

Оригинальное исследование

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-326>

Взаимосвязь чувствительности *Candida albicans* к антимикотическим препаратам с архитектурой их сообщества в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов

Несвижский Ю.В.^{1,2✉}, Воропаев А.Д.¹, Афанасьев С.С.², Волчкова Е.В.¹, Афанасьев М.С.¹, Воропаева Е.А.², Сулейманова М.Э.³, Буданова Е.В.¹, Урбан Ю.Н.²

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Кандидозная инфекция сохраняет свою актуальность в связи с широким распространением резистентных к антимикотическим препаратам штаммов грибов рода *Candida*, особенно среди иммунокомпрометированных лиц. Ранее было обнаружено, что сообщество грибов *Candida* spp. в биотопе ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов отличается определённой архитектурой: они могут присутствовать в данном биотопе в виде монокультуры или ассоциации коизолятов. Предположили, что архитектура сообщества кандидид может влиять на их устойчивость к антимикотическим препаратам.

Цель работы — сравнительное исследование взаимосвязи архитектуры сообщества *C. albicans* в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов с орофарингеальным кандидозом и их чувствительности к антимикотическим препаратам.

Материалы и методы. Проведено микробиологическое исследование 52 изолятов грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*) из ротоглотки 31 ВИЧ-инфицированного пациента (возраст 20–69 лет, практически равное гендерное распределение) с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза. В форме монокультур были выделены 18 изолятов, а также 34 коизолята, которые образовали 16 гомогенных ассоциаций, включающих штаммы только одного вида, и 18 — гетерогенных, состоящих из грибов различных видов.

Результаты. Установили, что *C. albicans*, формирующие гетерогенные ассоциации, заметно выделялись по чувствительности к антимикотическим препаратам, в частности, низкой чувствительностью к имидазолам. Штаммы, компоненты гомогенных ассоциаций практически не отличались от монокультурных. Общие свойства популяции *C. non-albicans* были во многом сходны с таковыми *C. albicans*, но она характеризовалась более низкой гетерогенностью по чувствительности к антимикотическим препаратам.

Заключение. Архитектура сообщества грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза, влияет на их чувствительность к антимикотическим препаратам. При подборе эффективной антимикотической терапии для таких пациентов необходимо учитывать структуру сообщества *Candida* spp. в ротоглотке.

Ключевые слова: *Candida*, архитектура микробного сообщества, резистентность к антимикотическим препаратам, ВИЧ-инфекция

Этическое утверждение. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике при Южно-Уральском государственном медицинском университете (протокол № 4 от 25.04.2014). У всех пациентов, включённых в исследование, было получено добровольное информированное согласие на использование данных лабораторных анализов в научных целях.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Несвижский Ю.В., Воропаев А.Д., Афанасьев С.С., Волчкова Е.В., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А., Сулейманова М.Э., Буданова Е.В., Урбан Ю.Н. Взаимосвязь чувствительности *Candida albicans* к антимикотическим препаратам с архитектурой их сообщества в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(1): 26–33.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-326>

The association between *Candida albicans* sensitivity to antimycotic drugs and the architecture of their microbial community in the oropharynx of HIV infected patients

Yuri V. Nesvizhsky^{1,2✉}, Alexander D. Voropaev¹, Stanislav S. Afanasiev²,
Elena V. Volchkova¹, Maxim S. Afanasiev¹, Elena A. Voropaeva²,
Mariam E. Suleymanova³, Elena V. Budanova¹, Yulia N. Urban²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. *Candida* infection remains relevant due to the wide spread of antimycotic-resistant strains of *Candida* spp. *Candida* microbial community in the biotope of the oropharynx of HIV infected patients is characterized by a certain architecture: they can be present in this biotope in the form of a monoculture or as association of co-isolates. It has been suggested that the architecture of the *Candida* microbial community may influence their resistance to antimycotic drugs.

Purpose — a comparative study of the association between the architecture of the *C. albicans* microbial community in the oropharynx of HIV infected patients with oropharyngeal candidiasis and their sensitivity to antimycotic drugs.

Materials and methods. A microbiological study of 52 isolates of *Candida* fungi (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. krusei*) from the oropharynx of 31 HIV infected patients with clinical manifestations of oropharyngeal candidiasis aged 20 to 69 years with almost equal gender distribution was carried out. In the form of monocultures, 18 isolates were isolated, while 34 were identified as co-isolates, which formed 16 homogeneous communities that included strains of the same species, and 18 heterogeneous ones that consisted of fungi of various species.

Results. It was found that heterogeneous communities of *C. albicans* were markedly distinguished by sensitivity to antimycotic drugs, in particular, by low sensitivity to imidazoles. Homogeneous communities practically did not differ from monocultural ones. The general properties of the *C. non-albicans* population were largely similar to those of *C. albicans*, but were characterized by lower heterogeneity in response to antimycotic drugs.

Conclusion. The architecture of the community of *C. albicans* isolated from the oropharynx of HIV infected patients with clinical manifestations of oropharyngeal candidiasis affects their sensitivity to antimycotic drugs. When selecting effective antimycotic therapy for such patients, it is necessary to take into account the structure of the *Candida* spp. community in the oropharynx.

Keywords: *Candida*, microbial community architecture, antimycotic drug resistance, HIV infection

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 4, April 25, 2014).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Nesvizhsky Yu.V., Voropaev A.D., Afanasiev S.S., Volchkova E.V., Afanasiev M.S., Voropaeva E.A., Suleymanova M.E., Budanova E.V., Urban Y.N. The association between *Candida albicans* sensitivity to antimycotic drugs and the architecture of their microbial community in the oropharynx of HIV infected patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2023;100(1): 26–33. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-326>

Введение

Кандидоз — распространённое патологическое состояние, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Несмотря на достижения современной медицины, проблемы, связанные с этой инфекцией, сохраняют свою актуальность [1]. Чаще всего кандидозы выступают как проявление дисбиозов различной этиологии [2, 3]. Однако в настоящее время наибольшее беспокойство представляет кандидозное

осложнение основного заболевания, особенно среди иммунокомпрометированных лиц, число которых неуклонно растёт [4–11]. Этиологический фактор кандидоза — прокариотический условно-патогенный микроорганизм рода *Candida*, представленный почти 200 видами. Среди них наиболее распространённым в популяции людей является *C. albicans* [12].

Достаточно часто *Candida* spp. высеваются от пациентов в виде монокультуры одного вида, одна-

ко при ряде состояний было отмечено параллельное присутствие в биотопе нескольких видов или штаммов данных грибов [6, 8, 13, 14]. В ходе целенаправленного микробиологического исследования слизистых ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими признаками орофарингеального кандидоза мы подтвердили данный факт [15]. Вместе с тем было обнаружено, что сообщество грибов *Candida* spp. в биотопе ротоглотки отличается упорядоченностью структуры, т.е. определённая архитектура: они могут присутствовать в данном биотопе в виде монокультуры или ассоциации коизолятов. Последние могут быть не только гетерогенными, состоящими из грибов различных видов, но и гомогенными, включающими различные штаммы одного вида.

В недавних научных публикациях делается особый акцент на структуру микробных сообществ внутренних биотопов тела человека, архитектура которых связана с патогенезом патологических процессов [16, 17]. Учитывая неуклонно расширяющееся распространение резистентности к антимикотическим препаратам среди грибов рода *Candida* [18–24], мы предположили, что устойчивость кандид к этим лекарственным средствам может быть ассоциирована с архитектурой их сообщества.

Цель работы — сравнительное исследование взаимосвязи архитектуры сообщества *C. albicans* и их чувствительности к антимикотическим препаратам в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза.

Материалы и методы

Проведено микробиологическое исследование грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки 31 ВИЧ-инфицированного пациента (51,6% — мужчины, 48,4% — женщины) в возрасте 20–69 лет с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице № 2 г. Москвы.

ВИЧ-инфекция у всех пациентов была диагностирована на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждена обнаружением специфических антител/антигенов методом иммуноферментного анализа и лизатного иммуноблоттинга к белкам вируса иммунодефицита человека («Profiblot 48 TECAN», «АвтоБлот 3000») в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции по В.И. Покровскому (2001) в модификации 2006 г.¹ У всех обследованных лиц было получено добровольное информированное согласие на использование данных лабораторных анализов в научных целях. Протокол исследования одобрен

Комитетом по этике при ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 25.04.2014).

Выделение и идентификацию изолятов *Candida* spp. по морфологическим, тинкториальным, биохимическим и молекулярно-генетическим свойствам осуществляли в соответствии с общепринятыми методами микробиологической диагностики. Ферментативную активность оценивали с помощью коммерческих тест-систем («Remel», «Erba Lachema»). Генетические маркеры изолятов определяли в мультиплексной ПЦР с видоспецифическими праймерами («АмплиСенс®»). ПЦР проводили согласно методическим рекомендациям ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора². Для выделения ДНК использовали наборы реагентов, рекомендованные ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстракцию ДНК из каждого клинического образца проводили в присутствии внутреннего контрольного образца (ВКО-FL). Амплификацию с флюоресцентной детекцией проводили в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов «ПЦР-комплект» вариант FRT-100 F. Выделенные чистые культуры *Candida* spp. хранили на скошенном агаре Сабуро в пробирках при 4–6°C.

Всего было получено 52 изолята грибов рода *Candida*, в том числе *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* (табл. 1). В форме монокультур было выделено 18 изолятов, а также 34 коизолота, которые образовали 16 гомогенных ассоциаций, включающих штаммы только одного вида, и 18 — гетерогенных, состоящих из грибов различных видов. Для удобства анализа *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* были объединены в группу *C. non-albicans*.

Чувствительность выделенных изолятов грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам определяли стандартным диско-диффузионным методом. Использовали бумажные диски («Oxoid») диаметром 6 мм, пропитанные антимикотическими препаратами, и плотную питательную среду Мюллера–Хинтона, содержащую 2% глюкозы и 0,5 мг/мл красителя метиленового синего. В качестве инокулюма использовали суточные культуры исследуемых *Candida* spp. в концентрации 0,5 ЕД по McFarland. Посевы инкубировали при 35°C 18–24 ч. Измеряли диаметр зоны задержки роста и оценивали культуры как чувствительные/резистентные к препаратам имидазолового (клотримазол, кетоконазол), триазолового (итраконазол, флуконазол) и полиенового (нистатин, амфотерицин В) рядов.

¹ Приказ Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 № 166 «Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции».

² Методические рекомендации «Исследование клинического материала на наличие ДНК возбудителей ИППП и других инфекций органов репродукции методом ПЦР с гибридно-флуоресцентной детекцией». URL: <https://www.amplisens.ru/upload/iblock/db2/MR%20IPPP-FL.pdf>

Таблица 1. Характеристика изолятов грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов

Table 1. Characteristics of isolates of *Candida* spp. isolated from the oropharynx of HIV-infected patients

Виды грибов Fungi species	Всего Total	Монокультуры Monocultures		Ассоциации Communities					
				всего total		гомогенные homogeneous		гетерогенные heterogeneous	
		абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
<i>C. albicans</i>	30	8	26,7	22	73,3	16	53,3	6	20,0
<i>C. non-albicans</i>	22	10	45,5	12	54,5	0	0,0	12	54,5
в том числе including <i>C. glabrata</i>	11	7	63,6	4	36,4	0	0,0	4	36,4
<i>C. tropicalis</i>	6	3	50,0	3	50,0	0	0,0	3	50,0
<i>C. krusei</i>	5	0	0,0	5	100,0	0	0,0	5	100,0
Итого Total	52	18	34,6	34	65,4	16	30,8	18	34,6

Результаты исследования подвергали стандартной статистической обработке с помощью программы «Statistica v. 6.0» («StatSoft»). Для сравнительного анализа применяли непараметрические методы Манна–Уитни и χ^2 . Критерием статистической достоверности различия получаемых данных считали общепринятую в биологии и медицине величину ошибки $p < 0,05$ [25].

Результаты

Среди изолятов *C. albicans*, выделенных в форме монокультуры, резистентность к триазолам экспрессировалась в 3,02 раза чаще ($p < 0,01$), чем к полиенам, и в 2,21 раза чаще ($p < 0,05$), чем к имидазолам (табл. 2). При этом имидазолы и полиены отличались по этой характеристике в 1,36 раза ($p > 0,05$). Монокультурные изоляты *C. albicans* были чувствительны к обоим полиеновым препаратам и клотримазолу (87,5–100,0%) и относительно устойчивы к триазолам, особенно к флуконазолу (25,0%).

Изоляты *C. albicans*, выделенные в форме гомогенных ассоциаций, чаще всего были чувствительны к препаратам полиенового ряда и реже — к триазолам, особенно флуконазолу. При этом чувствительность к полиенам в данной группе микробов встречалась в 1,45 раза чаще ($p < 0,05$), чем к имидазолам, а к триазолам — в 2,89 раза ($p < 0,001$). Количество штаммов, чувствительных к действию имидазолов, двукратно превосходило число чувствительных к триазолам ($p < 0,05$). Изоляты *C. albicans* этой формы микробного сообщества значимо не отличались по чувствительности к отдельным представителям тестируемых фармакологических групп.

В группе *C. albicans*, выделенных в форме гетерогенных ассоциаций, отмечалась низкая экспрессия чувствительности к препаратам азолового ряда. Частота обнаружения штаммов, чувствительных к триазолам, была ниже, чем к полиенам, в 3,99 раза ($p < 0,05$), а к имидазолам — в 2,67 раза

($p < 0,05$). При этом имидазолы и триазолы практически не различались по эффективности.

Сравнительный анализ показал, что изоляты *C. albicans*, выделенные в форме гомогенных ассоциаций, не отличались от монокультурных по распространению чувствительности как к отдельным антимикотическим препаратам, так и к фармацевтическим группам. *C. albicans*, представители гетерогенных ассоциаций, отличались от монокультурных изолятов и компонентов гомогенных ассоциаций резким снижением чувствительности к имидазолам в целом (в 2,75 и 2,50 раза соответственно; $p < 0,05$), и в частности к клотримазолу (в 5,24 и 3,74 раза соответственно; $p < 0,05$).

Монокультурные штаммы *C. non-albicans* были высокочувствительны к полиенам, и в первую очередь к нистатину, а резистентны — к обоим триазоловым препаратам. Группа *C. non-albicans*, выделенная в форме гетерогенных ассоциаций, оказалась высокочувствительной к полиенам, и особенно к нистатину. Чувствительные к полиенам изоляты встречались в 1,55 раза чаще ($p > 0,05$), чем к имидазолам, и 1,70 ($p < 0,05$) — к триазолам. Эффекты имидазолов не отличались по данной характеристике от триазолов. Число изолятов, чувствительных к итраконазолу, было в 3,99 раза выше ($p < 0,05$), чем к флуконазолу.

Монокультурные штаммы *C. non-albicans* статистически значимо не отличались от компонентов гетерогенных ассоциаций по экспрессии резистентности к антимикотикам. Однако среди последних в 2,22 раза чаще встречались штаммы, чувствительные к итраконазолу, и 1,67 раза — к амфотерицину В, а также в 1,80 раза реже — чувствительные к флуконазолу (во всех случаях $p > 0,05$).

Монокультурные штаммы *C. non-albicans* в основном сохраняли тенденции, характерные для *C. albicans*. Однако штаммы *C. non-albicans* оказались в 2,19 раза реже чувствительны к амфотерицину В ($p < 0,05$). Для популяции *C. non-albicans*, компонентов гетерогенных ассоциаций, по сравнению с

Таблица 2. Доля чувствительных к антимикотическим препаратам штаммов в различных группах изолятов грибов рода *Candida*, %
Table 2. The percentage of sensitive to antimycotic drugs strains in different groups of *Candida* spp. isolates, %

Виды грибов Fungi species	Форма Form	Количество изолятов Number of isolates	Имидазолы Imidazoles			Триазолы Triazoles			Полиены Polyenes		
			клотри- мазол clotrimazole	кетоназол ketoco- nazole	сумма по 2 препаратам sum for 2 drugs	итрако- назол itraconazole	флуконазол fluconazole	сумма по 2 препаратам sum for 2 drugs	нистатин nystatin	амфоте- рицин В ampho- tericin B	сумма по 2 препаратам sum for 2 drugs
<i>C. albicans</i>	Монокультуры Monocultures	8	87,5	50,0	68,8	37,5	25,0	31,1	100,0	87,5	93,8
	Гомогенные ассоциации Homogeneous communities	16	62,5	62,5	62,5	37,5	25,0	31,3	100,0	81,3	90,6
	Гетерогенные ассоциации Heterogeneous communities	6	16,7	33,3	25,0	16,7	16,7	16,7	83,3	50,0	66,7
<i>C. non-albicans</i>	Монокультуры Monocultures	10	60,0	50,0	55,0	30,0	30,0	30,0	90,0	40,0	65,0
	Гетерогенные ассоциации Heterogeneous communities	12	50,0	41,7	45,8	66,7	16,7	41,7	75,0	66,7	70,8

C. albicans аналогичной формы персистенции, было характерно почти трёхкратное повышение экспрессии чувствительности к клотримазолу ($p < 0,05$) и четырёхкратное — к итраконазолу ($p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, в ходе исследования коллекции изолятов грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза, мы установили, что чувствительность *C. albicans* к антимикотическим препаратам зависит от архитектуры микробного сообщества. Так, среди грибов данного вида заметно выделялись компоненты гетерогенных ассоциаций. Их отличала низкая чувствительность к имидазолам, итраконазолу и амфотерицину В. В то же время в группе монокультурных изолятов доля резистентных к имидазолу штаммов была сопоставима с таковой к полиенам, а компоненты гомогенных ассоциаций практически не отличались от монокультурных.

Исследование, выполненное на группе *C. non-albicans*, взятой для сравнения, подтвердило зависимость чувствительности к антимикотическим препаратам от структуры микробного сообщества. Однако сопоставление популяций *C. albicans* и *C. non-albicans* по данной характеристике выявило их определённые различия. В частности, монокультурные изоляты *C. non-albicans* заметно чаще экспрессировали резистентность к амфотерицину В, а компоненты гетерогенных ассоциаций — чувствительность к клотримазолу и итраконазолу. Данные факты указывают на значимость архитектуры микробного сообщества грибов рода *Candida* в их межвидовой дифференциации. Между тем, общим для всех форм микробного сообщества как *C. albicans*, так и *C. non-albicans*, была высокая доля штаммов, резистентных к флуконазолу. В целом популяция *C. albicans* характеризовалась более высокой гетерогенностью в отношении чувствительности к антимикотикам, чем *C. non-albicans*. Отмеченный факт может быть следствием более высокой адаптивности вида *C. albicans* к факторам среды обитания по сравнению с последними [26].

Обнаруженные факты подтверждают отмеченную ранее значимость структуры микробных сообществ внутренних биотопов тела человека в патогенезе патологических процессов [16, 17]. Это подчёркивает важность изучения архитектуры микробных сообществ. Детальный анализ полученного материала показал, что архитектура сообщества грибов рода *Candida* — не случайное событие, а закономерность, с которой проявляются биологические свойства микроба.

Совершенно очевидно, что структура микробного сообщества может лишь частично объяснить различия микробов по чувствительности к анtimi-

котическим средствам. Вполне вероятно, что наблюдаемые эффекты могут быть напрямую связаны с характерной способностью *Candida* spp. образовывать биоплёнки [11, 13, 14]. Данный вопрос может быть решён в ходе направленных экспериментальных исследований. Кроме того, представляется целесообразным определить роль самого макроорганизма ВИЧ-инфицированных пациентов в формировании архитектуры рассматриваемого сообщества, а также вклад межмикробных взаимодействий в распространение лекарственной устойчивости среди грибов *Candida* spp.

Помимо чисто научного интереса, проведённое исследование имеет важное практическое значение, особенно для клиники ВИЧ-инфицированных пациентов, осложнённой орофарингеальным кандидозом. В частности, мы подтвердили, высокую эффективность полиенов, в том числе нистатина, в лечении кандидозной инфекции у этих больных. В то же время, по нашим данным, к флюконазолу наиболее часто наблюдалась резистентность, на что неоднократно указывалось ранее [15, 22, 24]. Кроме того, при подборе эффективной антимикотической терапии для таких пациентов необходимо учитывать структуру сообщества *Candida* spp. в ротоглотке, особенно в случае обнаружения гетерогенных ассоциаций.

Выводы

1. Архитектура сообщества грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза, влияет на их чувствительность к антимикотическим препаратам.

2. При подборе эффективной антимикотической терапии для таких пациентов необходимо учитывать структуру сообщества *Candida* spp. в ротоглотке.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Enoch D.A., Yang H., Aliyu S.H., Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1508: 17–65. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1_2
2. Шаповалова М.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. Патогенез, современные аспекты профилактики и терапии антибиотик-ассоциированной диареи. *Архивъ внутренней медицины.* 2018; 8(6): 424–9. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429>
3. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; (5): 13–50.
4. Ambe N.F., Longdoh N.A., Tebid P., Bobga T.P., Nkfusai C.N., Ngwa S.B., et al. The prevalence, risk factors and antifungal sensitivity pattern of oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Kumba District Hospital, South West Region, Cameroon. *Pan. Afr. Med. J.* 2020; 36: 23. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.23.18202>
5. Awoyeni A., Olaniran O., Odetoyin B., Hassan-Olajokun R., Olopade B., Afolayan D., et al. Isolation and evaluation of *Candida* species and their association with CD4+ T cells counts in HIV patients with diarrhoea. *Afr. Health Sci.* 2017; 17(2): 322–9. <https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.5>
6. Clark-Ordóñez I., Callejas-Negrete O.A., Aréchiga-Carvajal E.T., Mouriño-Pérez R.R. *Candida* species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV/AIDS patients in Baja California, Mexico. *Med. Mycol.* 2017; 55(3): 285–94. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw069>
7. Goulart L.S., Souza W.W.R., Vieira C.A., Lima J.S., Olinde R.A., Araújo C. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein (Sao Paulo).* 2018; 16(3): eAO4224. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4224>
8. Hager C.L., Ghannoum M.A. The mycobiome in HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2018; 13(1): 69–72. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000432>
9. Spalanzani R.N., Mattos K., Marques L.I., Barros P.F.D., Pereira P.I.P., Paniago A.M.M., et al. Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018; 51(3): 352–6. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0241-2017>
10. Suleyman G., Alangaden G.J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2021; 35(4): 1027–53. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.002>
11. Ponde N.O., Lortal L., Ramage G., Naglik J.R., Richardson J.P. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Crit. Rev. Microbiol.* 2021; 47(1): 91–111. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1843400>
12. Dadar M., Tiwari R., Karthik K., Chakraborty S., Shahali Y., Dhama K. *Candida albicans* — biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control — an update. *Microb. Pathog.* 2018; 117: 128–38. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.028>
13. Lamichhane K., Adhikari N., Bastola A., Devkota L., Bhandari P., Dhungel B., et al. Biofilm-producing *Candida* species causing oropharyngeal candidiasis in HIV patients attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV AIDS (Auckl).* 2020; 12: 211–20. <https://doi.org/10.2147/HIV.S255698>
14. Olson M.L., Jayaraman A., Kao K.C. Relative abundances of *Candida albicans* and *Candida glabrata* in *in vitro* coculture biofilms impact biofilm structure and formation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84(8): e02769-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02769-17>
15. Воропаев А.Д., Екатеринбург Д.А., Несвижский Ю.В., Зверев В.В., Афанасьев С.С., Волчкова Е.В. и др. Структура сообщества грибов рода *Candida* в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов. *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11(4): 737–45. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TSO-1450>
16. Wlodarska M., Kostic A.D., Xavier R.J. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5): 577–91. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.008>
17. Barrio C., Arias-Sánchez S., Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2022; 137: 105640. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105640>
18. Berkow E.L., Lockhart S.R. Fluconazole resistance in *Candida* species: A current perspective. *Infect. Drug Resist.* 2017; 10: 237–45. <https://doi.org/10.2147/IDR.S118892>
19. Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(6): 312. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>

20. Jung I.Y., Jeong S.J., Kim Y.K., Kim H.Y., Song Y.G., Kim J.M., et al. A multicenter retrospective analysis of the antifungal susceptibility patterns of *Candida* species and the predictive factors of mortality in South Korean patients with candidemia. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(11): e19494. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019494>
21. Osaigbovo I.I., Lofor P.V., Oladele R.O. Fluconazole resistance among oral *Candida* isolates from people living with HIV/AIDS in a Nigerian Tertiary Hospital. *J. Fungi (Basel)*. 2017; 3(4): 69. <https://doi.org/10.3390/jof3040069>
22. Pfaller M.A., Rhomberg P.R., Messer S.A., Jones R.N., Castanheira M. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 82(4): 303–13. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.04.008>
23. Pristov K.E., Ghannoum M.A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25(7): 792–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>
24. Colombo A.L., Júnior J.N.A., Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017; 30(6): 528–38. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>
25. Урбах В.Ю. *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях*. М.; 1975.
26. Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito E.H.S., de Moraes S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J. Appl. Microbiol.* 2021; 131(1): 11–22. <https://doi.org/10.1111/jam.14949>
- study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018; 16(3): eAO4224. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4224>
8. Hager C.L., Ghannoum M.A. The mycobiome in HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2018; 13(1): 69–72. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000432>
9. Spalanzani R.N., Mattos K., Marques L.I., Barros P.F.D., Pereira P.I.P., Paniago A.M.M., et al. Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018; 51(3): 352–6. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0241-2017>
10. Suleyman G., Alangaden G.J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2021; 35(4): 1027–53. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.002>
11. Ponde N.O., Lortal L., Ramage G., Naglik J.R., Richardson J.P. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Crit. Rev. Microbiol.* 2021; 47(1): 91–111. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1843400>
12. Dadar M., Tiwari R., Karthik K., Chakraborty S., Shahali Y., Dhama K. *Candida albicans* — biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control — an update. *Microb. Pathog.* 2018; 117: 128–38. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.028>
13. Lamichhane K., Adhikari N., Bastola A., Devkota L., Bhandari P., Dhungel B., et al. Biofilm-producing *Candida* species causing oropharyngeal candidiasis in HIV patients attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020; 12: 211–20. <https://doi.org/10.2147/HIV.S255698>
14. Olson M.L., Jayaraman A., Kao K.C. Relative abundances of *Candida albicans* and *Candida glabrata* in *in vitro* coculture biofilms impact biofilm structure and formation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84(8): e02769–17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02769-17>
15. Voropaev A.D., Ekaterinchev D.A., Nesvizhskiy Yu.V., Zverev V.V., Afanas'ev S.S., Volchkova E.V., et al. The structure of the oropharyngeal genus *Candida* fungi community in HIV-infected patients. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(4): 737–45. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TSO-1450> (in Russian)
16. Wlodarska M., Kostic A.D., Xavier R.J. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 577–91. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.008>
17. Barrio C., Arias-Sánchez S., Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022; 137: 105640. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105640>
18. Berkow E.L., Lockhart S.R. Fluconazole resistance in *Candida* species: A current perspective. *Infect. Drug Resist.* 2017; 10: 237–45. <https://doi.org/10.2147/IDR.S118892>
19. Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(6): 312. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
20. Jung I.Y., Jeong S.J., Kim Y.K., Kim H.Y., Song Y.G., Kim J.M., et al. A multicenter retrospective analysis of the antifungal susceptibility patterns of *Candida* species and the predictive factors of mortality in South Korean patients with candidemia. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(11): e19494. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019494>
21. Osaigbovo I.I., Lofor P.V., Oladele R.O. Fluconazole resistance among oral *Candida* isolates from people living with HIV/AIDS in a Nigerian Tertiary Hospital. *J. Fungi (Basel)*. 2017; 3(4): 69. <https://doi.org/10.3390/jof3040069>
22. Pfaller M.A., Rhomberg P.R., Messer S.A., Jones R.N., Castanheira M. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagn.*

REFERENCES

- Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 82(4): 303–13.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.04.008>
23. Pristov K.E., Ghannoum M.A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25(7): 792–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>
24. Colombo A.L., Júnior J.N.A., Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017; 30(6): 528–38. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>

Информация об авторах

Несвижский Юрий Владимирович[✉] — д.м.н., профессор, профессор каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; г.н.с. МНИИЭиМ им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, nesviz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0386-3883>

Воропаев Александр Дмитриевич — аспирант каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6431-811X>

Афанасьев Станислав Степанович — д.м.н., профессор, г.н.с., зам. директора по биотехнологии МНИИЭиМ им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>

Волчкова Елена Васильевна — д.м.н., профессор, зав. каф. инфекционных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Афанасьев Максим Станиславович — д.м.н., профессор каф. клинической аллергологии и иммунологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>

Воропаева Елена Александровна — д.б.н., профессор, г.н.с. МНИИЭиМ им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0463-0136>

Сулейманова Марьям Эмильевна — ординатор, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9255-6481>

Буданова Елена Вячеславовна — к.м.н., доцент, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>

Урбан Юлия Николаевна — к.б.н., с.н.с. лаб. клинической микробиологии и биотехнологии МНИИЭиМ им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0189-3608>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 22.11.2022;
принята к публикации 01.02.2023;
опубликована 28.02.2023

25. Urbakh V.Yu. *Statistical Analysis in Biological and Medical Research [Statisticheskiy analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniyakh]*. Moscow; 1975. (in Russian)
26. Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito E.H.S., de Moraes S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J. Appl. Microbiol.* 2021; 131(1): 11–22. <https://doi.org/10.1111/jam.14949>

Information about the authors

Yuri V. Nesvizhsky[✉] — D. Sci. (Med.), Professor, Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; chief researcher, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, nesviz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0386-3883>

Alexander D. Voropaev — postgraduate student, Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6431-811X>

Stanislav S. Afanasiev — D. Sci. (Med.), Professor, chief researcher, deputy director for biotechnology, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>

Elena V. Volchkova — D. Sci. (Med.), Professor, Department of infectious diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Maxim S. Afanasiev — D. Sci. (Med.), Professor, Department of clinical allergology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>

Elena A. Voropaeva — D. Sci. (Biol.), Professor, chief researcher, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0463-0136>

Mariam E. Suleimanova — resident, Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9255-6481>

Elena V. Budanova — Cand. Sci. (Med.), Associated Professor, Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>

Urban Yulia N. — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of clinical microbiology and biotechnology, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0189-3608>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 22.11.2022;
accepted for publication 01.02.2023;
published 28.02.2023