл, прохлораз) (рис. 1).

Найбільш чутливими до дифеноконазолу виявились клінічні ізоляти *C. albicans* а – для них МФцК знаходилась на рівні $447,9 \pm 38,7$ мкг/мл. Менш чутливими – клінічні штами *C. krusei* (МФцК $812,5 \pm 85,2$ мкг/мл). Водночас референс-штами обох вказаних видів мікроорганізмів мали однакову чутливість до дифеноконазолу та гинули при мінімальній згубній концентрації препарату 625 мкг/мл. Найменшу чутливість до дифеноконазолу виявлено в клінічних ізолятів *C. glabrata*, вони гинули при мінімальній концентрації фунгіциду на рівні $6208,3 \pm 889,1$ мкг/мл, що перевищувало відповідний показник для *C. krusei* та *C. albicans* в 7,6 та 13 разів, відповідно.

Найвищу чутливість до тебуконазолу демонстрували штами *C. glabrata*, для яких МФцК становила $135,5 \pm 9,2$ мкг/мл, в той час як клінічні ізоляти *C. krusei* та *C. albicans* гинули при концентраціях препарату $234,4 \pm 37,3$ та $304,7 \pm 32,7$ мкг/мл, відповідно.

Найбільш чутливими до флутріафолу виявились клінічні штами *C. krusei*, які відомі своєю природною резистентністю до флуконазолу: гинули при середніх концентраціях флутріафолу $296,9 \pm 50,1$ мкг/мл, в той час як загибель *C. albicans* відбувалась в присутності щонайменше $414,1 \pm 60,9$ мкг/мл. Чутливість референс-штаму *C. albicans* DSM 1386 до флутріафолу була значно меншою, ніж у клінічних ізолятів цього виду: загибель клітин відбувалась при концентрації флутріафолу 1250 мкг/мл, що втричі вище за відповідний показник для клінічних штамів. Найменшу чутливість до флутріафолу демонстрували клінічні та референс штами *C. glabrata*, знищення яких спостерігали в присутності $7833,3 \pm 840,4$ мкг/мл та 2500 мкг/мл препарату, що перевищувало відповідні показники для кандидат інших видів у більше ніж 20 разів.

Дослідження чутливості представників роду *Candida* до пропіконазолу показало,

що клінічні штами трьох дослідних видів знищувались в присутності середніх мінімальних концентрацій від $88,3 \pm 8,2$ мкг/мл (*C. albicans*) до $170 \pm 13,6$ мкг/мл (*C. glabrata*) та $270,0 \pm 66,9$ мкг/мл (*C. krusei*). В свою чергу, привертає увагу те, що референс-штами кожного із дослідних видів мали більшу стійкість до впливу пропіконазолу, ніж клінічні ізоляти, що і демонструють показники МФцК.

При визначенні чутливості кандидат до імазалілу, нами не було виявлено значущих міжвидових відмінностей. Так, мінімальні згубні концентрації імазалілу знаходились в межах від $260,4 \pm 28,6$ до $302,1 \pm 58,5$ мкг/мл для клінічних штамів кандидат, а дослідні референс-штами досліджуваних видів кандидат гинули при концентрації імазалілу 625 мкг/мл.

Отже, згідно отриманих результатів, штами усіх досліджених нами видів кандидат мали найвищу стійкість до дії прохлоразу, фунгіциду класу імідазолів, у порівнянні з відповідними даними щодо інших протигрибкових препаратів. Також виявлені міжвидові відмінності у чутливості до прохлоразу: найкращу ефективність прохлораз мав щодо представників виду *C. albicans*, що демонструють дані МФцК на рівні $1687,5 \pm 116,6$ мкг/мл для клінічних штамів та 1250 мкг/мл для референс штаму. Відповідні показники для представників видів *C. krusei* та *C. glabrata* були в 4,7 та 4,3 рази вище для клінічних ізолятів, відповідно, та в 8 разів вище за МФцК прохлоразу для референс-штамів.

Наступним етапом роботи було вивчення можливості адаптації даної групи мікроорганізмів до фунгіцидів. Для роботи було обрано 2 клінічних штами *C. albicans* та по 1 клінічному штаму видів *C. krusei* та *C. glabrata*.

Встановлено, що культивування *Candida spp.* у поживних середовищах з фунгіцидами призводить до змін їх чутливості до них і цей процес залежить як від штамових та видових особливостей, так і від хімічної структури препарату (табл. 1). Зокрема, обидва ізоляти *C. albicans* в процесі адаптації змінювали свою чутливість до тебуконазолу, імазалілу та прохлоразу, при чому, якщо чутливість до тебуконазолу та прохлоразу незначно зростала, то чутливість до імазалілу в кожного зменшувалась у 8 разів.

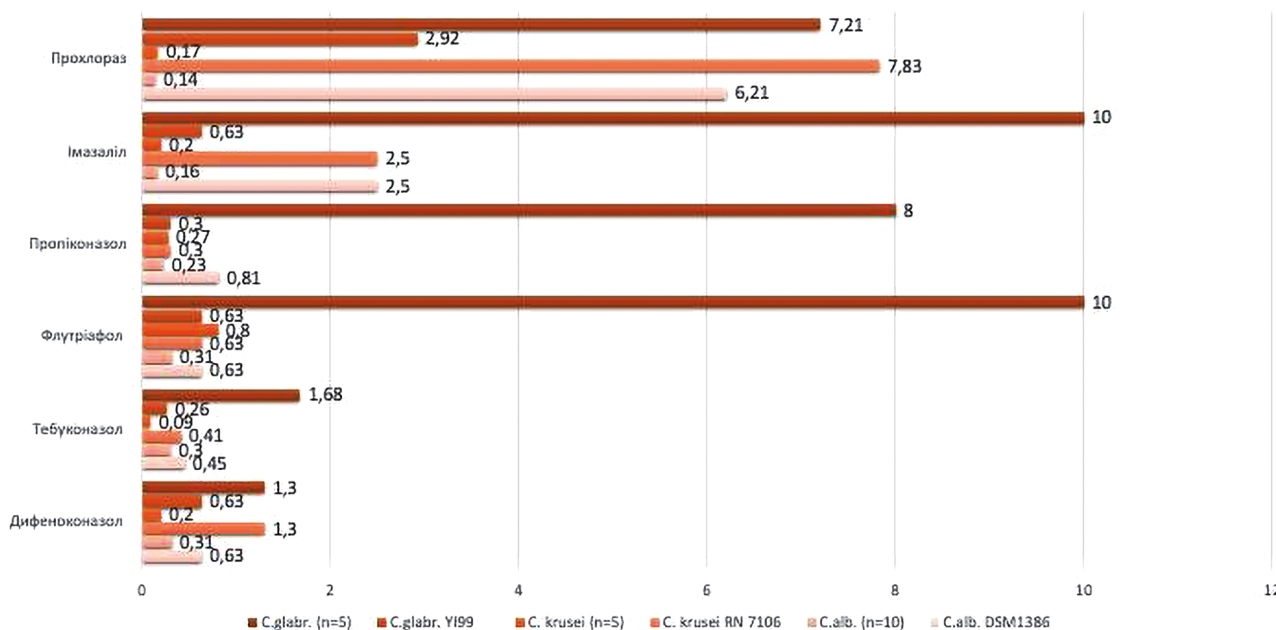


Рисунок 1. Характеристика мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) $X \pm \sigma$ (мг/мл) чутливості *Candida spp.* до сільськогосподарських фунгіцидів

Незначні штамові відмінності виявлялись в процесі адаптації культур до флутриафолу: для *C. albicans* 77 нам не вдалося сформувати резистентність до цього препарату, в той час як стійкість штаму *C. albicans* 1 після 12 пасажів незначно зростала (МФЦК збільшувалась у 2 рази).

Більш істотні штамові відмінності спостерігали при формуванні резистентності до дифенконазолу та пропіконазолу: від формування резистентних популяцій, чутливість яких зменшувалась в 4 рази, до відсутності результату після 10 або 12 пасажів.

В цілому, на підставі достовірних результатів, можна зробити висновок, що в процесі адаптації обидва штами *C. Albicans* не сформували резистентність до імазалілу.

В ході дослідження зареєстровані також і видові відмінності у формуванні резистентності кандид до фунгіцидних препаратів. Пасажування *C. glabrata* в поживних середовищах із фунгіцидами призводить до формування у них резистентності до пропіконазолу та тебуконазолу (МФЦК збільшувалась у 16 та 8 разів, відповідно). Крім того, встановлено, що резистентність до сполук, щодо яких даний вид кандидат мав низьку чутливість (дифенконазол, флутриафол, прохлораз), формувалась повільно або не формувалась

взагалі, що підтверджується даними МФЦК, які зростали в 2 рази у випадку застосування дифенконазолу та прохлоразу або взагалі не змінювались.

Істотних результатів також не вдалось досягнути в процесі адаптації *C. glabrata* до імазалілу: після 10 пасажів загибель клітин відбувалась при мінімальних концентраціях препарату, які тільки в 2 рази перевищували вихідні значення чутливості.

Водночас, в процесі пасажування *Candida krusei* зареєстровано потужне формування стійкості до всіх препаратів за винятком прохлоразу (табл. 1). Резистентність *C. krusei* до тебуконазолу та флутриафолу формувалась найкраще: МФЦК препаратів зростали в 32 та 64 рази відповідно. В результаті адаптації кандидат до пропіконазолу та імазалілу вдалось отримати резистентні штами *C. krusei*, які не знищувались фунгіцидами, концентрація яких перевищувала вихідні дані про чутливість в 16 разів. Також в результаті пасажування була отримана популяція даних мікроорганізмів, яка у 8 разів була стійкішою до дії дифенконазолу у порівнянні з вихідним штамом.

Аналіз динаміки формування стійкості до фунгіцидів у різних видів *Candida spp.* дозволяє відмітити певні особливості даного про-

Таблиця 1. Формування резистентності до фунгіцидів у клінічних штамів *Candida spp*

м/о	Назва препарату	МФцК вихідна (мкг/мл)	МФцК після пасажування (мкг/мл)	Кількість пасажів	Зр-ння стійкості (в п разів)
C. albicans 1	Дифенконазол	312,5	312,5	12	немає
	Тебуконазол	312,5	625,0	12	2
	Флутриафол	625,0	1250,0	10	2
	Пропіконазол	50,0	200,0	10	4
	Імазаліл	78,2	625,0	12	8
	Прохлаораз	1250,0	2500,0	12	2
C. albicans 77	Дифенконазол	312,5	1250,0	10	4
	Тебуконазол	625,0	1250,0	10	2
	Флутриафол	1250,0	1250,0	10	немає
	Пропіконазол	50,0	50,0	10	немає
	Імазаліл	78,2	625,0	10	8
	Прохлаораз	1250,0	2500,0	10	2
C. glabrata 91	Дифенконазол	10000,0	20000,0	10	2
	Тебуконазол	156,3	1250,0	10	8
	Флутриафол	10000,0	10000,0	10	немає
	Пропіконазол	200,0	3200,0	10	16
	Імазаліл	312,5	625,0	10	2
	Прохлаораз	10000,0	20000,0	10	2
C. krusei B	Дифенконазол	1250,0	10000,0	16	8
	Тебуконазол	78,2	2500,0	16	32
	Флутриафол	78,2	5000,0	16	64
	Пропіконазол	200,0	3200,0	10	16
	Імазаліл	78,2	1250,0	14	16
	Прохлаораз	5000,0	5000,0	16	немає

цесу. Зокрема, у штамів *C. albicans* часто спостерігали істотне зниження чутливості після одного-двох пасажів культури з наступною істотною “сенсibiliзацією” штаму до фунгіциду протягом щонайменше двох пасажів, що підтверджувалось зменшенням МФцК сполуки в порівнянні з вихідними даними. Як приклад, подібні особливості динаміки змін фунгіцидних концентрацій в процесі адаптації *C. albicans* до протигрибкових препаратів наочно демонструє рис. 2

У процесі пасажування *C. albicans* з фунгіцидом, як правило, на 7-8 пасажі часто відмічалось сповільнення росту культури та дисоціація культуральних властивостей популяцій, що проявлялось появою нетипових колоній менших розмірів, напівпрозорих,

в'язкої консистенції (рис. 3А). Подальше пасажування призводило до поступового зростання МФцК та зникнення “малих” культуральних форм, однак уповільнення росту культури до 48 годин зберігались. Як правило, такі особливості відмічали при пасажуванні культур в присутності тих фунгіцидів, до яких не вдалось отримати стійких популяцій, або якщо адаптована культура підвищувала свою стійкість не більше, ніж в 2 рази. Уповільнення росту та виникнення малих культуральних форм у *C. krusei* відбувалось пізніше, ніж у *C. albicans*, як правило, після 9-10-го пасажу, а в *C. Glabrata* – у п'ятій-шостій субпопуляції клітин, які зазнавали постійного впливу фунгіциду (рис. 3 Б-В).

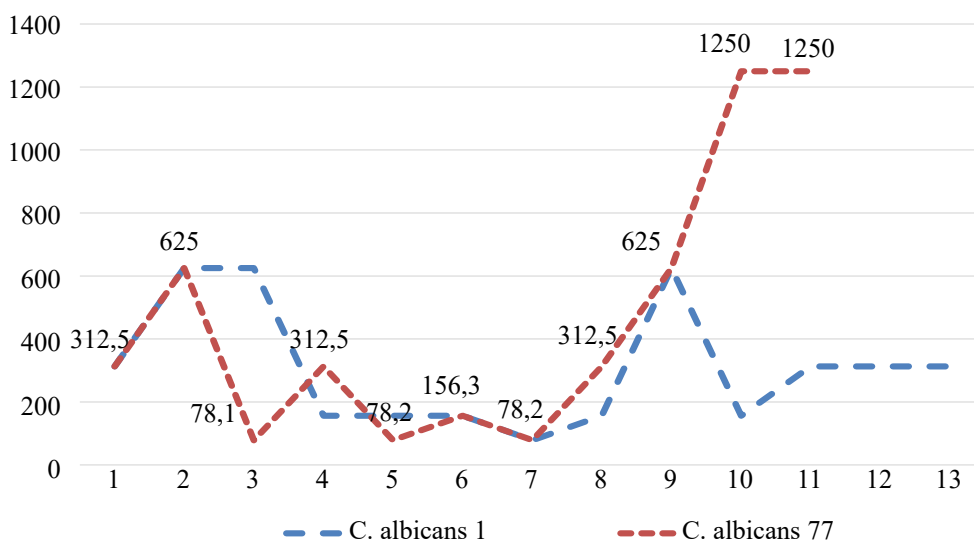
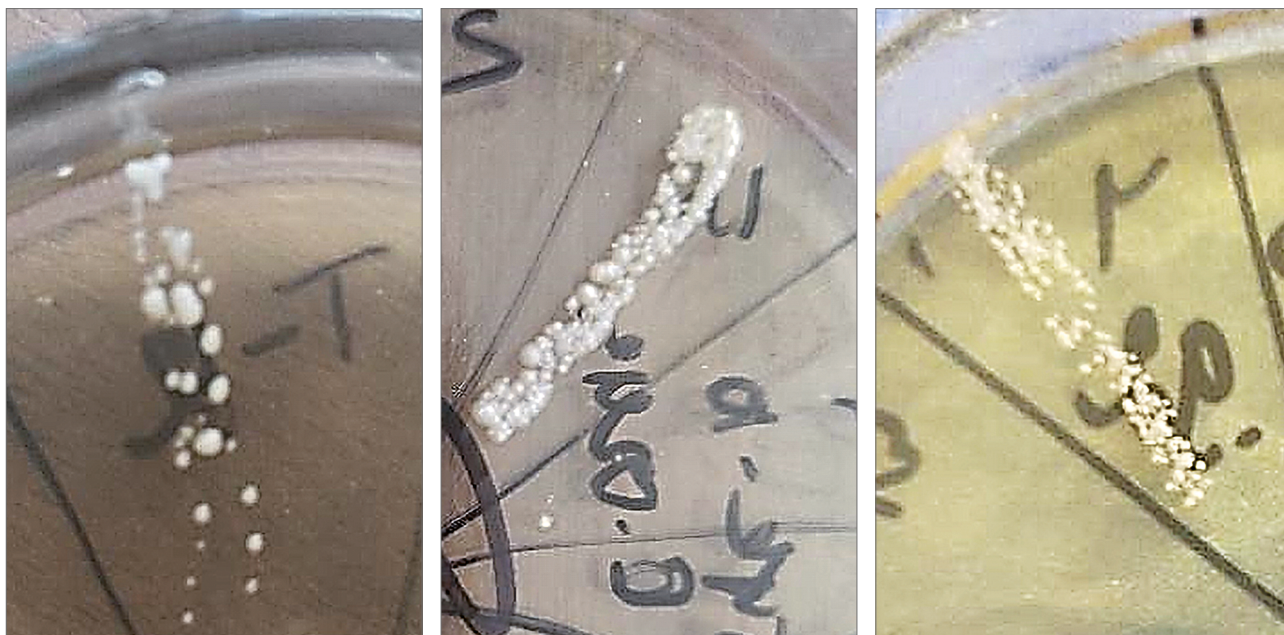


Рисунок 2. Динаміка адаптації штамів *C. albicans* до дифенконазолу

Примітка: перше значення МФцК (312,5 мкг/мл) вихідна чутливість штамів *C. albicans* до дифенконазолу



А

Б

В

Рисунок 3. “Малі” культуральні форми кандид, які утворювались внаслідок адаптації грибів до фунгіцидних препаратів

Примітка: А. *Candida albicans*; Б. *Candida krusei*; В. *Candida glabrata*.

Тривале пасажування *C. albicans* та *C. glabrata* призводило також до поступового “виснаження” популяції, що обмежувало подальше формування резистентності у культури. На 11-12 пасажі навіть в контрольних пробірках без фунгіциду спостерігалось уповільнення росту популяції, на 14-15 пасажі ріст адаптованих до фунгіцидів кандид не реєструвався ні в дослідних, ні в контрольних зраз-

ках. Саме тому в процесі адаптації кількість пасажів для штамів цих видів обмежувалась 10-12. Подібного виснаження життєздатності в процесі тривалого контакту з фунгіцидами не було встановлено для *C. krusei*, через що пасажування продовжували до 20-го пасажу, однак, починаючи з 12-15 пасажу ми досягали стійкого підвищення МФцК, яке не зростало при наступних пасажах.

Висновки

У результаті проведених досліджень встановлено, що чутливість роду *Candida* до фунгіцидів залежить від видових та штамових особливостей мікроорганізмів. Зокрема показано, що клінічні штами *C. albicans* є найбільш чутливими до 1,2,4 триазолу пропіконазолу та найбільш стійкими до прохлоразу; клінічні штами *C. krusei* та *C. glabrata* мали найвищу чутливість до тебуконазолу, в той час як клінічні штами *C. krusei* також демонстрували найвищу стійкість до прохлоразу на відміну від *C. glabrata*, які мали найвищу стійкість до дії флутриафолу.

При вивченні питання адаптації мікроорганізмів роду *Candida* до фунгіцидних пестицидів встановлено, що цей процес залежить як від штамових та видових особливостей мікроорганізмів, так і від хімічної структури препаратів. Зокрема, *C. krusei* досить швидко формує стійкість до всіх сполук, за винятком прохлоразу, в той час як *C. glabrata* набуває вираженої стійкості до триазолів тебуконазолу та пропіконазолу, а *C. albicans* до імазалілу – сполуки з групи імідазолів.

Аналіз динаміки формування стійкості до фунгіцидів у різних видів *Candida spp.* дозволяє відмітити певні особливості даного процесу. Зокрема, у штамів *C. albicans* часто спостерігали істотне зниження чутливості після одного-двох пасажів культури з наступною істотною “сенсibiliзацією” штаму до фунгіциду протягом щонайменше двох пасажів. Крім того, показано, що процес адаптації кандид до фунгіцидів може супроводжуватись сповільненням росту культури на 7-10 пасажі та

інтенсифікацією явища дисоціації бактерій з появою нетипових колоній менших розмірів, напівпрозорих і з в'язкою консистенцією.

Показано, що на відміну від *C. krusei*, процес адаптації культури до фунгіцидів *C. albicans* та *C. glabrata* супроводжується “виснаженням” популяцій, яке проявляється уповільненням її росту.

Отже, враховуючи той факт, що протигрибкові препарати, які використовуються в медичній практиці часто мають близьку хімічну структуру до фунгіцидних препаратів, які використовуються в сільському господарстві, не можна виключати того факту, що мікроорганізми, які адаптувались до фунгіцидів, будуть резистентними і до антимікотиків. Водночас слід відмітити, що мала кількість штамів не дозволяє зробити остаточні висновки, дане питання потребує подальших досліджень.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі пацієнти, які були залучені до публікації дали згоду.

ORCID та внесок авторів

[0000-0002-2273-3331](https://orcid.org/0000-0002-2273-3331) (B,C,D) Hrynzovska Anastasiia

[0000-0002-8310-8011](https://orcid.org/0000-0002-8310-8011) (A,E,F) Bobyr Vitaly

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

ЛІТЕРАТУРА

- García, F. S., & López, J. R. (2019). "Ecological Consequences of Widespread Fungicide Application in Agricultural Ecosystems: A Global Assessment." *Ecological Applications*, 29(5), e01975.
- García, L. M., & Patel, S. (2020). "Fungicide Use and Its Impact on Plant Disease Management in Contemporary Agriculture: A Review." *Crop Protection*, 68, 45-57.
- Johnson, D. L., & Smith, K. P. (2020). "Emergence of Fungicide Resistance in Various Plant Pathogens: Mechanisms and Management Strategies." *Phytopathology Reviews*, 28(3), 401-418.
- Müller, A., & Schmidt, L. (2021). "Assessing the Development of Fungicide Resistance in Microorganisms: Current Status and Future Perspectives." *Frontiers in Microbiology*, 12, 589.
- Müller, R., & Schmidt, K. (2021). "Fungicides: Essential Tools for Sustainable Crop Production in the 21st Century." *International Journal of Agricultural Sustainability*, 14(2), 178-192.

Smith, E. L., & Jones, M. R. (2020). "The Environmental Impact of Fungicide Use in Modern Agriculture: Challenges and Solutions." *Environmental Science & Policy*, 45, 123-136.

Wang, L., & Chen, H. (2021). "Understanding the Dynamics of Fungicide Resistance in Diverse Phytopathogens: Implications for Sustainable Disease Management." *Frontiers in Plant Science*, 12, 689.

Zhang, Y., & Wang, L. (2020). "Mitigating the Ecological and Medical Risks of Fungicide Overuse: Strategies and Policy Implications." *Sustainability*, 12(10), 4068.

Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Київ: МОЗ України (2007)

Formation of resistance of *Candida* fungi to fungicidal drugs

Hrynzovska Anastasia¹, Bobir Vitaly²

¹PhD student of the Department of Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

²Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

Abstract: *the work is devoted to the study of the sensitivity of fungi of the Candida genus to the main fungicides and to the investigation of the possibility of artificially forming the resistance of microorganisms - the causative agents of human fungal infections to these drugs. It has been experimentally proven that the sensitivity of fungi of the genus Candida to the main groups of fungicides depends on the species and strain characteristics of microorganisms. In particular, clinical strains of C. albicans were shown to be most sensitive to the 1,2,4 triazole propiconazole and most resistant to prochlorase, clinical strains of C. krusei and C. glabrata had the highest susceptibility to tebuconazole, while clinical strains of C. krusei also showed the highest resistance to prochlorase in contrast to C. glabrata, which had the highest resistance to flutriafol. The peculiarities of the formation of fungicide resistance in representatives of the genus Candida are substantiated, and it is shown that this process depends both on the strain and species characteristics of microscopic fungi, and on the chemical structure of the drugs. In particular, it was established that C. krusei quickly develops resistance to all compounds except prochloraz, while C. glabrata acquires significant resistance to the triazoles tebuconazole and propiconazole, and C. albicans to imazalil. Features of the dynamics of the formation of resistance to fungicides in various species of Candida spp. In particular, in C. albicans strains, a significant decrease in sensitivity was often observed after one or two passages of culture, followed by a significant "sensitization" of the strain to the fungicide for at least two passages. In addition, it is shown that the process of adaptation of candida to fungicides can be accompanied by the slowing down of culture growth at 7-10 passages and the intensification of the phenomenon of bacterial dissociation with the appearance of atypical colonies of smaller sizes, translucent and with a viscous consistency. It is shown that, unlike C. krusei, the process of culture adaptation to C. albicans and C. glabrata fungicides is accompanied by population "depletion", which is manifested by a slowdown in its growth.*

Key words: [Candida](#), [Azoles](#), [One Health](#), [Strain](#), [Prevalence](#), microbial resistance, antimycotics, fungicides.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).