

Для цитирования: Багирова Н.С., Горемыкина Е.А., Слукин П.В., Хохлова О.Е., Фурсова Н.К., Петухова И.Н., Григорьевская З.В. Кандидемия у онкологических больных: фенотипические и молекулярно-генетические характеристики резистентности к противогрибковым лекарственным средствам, гены факторов патогенности *Candida spp.* Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(3): 70–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-70-80

For citation: Bagirova N.S., Goremykina E.A., Slukin P.V., Khokhlova O.E., Fursova N.K., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V. Candidemia in cancer patients: phenotypical and molecular-genetic characteristics of antifungal drug resistance, pathogenic factor genes of *Candida spp.* Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(3): 70–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-70-80

## КАНДИДЕМИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ, ГЕНЫ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ *CANDIDA SPP.*

Н.С. Багирова<sup>1</sup>, Е.А. Горемыкина<sup>2,3</sup>, П.В. Слукин<sup>3</sup>, О.Е. Хохлова<sup>2,3</sup>,  
Н.К. Фурсова<sup>2,3</sup>, И.Н. Петухова<sup>1</sup>, З.В. Григорьевская<sup>1</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: nbagirova@mail.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт», г. Пушкино, Россия<sup>2</sup>

Россия, 142290, г. Пушкино, пр. Науки, 3<sup>2</sup>

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»

Роспотребнадзора, г. Серпухов, п. Оболенск, Россия<sup>3</sup>

Россия, 142279, г. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24<sup>3</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Мировая тенденция стремительного увеличения уровня резистентности к противогрибковым препаратам, которая связана со многими факторами, диктует необходимость постоянного мониторинга таксономической структуры нозокомиальных возбудителей инвазивных грибковых инфекций и их чувствительности к антифунгальным лекарственным средствам с целью постоянной коррекции наиболее оптимальной тактики профилактики и лечения инвазивных грибковых инфекций. **Цель исследования** – определение чувствительности к антифунгальным препаратам основных возбудителей при кандидемии у онкологических больных, а также определение генов резистентности и факторов патогенности. **Материал и методы.** Проанализировано 82 штамма *Candida spp.*, выделенных из крови онкологических больных в течение 2015–21 гг. Определение минимальных ингибирующих концентраций флуконазола, вориконазола, позаконазола, анидулафунгина и микафунгина выполняли градиентным методом (Е-тест, BioMerieux, France). Для оценки значений МИК использовали критерии EUCAST и CLSI. Определены гены, ассоциированные с факторами патогенности и резистентности к противогрибковым лекарственным средствам. **Результаты.** По результатам нашего исследования (критерии EUCAST) в качестве эмпирической терапии инвазивного кандидоза (в т. ч. кандидемии) наименее эффективными препаратами являются триазолы, особенно флуконазол, к которому статистически значимо чаще штаммы *Candida spp.* резистентны по сравнению с вориконазолом (47,2 % против 23,2 %,  $p < 0,01$ ) и позаконазолом (47,2 % против 30,4 %,  $p < 0,05$ ). Наибольшая активность *in vitro* отмечается у препаратов группы эхинокандинов, причем анидулафунгин в 2 раза активнее микафунгина (4,1 % резистентных штаммов против 11,4 %), но статистически значимой разницы при этом не выявлено. Гены *ERG11* и *FKS1*, ассоциированные с резистентностью к противогрибковым препаратам, были выявлены у 28,6 % штаммов *Candida spp.*. Ген *ERG11* детектирован в 8,6 % случаев, причем только у штаммов *Candida albicans*. Ген *FKS1* определен у 20,0 % штаммов (85,7 % – *C. parapsilosis*, по 7,1 % – *C. tropicalis* и *C. glabrata*). Гены факторов патогенности определены у 78,6 % штаммов *C. albicans* и у 79,1 % изолятов *C. parapsilosis*. **Заключение.** Молекулярно-генетические методы выявления штаммов *Candida spp.*, несущих гены резистентности к антифунгальным препаратам, определение факторов патогенности –

это перспективные направления для поиска биомаркеров, облегчающих сложную задачу трактовки результатов микробиологического исследования по оценке способности штаммов *Candida spp.* к развиту инвазивных микозов.

**Ключевые слова:** *Candida spp.*, кандидемия, резистентность, флуконазол, вориконазол, позаконазол, анидулафунгин, микафунгин, ERG11, FKS1, факторы патогенности.

## CANDIDEMIA IN CANCER PATIENTS: PHENOTYPICAL AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF ANTIFUNGAL DRUG RESISTANCE, PATHOGENIC FACTOR GENES OF *CANDIDA SPP.*

N.S. Bagirova<sup>1</sup>, E.A. Goremykina<sup>2,3</sup>, P.V. Slukin<sup>3</sup>, O.E. Khokhlova<sup>2,3</sup>,  
N.K. Fursova<sup>2,3</sup>, I.N. Petukhova<sup>1</sup>, Z.V. Grigorievskaya<sup>1</sup>

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia<sup>1</sup>

23, Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: nbagirova@mail.ru<sup>1</sup>

Pushchino State Institute of Natural Sciences<sup>2</sup>

3, Nauki Ave., 142290, Pushchino, Russia<sup>2</sup>

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Serpukhov, Russia<sup>3</sup>

24, Territory "Quarter A", 142279, Obolensk, Serpukhov, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**Relevance.** The global trend of rapid increase in resistance to antifungal drugs due to multiple factors, dictates the need for continuous monitoring of taxonomic structure and susceptibility of nosocomial pathogens, causing invasive fungal infections, for permanent correction of the optimal prevention and treatment strategies. **Purpose:** to determine antifungal susceptibility of the main yeast pathogens in candidemia in cancer patients, as well as to determine resistance genes and pathogenic factor genes. **Material and Methods.** Eighty-two strains of *Candida spp.* isolated from blood of cancer patients from 2015 to 2021 were analyzed. Minimum inhibitory concentrations of fluconazole, voriconazole, posaconazole, anidulafungin and micafungin were determined by a gradient method (E-test, BioMerieux, France). The EUCAST and CLSI criteria were used for MIC value assessment. The genes, associated with pathogenicity factors, and resistance to antifungal drugs were identified. **Results.** Our study results based on EUCAST 2020, v.10.0 criteria showed that triazoles, especially fluconazole, were the least effective drugs in empirical therapy for invasive candidiasis (including candidemia). Resistance of *Candida spp.* fluconazole was superior to that of voriconazole (47.2 % vs 23.2 %, respectively,  $p < 0.01$ ) and posaconazole (47.2 % vs 30.4 %, respectively,  $p < 0.05$ ). The highest *in vitro* activity was observed in echinocandins, and anidulafungin was 2 times more active than micafungin (4.1 % of resistant strains vs 11.4 %, respectively), with no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ). The ERG11 and FKS1 genes associated with resistance to antifungal drugs were detected in 28.6 % of *Candida spp.* strains. The ERG11 gene was detected in 8.6 % of cases, exclusively in *Candida albicans* strains. The FKS1 gene was identified in 20.0 % of strains (85.7 % of them were *C. parapsilosis*, 7.1 % each were *C. tropicalis* and *C. glabrata*). Pathogenic factor genes were identified in 78.6 % of *C. albicans* and in 79.1 % of *C. parapsilosis* strains. **Conclusion.** Molecular genetic methods for the detection of *Candida spp.* strains carrying resistance genes to antifungal drugs, and the determination of pathogenicity factors are promising trends in searching for biomarkers. They facilitate interpretation of results of microbiological study to assess the ability of *Candida spp.* strains to develop invasive mycoses.

**Key words:** *Candida spp.*, candidemia, resistance, fluconazole, voriconazole, posaconazole, anidulafungin, micafungin, ERG11, FKS1, pathogenic factors.

### Введение

Кандидемия у онкологических больных – ситуация, требующая адекватной и своевременной терапии, которая предполагает раннюю диагностику вида возбудителя и определение чувствительности *Candida spp.* к антифунгальным препаратам (АФП), включая все доступные современные методы.

Кандидемия связана с высокой летальностью и ростом инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) в основном у иммунокомпрометированных пациентов, в т. ч. онкологических больных [1–3]. Анализ международных данных в отношении ИГИ из отчетов по аутопсиям показывает, что, несмотря на все усилия по профилактике, диагностике и лечению,

ИГИ все еще имеют значительную распространенность и связаны с низким уровнем прижизненной диагностики [4].

Сравнительный анализ литературных данных по уровню резистентности *Candida spp.* к противогрибковым лекарственным средствам представляет определенные сложности, поскольку исследователи применяют различные критерии оценки минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Следует заметить, что с некоторых пор при разработке критериев оценки МИК антифунгальных препаратов учитывается вид *Candida*, чего не было в ранних рекомендациях CLSI и EUCAST. Кроме того, на результаты по изучению уровня резистентности АФП влияют и другие факторы: географические; популяции пациентов; принятая политика профилактики и терапии ИГИ; особенности и методы, применяемые для лечения основного заболевания. Несмотря на это, прослеживается мировая тенденция стремительного увеличения уровня резистентности к АФП, которая связана со многими факторами: активное, порой бесконтрольное и необоснованное применение АФП; внедрение в медицинскую практику новых методов лечения; активная миграция населения, связанная с туризмом, бизнесом, научной деятельностью [5].

Влияние профилактики/терапии ИГИ на формирование таксономической структуры возбудителей кандидемии, безусловно, имеет место, что, в свою очередь, отражается на уровне резистентности к АФП. Показано, что после терапии флуконазолом доля *C. albicans* в структуре возбудителей кандидемии снизилась, а *C. glabrata* увеличилась; после лечения эхинокандинами *C. albicans* в структуре возбудителей кандидемии также снизилась, а *C. glabrata* увеличилась. Интересно, что после воздействия АФП МИК значительно повысились для *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, но не для видов с известной пониженной чувствительностью к флуконазолу (*C. glabrata*) [6, 7].

Основной механизм приобретения устойчивости *Candida spp.* к АФП – это мутации в гене, кодирующем мишень для действия антифунгального препарата [8]. Триазолы (флуконазол, вориконазол, позаконазол) активно применяют при ИГИ в течение многих лет. Мишень их действия – фермент биосинтеза эргостерола (стерол-14 $\alpha$ деметилаза, *GYP51*) клеточной мембраны грибов. Резистентность *Candida spp.* к азолам связана с наличием обходного шунта, который заменяет *GYP51* (кодируемый генами *ERG*) и на который не воздействуют азолы. Наиболее распространенным считается ген *ERG11* [9, 10]. Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) действуют как неконкурентные ингибиторы ферментного комплекса  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы, специфически воздействуя на субъединицу *FKSI*, которая катализирует выработку глюкана, основного компонента клеточной стенки *Candida spp.* Устойчивость к эхи-

нокандинам во многом определяется точечными мутациями в генах *FKSI* [11, 12].

Детекция генов, ответственных за резистентность к АФП, точечных мутаций в этих генах, – перспективное направление поиска некультуральных маркеров резистентности *Candida spp.* к АФП [13]. Однако показано, что не всегда точечные мутации в генах, ответственных за резистентность к АФП, приводят к устойчивости к ним. Выявлены так называемые «молчащие мутации», при которых *Candida spp.* не демонстрирует устойчивости к АФП [14]. Кроме того, резистентность к этим же противогрибковым препаратам может вызываться и другими механизмами: гиперэкспрессией ферментов, биопленкообразованием и др. [12, 15]. Тем не менее предполагается, что наиболее значительную роль в развитии противогрибковой устойчивости у изолятов при кандидемии играет способность *Candida spp.* существовать в биопленках, которые быстро образуются на синтетических материалах и на тканях человека [15].

Метаболизм *Candida spp.* представляет собой сложную систему, и многие ферменты способны участвовать в процессе развития ИГИ. *C. albicans* и некоторые другие виды являются частью микробиоты здорового человека. При определенных обстоятельствах, являющихся следствием целого комплекса факторов, колонизация *Candida spp.* может трансформироваться в ИГИ, клинические проявления которой зависят от состояния иммунитета человека и колонизированной ткани, от целого ряда факторов патогенности микроорганизма, действия которых при развитии патологического процесса взаимосвязаны. Различают несколько групп факторов патогенности. Способность прикрепляться к поверхностям тканей и неорганических материалов (например, катетеров) обеспечивают адгезины *Candida spp.* (гены группы *ALS*) при взаимодействии с рецепторным аппаратом слизистых оболочек организма хозяина, в данном случае «хозяином» рассматривается человек. Показано, что степень адгезии связана с патогенностью [16, 17] и зависит от вида *Candida*, например, в отличие от *C. albicans*, *C. tropicalis* считается низкоадгезивным видом, а *C. krusei* проявляет незначительную или нулевую адгезию. Последующий этап пénéтрации и инвазии *Candida spp.* обеспечивается их морфологическими изменениями, продукцией группы ферментов гидролаз (аспарагиновые протеазы, фосфолипазы, липазы), которые у разных видов кандид проявляются в разной степени. Продукция группы протеолитических ферментов – секроторных аспартил-протеаз (SAP) – способствует проникновению в ткани *Candida spp.* и их распространению. При антифунгальной терапии происходит замедление роста *Candida spp.*, но в то же время секреция кандидами аспарат-протеиназ активизируется. В составе биопленок *Candida spp.* более активно секретируют аспарат-протеиназы,

нежели планктонные формы, и это предполагает оценку биопленок как еще один фактор патогенности кандид [18–21]. Кандиды способны продуцировать гемолитические факторы, которые, как полагают, могут облегчать им доступ к железу. Инвазия *Candida spp.* в ткани происходит наряду с продукцией ферментов, благодаря морфологической трансформации дрожжевой формы в гифальную (группы генов *ALS*, *HWP*, *SAP*), что также является фактором патогенности, поскольку определяется только при активной ИГИ. Процесс морфологической трансформации сопровождается расширением спектра адгезинов у гифальных форм. Гифы обладают тигмотропизмом – движение, которое стимулируется чувствительным контактом, – и это усиливает процесс распространения *Candida spp.* Морфологическая трансформация также участвует в пенетрации возбудителя и обеспечивает ему защиту от иммунной системы хозяина. *Candida spp.* способны на фенотипические переключения (фенотипическая изменчивость), характерные для отдельных штаммов при изменении условий существования. Явление фенотипической пластичности ответственно за выключение одной группы генов и включение других групп, определяющих степень патогенности, активирующих процессы адгезии и пенетрации. Фенотипическое переключение способно комплексно воздействовать на активность многих потенциальных факторов вирулентности через генетический механизм, который позволяет *Candida spp.* приспособляться к изменениям среды обитания [22, 23].

**Цель исследования** – определение чувствительности к антифунгальным препаратам основных возбудителей при кандидемии у онкологических больных, а также определение генов резистентности и факторов патогенности.

#### Материал и методы

Всего за исследуемый период (январь 2015 г. – декабрь 2021 г.) исследовано 82 штамма *Candida spp.* (10 видов): *C. parapsilosis* – 50 штаммов, *C. albicans* – 17 штаммов, *C. glabrata* и *C. lusitaniae* – по 3 штамма каждый вид, *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. tropicalis* – по 2 штамма каждый вид, *C. dubliniensis*, *C. utilis* и *C. inconspicua* – по одному штамму каждый вид. Посевы крови инкубировали в микробиологическом геманализаторе-инкубаторе *BD BACTEC FX 400* (*Becton Dickinson*, США) в течение 5 сут и в приборе *Bact/ALERT 3D* (*BioMerieux*, Франция) в течение 7 сут. Идентификация осуществлялась с использованием прибора *MALDI-TOF Microflex LT* (*Biotyper*, *Bruker Daltonics*, Германия).

Определение МИК флуконазола, вориконазола, позаконазола, анидулафунгина и микафунгина выполняли градиентным методом (Е-тест, *BioMerieux*, France) на чашках Петри диаметром 140 мм с готовой агаровой средой RPMI (*BioMerieux*, France).

Анализ чувствительности к АФП проводили для тех видов *Candida*, к которым разработаны критерии оценки МИК (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis*). Для оценки полученных нами значений МИК использовали клинические пограничные значения (*clinical breakpoint*, *CBP*), рекомендованные EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности, Version 10.0, valid from 2020-02-04) [доступно на <http://www.EUCAST.org>] и CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, M60-Ed2, 2020) [доступно на <https://www.clsi.org>].

В исследуемых штаммах были определены гены, ассоциированные с факторами патогенности и резистентности к АФП. Продукцию гемолизина детектировали по наличию зоны просветления вокруг колонии на плотной питательной среде Сабуру с добавлением 5 % стерильной бараньей крови. Выделение ДНК проводили комплектом реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия) согласно инструкции производителя. ПЦР проводили с использованием реактивов Thermo Fisher Scientific (Уолтем, США): 10×Taq-буфера с аммонием серноокислым ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); 25 мМ раствора хлорида магния (MgCl<sub>2</sub>); 10 мМ раствора смеси дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ); рекомбинантной Taq-полимеразы с концентрацией 5 ед/мкл на приборе «Терцик» (ДНК-Технология, Москва, Россия). Разделение ДНК ПЦР-продуктов осуществляли в электрофоретической камере Wide Mini-Sub Cell GT (*Bio-RAD*, США) в Трис-боратном буфере в 1,2 % агарозном геле при напряжении 50 В. Гены, ассоциированные с патогенностью и резистентностью, определяли методом ПЦР со специфичными праймерами (табл. 1).

При статистической обработке результатов исследования вычисляли одновыборочный t-критерий (Стьюдента). Статистически значимыми считали различия с вероятностью не менее 95 % (p<0,05). Статистические расчеты осуществляли с помощью специальной компьютерной программы, которая разработана группой медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

#### Результаты

В нашем исследовании *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis* составили 90,2 % от всех штаммов, выделенных при кандидемии (рис. 1). По данным исследования, в качестве эмпирической терапии инвазивного кандидоза (в т. ч. кандидемии) наименее эффективными препаратами являются триазолы, особенно флуконазол, к которому статистически значимо чаще штаммы *Candida spp.* резистентны по сравнению с вориконазолом (47,2 % против 23,2 %, табл. 1).

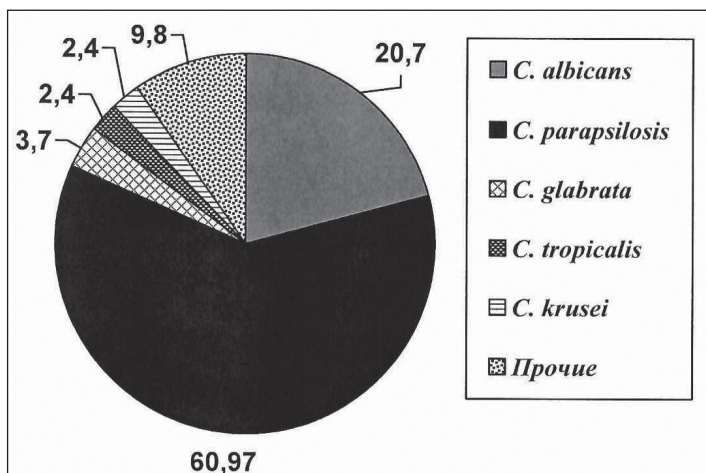


Рис. 1. Основные виды *Candida spp.* (%), выделенные из крови онкологических больных

Fig. 1. The main species of *Candida spp.* (%) isolated from the blood of cancer patients

Таблица 1/ Table 1

**Праймеры на гены патогенности и резистентности штаммов *Candida spp.***  
**Primers for pathogenicity and resistance genes of *Candida spp.***

Ген/ Gene	Праймеры/ Primers	Температура отжига, °C/ Annealing temperature, °C	Ссылка/ Reference
Гены резистентности/Resistance genes			
<i>ERG11</i>	5'- ttagtgttttattggattccttggtt -3' 5'- tctcattcatcaccsaataaagatc -3'	61	[24]
<i>FKSI</i>	5'-atgtcttacgataacaatc-3' 5'- ttagaatgcctttgtagtatag-3'	40	[25]
Гены патогенности/Pathogenicity genes			
<i>ALS1</i>	5'-gactagtgaaccaasaataaccaga-3' 5'-ccagaagaaacagcaggtga-3'	50	[26]
<i>HWP1</i>	5'-atgactccagctggtt-3' 5'-tagatcaagaatgcagc-3'	45	[26]
<i>PLB1</i>	5'-atgatttgcatcattt-3' 5'-agtatctggagctctac-3'	50	[26]
<i>LIP1</i>	5'-acaaattcactgggatcaagag-3' 5'-ataagtgacatggagcttactg-3'	55	[27]
<i>SAP4</i>	5'-gctcttgctattgctttatt-3' 5'-taggaaccgttattcttac-3'	49	[26]
<i>SAP9</i>	5'-atttactcccagtttatatcactgaaggt-3' 5'-ccaccagaaccaccctcagtt-3'	59	[28]

Таблица 2/ Table 2

**Резистентность основных видов *Candida* к 5 противогрибковым препаратам (EUCAST V. 10, 2020)**  
**Resistance of the main *Candida species* to 5 antifungal drugs (EUCAST V. 10, 2020)**

<i>Candida spp.</i>	Всего штаммов/ Total strains	Флуконазол/ Fluconazole	Вориконазол/ Voriconazole	Позаконазол/ Posaconazole	Анидулафунгин/ Anidulafungin	Микафунгин/ Micafungin
		Количество резистентных штаммов/ % резистентных штаммов Number of resistant strains/ % of resistant strains				
<i>C. albicans</i>	17	4/23,5	3/17,6	5/29,4	2/11,8	7/41,2
<i>C. parapsilosis</i>	50	28/56,0	12/24,0	15/30,0	0	0
<i>C. glabrata</i>	3	1	Нд/No data *	Нд/No data	1	1
<i>C. krusei</i>	2**	Нд/No data	Нд/No data	Нд/No data	0	Нд/No data
<i>C. tropicalis</i>	2	1	1	1	0	Нд/No data
Всего протестированных штаммов/ Total strains tested	74	72	69	69	74	70
Количество резистентных штаммов/ Number of resistant strains		34	16	21	3	8

Примечание: \* – нет данных, так как отсутствуют критерии оценки минимальной ингибирующей концентрации; \*\* – у *C. krusei* природная резистентность к флуконазолу.

Note: \* – no data, since there are no criteria for assessing the minimum inhibitory concentration; \*\* – *C. krusei* has natural resistance to fluconazole.

Таблица 3/Table 3

Сравнение данных резистентности штаммов к антифунгальным препаратам, оцененных по различным критериям – CLSI (M60-Ed2, 2020) и EUCAST (V. 10, 2020)

Comparison of data of resistance of strains to antifungal drugs assessed with CLSI (M60-Ed2, 2020) and EUCAST (V. 10, 2020) criteria

Антифунгальный препарат/ Antifungal drug	Candida spp.	CLSI		Наши данные (критерии CLSI)/ Our data (CLSI criteria)		EUCAST		Наши данные (критерии EUCAST)/ Our data (EUCAST criteria)	
		S	R	S	R	S	R	S	R
		МИК (мг/л)/ MIC (mg/l)	МИК (мг/л)/ MIC (mg/l)	Количество/Number	Количество/Number	МИК (мг/л)/ MIC (mg/l)	МИК (мг/л)/ MIC (mg/l)	Количество/Number	Количество/Number
Флуконазол/ Fluconazole	C. albicans	≤2	≥8	9/52,9 %	4/23,5 %	≤2	>4	9/52,9 %	4/23,5 %
	C. parapsilosis	≤2	≥8	18/36,0 %	28/56,0 %	≤2	>4	18/36,0 %	28/56,0 %
	C. glabrata	нд/no data	≥64	нд/no data	1/33,3 %	≤0,001	>16	0	1/33,3 %
	C. krusei	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data
	C. tropicalis	≤2	≥8	0	1/50,0 %	≤2	>4	0	1/50,0 %
Вориконазол/ Voriconazole	C. albicans	≤0,12	≥1	<b>13/76,5 %</b>	3/17,6 %	≤0,06	>0,25	<b>12/70,6 %</b>	3/17,6 %
	C. parapsilosis	≤0,12	≥1	<b>7/14,0 %</b>	<b>3/6,0 %</b>	≤0,125	>0,25	<b>35/70,0 %</b>	<b>12/24,0 %</b>
	C. glabrata	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data
	C. krusei	≤0,5	≥2	2/100 %	0	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data
	C. tropicalis	≤0,12	≥1	1/50,0 %	1/50,0 %	≤0,125	>0,25	1/50,0 %	1/50,0 %
Анидулафунгин/ Anidulafungin	C. albicans	≤0,25	≥1	<b>17/100 %</b>	<b>0</b>	≤0,03	>0,03	<b>15/88,2 %</b>	<b>2/11,8 %</b>
	C. parapsilosis	≤2	≥8	50/100 %	0	≤4	>4	50/100 %	0
	C. glabrata	≤0,12	≥0,5	2/66,7 %	1/33,3 %	≤0,06	>0,06	2/66,7 %	1/33,3 %
	C. krusei	≤0,25	≥1	2/100 %	0	≤0,06	>0,06	2/100 %	0
	C. tropicalis	≤0,25	≥1	2/100 %	0	≤0,06	>0,06	2/100 %	0
Микафунгин/ Micafungin	C. albicans	≤0,25	≥1	<b>16/94,1 %</b>	<b>0</b>	≤0,016	>0,016	<b>10/58,8 %</b>	<b>7/41,2 %</b>
	C. parapsilosis	≤2	≥8	50/100 %	0	≤2	>2	50/100 %	0
	C. glabrata	≤0,06	≥0,25	2/66,7 %	1/33,3 %	≤0,03	>0,03	2/66,7 %	1/33,3 %
	C. krusei	≤0,25	≥1	2/100 %	0	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data
	C. tropicalis	≤0,25	≥1	2/100 %	0	нд/no data	нд/no data	нд/no data	нд/no data

Примечание: S – чувствительность; R – резистентность; нд – нет данных.

Note: S – susceptibility; R – resistance.

p<0,01) и позаконазолом (47,2 % против 30,4 %, p<0,05). Самая высокая активность *in vitro* отмечается у препаратов группы эхинокандинов, причем анидулафунгин в 2 раза активнее микафунгина (4,1 % резистентных штаммов против 11,4 %), но статистически значимой разницы при этом не выявлено (табл. 2).

Как уже было замечено ранее, оценка значения МИК АФП для определения категории «чувствительность/резистентность» зависит от применяемых критериев (CLSI или EUCAST). Мы сравнили полученные нами данные, оцененные по различным критериям (табл. 3). Результаты совпадали только в отношении флуконазола. В целом, к вориконазолу, анидулафунгину и микафунгину по критериям CLSI резистентность была значительно ниже по сравнению с оценкой значений МИК по критериям EUCAST (9,9 против 23,2 %, p<0,05; 1,4 против 4,1 %; 1,4 против 11,4 %, p<0,02 соответственно).

Несмотря на то, что при подозрении на ИГИ, как правило, сначала АФП назначают эмпирически, в дальнейшем терапия корректируется с учетом

результатов микробиологического исследования с данными по чувствительности возбудителя к АФП, поэтому крайне важно проводить длительный мониторинг по спектру возбудителей и их чувствительности к АФП в конкретном стационаре. В нашем исследовании наиболее часто из крови были выделены 2 вида кандид: *C. albicans* и *C. parapsilosis*, поэтому была проведена оценка МИК пяти АФП для этих видов (табл. 4). При этом резистентность штаммов *C. albicans* к флуконазолу статистически значимо более низкая в сравнении с *C. parapsilosis* (p<0,02). Статистически значимых различий в доле резистентности к вориконазолу, позаконазолу и анидулафунгину у *C. albicans* и *C. parapsilosis* не выявлено. Кроме того, среди *C. parapsilosis* вообще не выявлено резистентных штаммов к анидулафунгину и микафунгину, тогда как среди *C. albicans* регистрировались штаммы, резистентные к анидулафунгину, и значительная доля штаммов, резистентных к микафунгину.

Таким образом, наиболее активным *in vitro* АФП в отношении *C. albicans* оказался анидулафунгин, а для *C. parapsilosis* – анидулафунгин и

Таблица 4/Table 4

**Резистентность/чувствительность *C. albicans* и *C. parapsilosis* к противогрибковым препаратам при кандидемии (EUCAST, V. 10, 2020)**

**Resistance/ susceptibility of *C. albicans* and *C. parapsilosis* to antifungals in candidemia (EUCAST, V. 10, 2020)**

Антифунгальный препарат/ Antifungal drug	<i>C. albicans</i> 17 штаммов/17 strains			<i>C. parapsilosis</i> 50 штаммов/50 strains		
	Кол-во чувствительных штаммов/ Number of susceptible strains	Кол-во штаммов с чувствительностью при увеличенной экспозиции/ Number of strains with susceptibility at increased exposure	Кол-во устойчивых штаммов/ Number of resistant strains	Кол-во чувствительных штаммов/ Number of susceptible strains	Кол-во штаммов с чувствительностью при увеличенной экспозиции/ Number of strains with susceptibility at increased exposure	Кол-во устойчивых штаммов/ Number of resistant strains
Флуконазол/ Fluconazole	9/52,9 %	4/23,5 %	4/23,5 %	18/36,0 %	4/8,0 %	28/56,0 %
Вориконазол/ Voriconazole	12/70,6 %	2/11,8 %	3/17,6 %	35/70,0 %	3/6,0 %	12/24,0 %
Позаконазол / Posaconazole	12/70,6 %	0	5/29,4 %	35/70,0 %	0	15/30,0 %
Анидулафунгин/ Anidulafungin	15/88,2 %	0	2/11,8 %	50/100 %	0	0
Микафунгин/ Micafungin	10/58,8 %	0	7/41,2 %	50/100 %	0	0

Таблица 5/Table 5

**Гены *ERG11* и *FKS1*, выявленные в штаммах *Candida spp.*, выделенных из крови онкологических больных  
*ERG11* and *FKS1* genes detected in of *Candida spp.* strains isolated from blood of cancer patients**

<i>Candida spp.</i>	Всего штаммов/ Total strains	Количество генов/Number of genes	
		<i>ERG11</i>	<i>FKS1</i>
<i>C. albicans</i>	11	6	0
<i>C. parapsilosis</i>	46	0	12
<i>C. glabrata</i>	3	0	1
<i>C. krusei</i>	3	0	0
<i>C. tropicalis</i>	2	0	1
<i>C. lusitaniae</i>	2	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	2	0	0
<i>C. utilis</i>	1	0	0
ИТОГО/TOTAL	70	6	14

Таблица 6/Table 6

**Гены факторов патогенности, выявленные в штаммах *Candida spp.*, выделенных из крови онкологических больных**

**Pathogenicity factor genes detected in *Candida spp.* strains, isolated from the blood of cancer patients**

<i>Candida spp.</i>	Всего штаммов/ Total strains	Гены факторов патогенности/Pathogenicity factor genes						Гемолиз*
		<i>ALS1</i>	<i>HWP1</i>	<i>SAP9</i>	<i>SAP4</i>	<i>PLB1</i>	<i>LIP1</i>	
<i>C. albicans</i>	14	3	3	0	2	1	1	4
<i>C. parapsilosis</i>	43	11	12	0	0	0	0	25
<i>C. glabrata</i>	3	0	0	0	0	0	0	2
<i>C. krusei</i>	2	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	2	0	0	0	0	0	0	2
<i>C. lusitaniae</i>	3	0	0	0	0	0	0	3
<i>C. guilliermondii</i>	2	0	0	0	0	0	0	2
<i>C. utilis</i>	1	1	0	0	0	0	0	0
Итого/Total	70	15	15	0	2	1	1	38

Примечание: \* – фенотипический тест.

Note: \* – phenotypic test.

микафунгин. Следует заметить, что вориконазол, несмотря на длительное применение в клинике, более чем в 70 % случаев активен *in vitro* против обоих наиболее распространенных видов *Candida*, которые составили 81,7 % (67/82) всех гемокультур при кандидемии. Уровень резистентности к позаконазолу сходен с профилем резистентности к вориконазолу.

В ходе нашей работы протестированы штаммы *Candida spp.* с целью определения генов, ответственных за резистентность к противогрибковым препаратам, методом ПЦР (табл. 5). В результате исследуемые гены выявлены у 20 из 70 (28,6 %) штаммов *Candida spp.* Ген *ERG11*, который отвечает за резистентность к триазолам, детектирован только у штаммов *C. albicans* (8,6 %), причем внутри этого вида только 54,5 % изолятов несли ген *ERG11*. Из 11 штаммов *C. albicans* у двух была зарегистрирована резистентность ко всем трем препаратам этого класса, и только у одного из них выявлен ген *ERG11*, у двух штаммов, несущих ген *ERG11*, была установлена чувствительность к флуконазолу при увеличенной экспозиции противогрибкового препарата, и у 4 штаммов – чувствительность ко всем трем триазолам при стандартном режиме дозирования.

В нашем исследовании ни у одного штамма *C. albicans* не выявлено гена *FKSI*, ответственного за резистентность к эхинокандинам. Ген *FKSI* определен у 14 штаммов (20,0 %): штаммы *C. parapsilosis* составили 85,7 %, штаммы *C. tropicalis* и *C. glabrata* – по 7,1 % каждый вид. Из всех изолятов, несущих ген *FKSI*, только 1 штамм (*C. glabrata*) был *in vitro* резистентен к анидулафунгину и микафунгину, остальные 13 изолятов расценены как чувствительные к эхинокандинам.

Как следует из данных табл. 6, гены факторов патогенности определены у 78,6 % штаммов *C. albicans* и у 79,1 % изолятов *C. parapsilosis*. Более половины всех изолятов (54,3 %) обладали гемолитическими свойствами, в т. ч. 28,6 % – *C. albicans* и 58,2 % – *C. parapsilosis* ( $p < 0,05$ ). У штаммов *C. albicans* наблюдалась более широкая линейка генов факторов патогенности по сравнению с *C. parapsilosis*, у которых выявлены только *ALSI*, *HWP1* и гемолиз. В целом, из 70 изолятов *Candida spp.* только у 15 (21,4 %) не выявлены те гены факторов патогенности, поиск которых мы осуществляли. *C. krusei* – это единственный вид, у которого не было зарегистрировано ни одного из исследуемых факторов патогенности. Штаммы *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* и *C. guilliermondii* обладали гемолитическими свойствами, и иных факторов патогенности у них обнаружено не было. У редкого вида *C. utilis*, помимо гемолиза, выявлен ген *ALSI*, который индуцируется во время процесса филаментации и опосредует адгезию клеток *Candida spp.* к клеткам и тканям хозяина.

## Обсуждение

Нередко терапия при подозрении на ИГИ назначается эмпирически, и в такой ситуации крайне важно опираться на данные мониторинга таксономической структуры основных возбудителей и их резистентности к АФП в конкретном стационаре. При кандидемии резистентность ведущих возбудителей к системным АФП у онкологических больных нашей клиники регистрируется в основном к триазолам. Эхинокандины *in vitro* сохраняют высокую активность, причем в отношении *C. albicans* наиболее эффективен анидулафунгин, а для *C. parapsilosis* – анидулафунгин и микафунгин. Оценка полученных значений МИК с использованием критериев CLSI существенно отличается (за исключением флуконазола) от результатов при применении критериев EUCAST: в первом случае резистентность к АФП в несколько раз ниже, чем во втором.

По данным литературных источников, приобретенная (адаптивная) резистентность к эхинокандинам в основном наблюдается среди *Candida albicans* и *Candida glabrata* и связана с мутациями *FKS*-гена. Хотя устойчивость к эхинокандинам представляет собой возрастающую проблему, на самом деле имеется немного эпидемиологических данных о степени приобретенной резистентности, подтвержденной молекулярно-генетическими методами, и о тенденциях в течение многих лет в отношении потребления эхинокандинов. А. Kritikos et al. [29] представили результаты 10-летнего общенационального исследования изолятов *C. albicans* и *C. glabrata* из крови в Швейцарии. Анализ данных показал, что резистентность к эхинокандинам оставалась на низком уровне, несмотря на значительное увеличение применения эхинокандинов, и была в основном связана с индивидуальным воздействием в течение длительного периода времени. Наше исследование также подтверждает выводы зарубежных исследователей о невысокой степени приобретенной резистентности, связанной с молекулярно-генетическими изменениями штаммов, но анализ наших данных показал, что *FKSI*-ген, ответственный за резистентность к эхинокандинам, в 85,7 % случаев выявлен у штаммов *C. parapsilosis*, составляющих основную долю возбудителей при кандидемии. Ген *ERG11*, который отвечает за резистентность к триазолам, несли только штаммы *Candida albicans* (8,6 %), причем внутри этого вида только 54,5 % таких изолятов. Механизмы развития резистентности к триазолам различны, и один из основных – это изменение мишени клеточной мембраны гриба (стерол-14- $\alpha$ -деметилаза). Мутации в гене *ERG11*, который кодирует мишень, приводят к снижению силы воздействия азолов [14, 30].

В нашем исследовании среди штаммов, несущих гены резистентности, были изоляты, *in vitro* чувствительные к АФП. Такие изоляты могут со-



держат «слабые мутации», при этом не все генетические варианты связаны с устойчивостью к АФП [14, 31]. Резистентность к азолам может быть вызвана не только геном *ERG11*, но и другими аллелями этого гена. Кроме того, вероятно, в нашей клинике резистентность к АФП связана и с другими механизмами, например, с активным выведением (эффлюкс) противогрибкового препарата из внутриклеточного пространства клеток кандид или мутацией белков пориновых каналов, или с иными механизмами [32]. Кроме того, у всех штаммов, кроме *C. krusei*, детектированы факторы патогенности.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alves J., Palma P., Azevedo D., Rello J. Candidemia in the patient with malignancy. *Hosp Pract* (1995). 2018; 46(5): 246–52. doi: 10.1080/21548331.2018.1508290.
2. McCarthy M.W., Walsh T.J. Candidemia in the cancer patient: diagnosis, treatment, and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018; 16(11): 849–54. doi: 10.1080/14787210.2018.1536546.
3. Colombo A.L., Agnelli C., Kontoyannis D.P. Knowledge gaps in candidaemia/invasive candidiasis in haematological cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(3): 543–6. doi: 10.1093/jac/dkaa446.
4. Togano T., Suzuki Y., Nakamura F., Tse W., Kume H. Epidemiology of visceral mycoses in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome: Analyzing the national autopsy database in Japan. *Med Mycol*. 2021; 59(1): 50–7. doi: 10.1093/mmy/myaa029.
5. Kotey F., Dayie N., Tetteh-Uarcoo P.B., Donkor E.S. Candida Bloodstream Infections: Changes in Epidemiology and Increase in Drug Resistance. *Infect Dis (Auckl)*. 2021; 14: 1–5. doi: 10.1177/11786337211026927.
6. Risum M., Astvad K., Johansen H.K., Schonheyder H.C., Rosenvinge F., Knudsen J.D., Hare R.K., Datscu R., Røder B.L., Antsupova V.S., Kristensen L., Gertsen J.B., Møller J.K., Dzajic E., Søndergaard T.S., Arendrup M.C. Update 2016–2018 of the Nationwide Danish Fungaemia Surveillance Study: Epidemiologic Changes in a 15-Year Perspective. *J Fungi (Basel)*. 2021; 7(6): 491. doi: 10.3390/jof7060491.
7. Schroeder M., Weber T., Denker T., Winterland S., Wichmann D., Rohde H., Ozga A.K., Fischer M., Kluge S. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1): 142. doi: 10.1186/s13613-020-00755-8.
8. Prasad R., Nair R., Banerjee A. Emerging Mechanisms of Drug Resistance in *Candida albicans*. *Prog Mol Subcell Biol*. 2019; 58: 135–53. doi: 10.1007/978-3-030-13035-0\_6.
9. Xu Y., Chen L., Li C. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to fluconazole and detection of *Candida albicans* ERG11 mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(4): 798–804. doi: 10.1093/jac/dkn015.
10. Chowdhary A., Prakash A., Sharma C., Kordalewska M., Kumar A., Sarma S., Tarai B., Singh A., Upadhyaya G., Upadhyay S., Yadav P., Singh P.K., Khillan V., Sachdeva N., Perlin D.S., Meis J.F. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(4): 891–9. doi: 10.1093/jac/dkx480.
11. Pais P., Galocha M., Teixeira M.C. Genome-Wide Response to Drugs and Stress in the Pathogenic Yeast *Candida glabrata*. *Prog Mol Subcell Biol*. 2019; 58: 155–93. doi: 10.1007/978-3-030-13035-0\_7.
12. Davari A., Haghani L., Hassanmoghadam F., Nabili M., Shokohi T., Hedayati M.T., Shabanzadeh S., Moazeni M. Echinocandin resistance in *Candida parapsilosis sensu stricto*: Role of alterations in CHS3, FKS1 and Rho gene expression. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 685–8. doi: 10.1016/j.jgar.2020.06.025.
13. Беженар М.Б., Плахова К.И. Механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida* при рецидивирующем течении урогенитального кандидоза. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020; 38(1): 15–23. [Bezhenar M.B., Plakhova K.I. Antifungal drug resistance *Candida* spp. mechanisms in recurrent genital candidiasis. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2020; 38(1): 15–23. (in Russian)]. doi: 10.17116/molgen20203801115.
14. Пчелин И.М., Рябинин И.А., Сташук А.А., Выборнова И.В., Чилина Г.А., Добродеева В.С., Насырова П.Ф., Шагдильева Е.В., Васильева Н.В., Тараскина А.Е. Генетический полиморфизм ERG11 клинических изолятов *Candida albicans*: теоретические и практические аспекты.

## Заключение

Молекулярно-генетические методы выявления штаммов *Candida spp.*, несущих гены резистентности к антифунгальным лекарственным средствам, детекция факторов патогенности – это перспективные направления для поиска биомаркеров, облегчающих сложную задачу трактовки результатов микробиологического исследования по оценке способности штаммов *Candida spp.* к развитию ИГИ.

Проблемы медицинской микологии. 2020; 22(3): 36–42. [Pchelina I.M., Ryabinin I.A., Stashuk A.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., Dobrodeeva V.S., Nasyrova R.F., Shagdileeva E.V., Vasilyeva N.V., Taraskina A.E. ERG11 genetic polymorphism in clinical isolates of *Candida albicans*: theoretical and practical aspects. *Problems of Medical Mycology*. 2020; 22(3): 36–42. (in Russian)]. doi: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42.

15. Thomaz D.Y., Melhem M.S.C., de Almeida Júnior J.N., Benard G., Del Negro G.M.B. Lack of efficacy of echinocandins against high metabolic activity biofilms of *Candida parapsilosis* clinical isolates. *Braz J Microbiol*. 2020; 51(3): 1129–33. doi: 10.1007/s42770-019-00219-7.
16. Kumari A., Tripathi A.H., Gautam P., Gahtori R., Pande A., Singh Y., Madan T., Upadhyay S.K. Adhesins in the virulence of opportunistic fungal pathogens of human. *Mycology*. 2021; 12(4): 296–324. doi: 10.1080/21501203.2021.1934176.
17. Rosiana S., Zhang L., Kim G.H., Revtovich A.V., Uthayakumar D., Sukumaran A., Geddes-McAlister J., Kirienko N.V., Shapiro R.S. Comprehensive genetic analysis of adhesin proteins and their role in virulence of *Candida albicans*. *Genetics*. 2021; 217(2). doi: 10.1093/genetics/iyab003.
18. Singh D.K., Németh T., Papp A., Tóth R., Lukács S., Heidingsfeld O., Dostal J., Vágvolgyi C., Bajtaj Z., Józsi M., Gácsi A. Functional Characterization of Secreted Aspartyl Proteases in *Candida parapsilosis*. *mSphere*. 2019; 4(4). doi: 10.1128/mSphere.00484-19.
19. Rasheed M., Battu A., Kaur R. Aspartyl proteases in *Candida glabrata* are required for suppression of the host innate immune response. *J Biol Chem*. 2018; 293(17): 6410–33. doi: 10.1074/jbc.M117.813741.
20. Frias-De-León M.G., Hernández-Castro R., Conde-Cuevas E., García-Coronel I.H., Vázquez-Aceituno V.A., Soriano-Ursúa M.A., Farfán-García E.D., Ocharán-Hernández E., Rodríguez-Cerdeira C., Arenas R., Robledo-Cayetano M., Ramírez-Lozada T., Meza-Meneses P., Pinto-Almazán R., Martínez-Herrera E. *Candida glabrata* Antifungal Resistance and Virulence Factors, a Perfect Pathogenic Combination. *Pharmaceutics*. 2021; 13(10): 1529. doi: 10.3390/pharmaceutics13101529.
21. Мальчикова А.О., Клясова Г.А. Продукция биопленок среди возбудителей инвазивного кандидоза у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови и у больных без опухолевых заболеваний системы крови. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(3): 281–90. [Malchikova A.O., Klyasova G.A. Biofilm production among *Candida* spp. causing invasive candidiasis in patients with hematological malignancies and without hematological malignancies. *Hematology and Transfusiology*. 2020; 65(3): 281–90. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-281-290.
22. Bentz M.L., Sexton D.J., Welsh R.M., Litvintseva A.P. Phenotypic switching in newly emerged multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *Med Mycol*. 2018. doi: 10.1093/mmy/myy100.
23. de Jong A.W., Hagen F. Attack, Defend and Persist: How the Fungal Pathogen *Candida auris* was Able to Emerge Globally in Healthcare Environments. *Mycopathologia*. 2019; 184(3): 353–65. doi: 10.1007/s11046-019-00351-w.
24. Xu Y., Chen L., Li C. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to fluconazole and detection of *Candida albicans* ERG11 mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(4): 798–804. doi: 10.1093/jac/dkn015.
25. Kordalewska M., Lee A., Park S., Berrio I., Chowdhary A., Zhao Y., Perlin D.S. Understanding Echinocandin Resistance in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(6). doi: 10.1128/AAC.00238-18.
26. Shrief R., Sayed Zaki M.E., El-Sehsah E.M., Ghaleb S., Mofreh M. Study of Antifungal Susceptibility, Virulence Genes and Biofilm Formation in *Candida albicans*. *Open Microbiol J*. 2019; 13(1): 241–8. doi: 10.2174/1874285801913010241.
27. Stiehr F., Felk A., Gácsi A., Kretschmar M., Mähns B., Neuber K., Hube B., Schäfer W. Expression analysis of the *Candida albicans* lipase gene

family during experimental infections and in patient samples. *FEMS Yeast Res.* 2004; 4(4–5): 401–8. doi: 10.1016/S1567-1356(03)00205-8.

28. *Kadry A.A., El-Ganiny A.M., El-Baz A.M.* Relationship between Sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Afr Health Sci.* 2018; 18(4): 1166–74. doi: 10.4314/ahs.v18i4.37.

29. *Kritikos A., Neofytos D., Khanna N., Schreiber P.W., Boggian K., Bille J., Schrenzel J., Mühlethaler K., Zbinden R., Bruderer T., Goldenberger D., Pfyffer G., Conen A., Van Delden C., Zimmerli S., Sanglard D., Bachmann D., Marchetti O., Lamoth F.* Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Accuracy of Sensititre YeastOne echinocandins epidemiological cut-off values for identification of FKS mutant *Candida albicans* and *Candida glabrata*: a ten year national survey of the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(11). doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.012.

30. *Sheng C., Zhang W.* New lead structures in antifungal drug discovery. *Curr Med Chem.* 2011; 18(5): 733–66. doi: 10.2174/092986711794480113.

31. *Arendrup M.C., Friberg N., Mares M., Kahlmeter G., Meletiadis J., Guinea J.* Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(11): 1464–72. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.007.

32. *Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C.* Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(6): 312. doi: 10.3390/antibiotics9060312.

Поступила/Received 26.01.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 02.06.2022

Принята к публикации/Accepted 13.06.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Багирова Наталия Сергеевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 3189-8188. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. Author ID (Scopus): 6603332319. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

**Горемыкина Евгения Андреевна**, магистрант, ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт» (г. Пушкино, Россия); стажер-исследователь лаборатории антимикробных препаратов, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (г. Серпухов, п. Оболенск, Россия). SPIN-код: 3467-0375. ORCID: 0000-0002-2374-3646.

**Слуккин Павел Владимирович**, научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (г. Серпухов, п. Оболенск, Россия). SPIN-код: 8271-7799. Researcher ID (WOS): AAI-5985-2020. Author ID (Scopus): 57200329884. ORCID: 0000-0002-4976-0145.

**Хохлова Ольга Евгеньевна**, доктор биологических наук, профессор, факультет биологической безопасности, ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт» (г. Пушкино, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (г. Серпухов, п. Оболенск, Россия). SPIN-код: 5730-6812. Researcher ID (WOS): J-3119-2017. Author ID (Scopus): 54986821300. ORCID: 0000-0002-2829-5117.

**Фурсова Надежда Константиновна**, кандидат биологических наук, доцент, факультет биологической безопасности, ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт» (г. Пушкино, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (г. Серпухов, п. Оболенск, Россия). SPIN-код: 9115-5689. Researcher ID (WOS): K-1133-2017. Author ID (Scopus): 6602108685. ORCID: 0000-0001-6053-2621.

**Петухова Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (Scopus): 6701329760. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

**Григорьевская Злата Валерьевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Багирова Наталия Сергеевна**: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и статистическая обработка результатов, написание текста рукописи.

**Горемыкина Евгения Андреевна**: микробиологические и молекулярно-генетические исследования.

**Слуккин Павел Владимирович**: микробиологические и молекулярно-генетические исследования, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Хохлова Ольга Евгеньевна**: планирование экспериментов, анализ результатов, обзор публикаций по теме статьи.

**Фурсова Надежда Константиновна**: планирование экспериментов, анализ результатов, редактирование.

**Петухова Ирина Николаевна**: обзор публикаций по теме статьи, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Григорьевская Злата Валерьевна**: ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках НИР по теме АААА-А20-120031090079-6. Исследование выполнено в рамках Отраслевой программы Роспотребнадзора.

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**ABOUT THE AUTHORS**

**Nataliya S. Bagirova**, MD, DSc, Leading Researcher of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. Author ID (Scopus): 6603332319. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

**Evgenia A. Goremykina**, graduate student, Pushchino State Institute of Natural Sciences (Pushchino, Russia); Research Trainee, Antimicrobials Lab., State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Obolensk, Serpukhov, Russia). ORCID: 0000-0002-2374-3646.

**Pavel V. Slukin**, Researcher, Antimicrobials Lab., State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Obolensk, Serpukhov, Russia). Researcher ID (WOS): AAI-5985-2020. Author ID (Scopus): 57200329884. ORCID: 0000-0002-4976-0145.

**Olga E. Khokhlova**, DSc, Professor, Pushchino State Institute of Natural Sciences (Pushchino, Russia); Leading Researcher, Antimicrobials Lab., State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Obolensk, Serpukhov, Russia). Researcher ID (WOS): J-3119-2017. Author ID (Scopus): 54986821300. ORCID: 0000-0002-2829-5117.

**Nadezhda K. Fursova**, PhD, Associate Professor, Pushchino State Institute of Natural Sciences (Pushchino, Russia); Leading Researcher, Antimicrobials Lab., State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Obolensk, Serpukhov, Russia). Researcher ID (WOS): K-1133-2017. Author ID (Scopus): 6602108685. ORCID: 0000-0001-6053-2621.

**Irina N. Petukhova**, MD, DSc, Leading Researcher of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

**Zlata V. Grigorievskaya**, MD, DSc, Head of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

**AUTHOR CONTRIBUTION**

**Nataliya S. Bagirova**: study conception and design, data collection and interpretation, statistical data analysis, writing of the text of the manuscript.

**Evgenia A. Goremykina**: microbiological and molecular genetic studies.

**Pavel V. Slukin**: microbiological and molecular genetic studies, statistical data processing, review of publications on the topic of the article, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content.

**Olga E. Khokhlova**: planning of experiments, analysis of results, review of publications on the topic of the article.

**Nadezhda K. Fursova**: planning of experiments, analysis of results, editing of the manuscript.

**Irina N. Petukhova**: review of publications on the topic of the article, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content

**Zlata V. Grigorievskaya**: responsibility for the integrity of all parts of the article, editing, approval of the final version of the article for publication.

**Funding**

*The study was done with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the research work on the topic AAAA-A20-120031090079-6. The study was carried out as part of the Industry Program of Rospotrebnadzor.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*