



Колонизационная активность клинических изолятов дрожжевых грибов рода *Candida* и их антибиотикочувствительность

Ахапкина И.Г.^{1✉}, Глушакова А.М.^{1,2}, Родионова Е.Н.¹, Качалкин А.В.^{2,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» РАН, 142290, Пущино, Россия

Введение. Развитие микозов связывают с иммунокомпрометацией макроорганизма. Задачей исследования было изучение колонизационной активности и резистентности дрожжевых грибов рода *Candida*, выделенных из клинического материала в 2014 и 2019 гг. в Москве.

Материалы и методы. Диско-диффузным методом определяли антибиотикочувствительность 75 штаммов дрожжевых грибов следующих видов: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C. intermedia*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C. guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*). В 2014 г. выделены 34 штамма у людей с гиперчувствительностью в анамнезе (27 — с кожных покровов, 7 — со слизистой ротовой полости), в 2019 г. выделили 41 штамм со слизистой влагалища людей с онкологическими заболеваниями. Использовали диски с флуконазолом (40 мкг), нистатином (80 мкг), клотримазолом (10 мкг), итраконазолом (10 мкг), амфотерицином В (40 мкг).

Результаты. В 2014 г. колонизационная активность убывала в ряду: *C. albicans* (23,53%), *C. tropicalis* (20,59%), *C. guilliermondii* (20,59%), *C. parapsilosis* (17,65%), *C. glabrata* (17,65%); в 2019 г. — *C. parapsilosis* (21,95%), *C. albicans* (17,07%), *C. tropicalis* (12,19%), *C. guilliermondii* (12,19%), *C. krusei* (9,76%), *C. glabrata* (9,76%), *C. lusitaniae* (9,76%), *C. intermedia* (7,32%). Выделенные в 2014 г. грибы обладали чувствительностью ко всем антимикотикам, за исключением 16,67% штаммов *C. glabrata* (флуконазол) и 14,28% штаммов *C. tropicalis* (нистатин). Выделенные в 2019 г. 11,11% *C. parapsilosis* и 40% *C. tropicalis* были резистентны ко всем антимикотикам; 71,43% *C. albicans*, 50% *C. glabrata*, 20% *C. guilliermondii* — к флуконазолу; 28,57% *C. albicans* — к нистатину, клотримазолу, итраконазолу, амфотерицину В; 25% *C. glabrata* — к амфотерицину В; *C. krusei* — к клотримазолу (100%), флуконазолу и нистатину (50%), итраконазолу и амфотерицину В (25%); *C. lusitaniae* — к флуконазолу и нистатину (100%), клотримазолу и амфотерицину В (75%), итраконазолу (50%).

Заключение. В течение 5 лет в Московском регионе расширился спектр выявляемых видов грибов за счет *C. krusei*, *C. lusitaniae* и *C. intermedia* (26,86% кандидозов в 2019 г.). При этом дрожжевые грибы, выделенные в 2019 г., отличаются высоким количеством резистентных штаммов по сравнению с грибами, выделенными в 2014 г.

Ключевые слова: дрожжевые грибы; *Candida*; кандидоз; резистентность; оппортунистические инфекции.

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

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

Для цитирования: Ахапкина И.Г., Глушакова А.М., Родионова Е.Н., Качалкин А.В. Колонизационная активность клинических изолятов дрожжевых грибов рода *Candida* и их антибиотикочувствительность. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(5): 418–423. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-4>

Поступила 22.10.2019

Принята в печать 06.04.2020

Colonization activity of *Candida* clinical isolates and their antibiotic sensitivity

Irina G. Akhapkina^{1✉}, Anna M. Glushakova^{1,2}, Evgeniya N. Rodionova¹, Aleksey V. Kachalkin^{2,3}

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia;

³G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms RAS, 142290, Pushchino, Russia

Background. The development of fungal infections is associated with immunocompromising of a macroorganism.
Aim. To study the colonization activity and resistance of *Candida* yeast strains isolated from clinical specimens in 2014 and 2019 in Moscow.

Materials and methods. Antibiotic sensitivity of 75 strains of the following yeast species was determined by disc-diffuse method: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C. intermedia*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C. guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*). In 2014, 34 strains were isolated in people with hypersensitivity history (27 — from the skin, 7 — from the oral mucosa). In 2019, 41 strains were isolated from the vaginal mucosa in people with cancer. Discs with fluconazole (40 µg), nystatin (80 µg), clotrimazole (10 µg), itraconazole (10 µg), amphotericin B (40 µg) were used.

Results. Among strains isolated in 2014, colonization activity was detected, in descending order, in *C. albicans* (23.53%), *C. tropicalis* (20.59%), *C. guilliermondii* (20.59%); *C. parapsilosis* (17.65%), *C. glabrata* (17.65%); in 2019 — *C. parapsilosis* (21.95%), *C. albicans* (17.07%), *C. tropicalis* (12.19%), *C. guilliermondii* (12.19%), *C. krusei* (9.76%), *C. glabrata* (9.76%), *C. lusitaniae* (9.76%), *C. intermedia* (7.32%). The yeasts isolated in 2014 were resistant to all antimicrobics except 16.67% strains of *C. glabrata* (fluconazole) and 14.28% strains of *C. tropicalis* (nystatin). 11.11% *C. parapsilosis* and 40% *C. tropicalis* isolated in 2019 were sensitive to all antimicrobics; 71.43% *C. albicans*, 50% *C. glabrata*, 20% *C. guilliermondii* were resistant to fluconazole; 28.57% *C. albicans* were resistant to nystatin, clotrimazole, itraconazole, amphotericin B; 25% *C. glabrata* resistant to amphotericin B; *C. krusei* — were resistant to clotrimazole (100%), fluconazole and nystatin (50%), itraconazole и amphotericin B (25%); *C. lusitaniae* resistant to fluconazole and nystatin (100%), clotrimazole and amphotericin B (75%), itraconazole (50%).

Conclusion. The range of detected species has expanded over five years in the Moscow region due to *C. krusei*, *C. lusitaniae* and *C. intermedia* (26.86% of candidiasis in 2019). Moreover, yeast fungi isolated in 2019 have a high number of resistant strains, compared to fungi isolated in 2014.

Keywords: yeasts; *Candida*; candidiasis; resistance; opportunistic infections.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

For citation: Akhapkina I.G., Glushakova A.M., Rodionova E.N., Kachalkin A.V. Colonization activity of *Candida* clinical isolates and their antibiotic sensitivity. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(5): 418–423. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-4>

Received 22 October 2019
Accepted 6 April 2020

Введение

Системные кандидозы стали общемировой проблемой, обусловленной высокой смертностью, скоростью распространения инфекции, курсированием резистентных штаммов, особенно в условиях стационара. Полагают, что это связано с развитием медицинских технологий и увеличением количества иммунокомпрометированных людей [1–3]. Современные исследования направлены на изучение механизмов, лежащих в основе изменения вирулентности и адгезивных свойств микроорганизмов, демонстрации ими резистентности или промежуточной чувствительности в случаях применения рекомендованных концентраций антимикотиков [4–9]. Значительное место в исследованиях занимают вопросы видовой разнообразия и частоты встречаемости разных видов дрожжевых грибов в клинической практике в различных регионах мира, условий, влияющих на устойчивость грибов к антифунгальным препаратам [1, 2, 10, 11].

Задачей исследования было изучение колонизационной активности и резистентности разных видов дрожжевых грибов рода *Candida*, выделенных в 2014 и 2019 гг. в Москве из клинического материала группы иммунокомпрометированных людей.

Материалы и методы

В работе использовали 75 штаммов дрожжевых грибов следующих видов: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C. intermedia*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C. guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*). В 2014 г. в Москве выделены 34 штамма (27 штаммов с кожных покровов, 7 — со слизистой ротовой полости) у людей с аллергическими заболеваниями в анамнезе (пациенты аллергологического центра НИИВС им. И.И. Мечникова). Затем штаммы были размещены в рабочей коллекции культур дрожжей кафедры биологии почв факультета почвоведения МГУ им. М.В. Ломоносова. В 2019 г. в ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» выделили 41 штамм со слизистой влагалища пациенток.

Антибиотикочувствительность грибов определяли диско-диффузным методом при помощи расширенного набора дисков с противогрибными препаратами согласно прилагаемой инструкции (НИЦФ, Россия; НИИЭМ им. Пастера, Россия). Использовали агаризованную глюкозо-пептонную среду лабораторного приготовления (агар — 20 г/л, пептон — 5 г/л, дрожжевой экстракт — 2,5 г/л, глюкоза — 10 г/л). Готовили разведение каждого штамма, соответствующего по плотности 0,5 по

стандарту МакФарланда и содержащего примерно $1,4 \times 10^8$ КОЕ/мл. Разведения в объеме 1 мл наносили на поверхность плотной среды в чашках Петри и тщательно растирали шпателем до тех пор, пока поверхность не становилась полностью сухой. Через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды помещали диски с антибиотиками (амфотерицин В — 40 мкг, нистатин — 80 мкг, клотримазол — 10 мкг, флуконазол — 40 мкг, итраконазол — 10 мкг). Чашки со всеми исследуемыми штаммами параллельно инкубировали при 25°C и 37°C в течение 72 и 24 ч соответственно. Учет результатов проводили в отраженном свете при помощи штангенциркуля. Диаметр зон подавления роста измеряли с точностью до 1 мм. Все штаммы исследовали для каждого антибиотика в 3 повторностях.

Результаты

Виды дрожжевых грибов, выделенные в 2014 г., по колонизационной активности можно разделить на 3 группы:

- *C. albicans* (23,53%);
- *C. tropicalis* (20,59%), *C. guilliermondii* (20,59%);
- *C. parapsilosis* (17,65%), *C. glabrata* (17,65%).

Виды дрожжевых грибов, выделенные в 2019 г., по частоте выявления можно распределить на 5 групп:

- *C. parapsilosis* (21,95%);
- *C. albicans* (17,07%);
- *C. tropicalis* (12,19%), *C. guilliermondii* (12,19%);
- *C. krusei* (9,76%), *C. glabrata* (9,76%), *C. lusitaniae* (9,76%);
- *C. intermedia* (7,32%).

В **таблице** представлены данные по относительному количеству штаммов дрожжевых грибов, продемонстрировавших резистентность и промежуточную чувствительность *in vitro* к антимикотикам.

Обсуждение

В исследовании, проведенном с 1992 по 2001 г., сообщалось, что частота выявления *C. albicans* в качестве доминирующего этиологического агента кандидозов составляла 55,92% [12]. С течением времени во многих странах в качестве инфекционных агентов кандидозов стали выявлять другие виды, которые постепенно заняли ведущее положение, как, например, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* [13]. В исследовании, проведенном в Москве в 2013–2015 гг. в группе больных туберкулезом, были выявлены следующие основные виды: *C. albicans* (26,9%), *C. glabrata* (22,07%), *C. krusei* (16,55%), *C. tropicalis* (11,72%), *C. parapsilosis* (6,9%); 15,86% штаммов принадлежали к следующим видам — *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. kefir*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides* (от 1 до 4 штаммов) [14]. Интересен

но, что в нашем исследовании в этот период времени ведущим этиологическим агентом был также *C. albicans*, но, например, *C. guilliermondii* занимал второе место по частоте выявления. Однако количество обнаруженных видов грибов было значительно меньше. В нашем случае в течение 5 лет расширился спектр выявляемых видов за счет *C. krusei*, *C. lusitaniae* и *C. intermedia*. В Московском регионе в 2019 г. этими видами были обусловлены 26,86% кандидозов. В первую группу видов грибов по колонизационной активности переместился *C. parapsilosis*, а *C. albicans* занял место во второй группе. Однако разница в частоте выявления между этими видами в разные периоды времени невелика — 5,88% в 2014 г. и 4,88% в 2019 г. Виды *C. tropicalis* и *C. guilliermondii* в 2019 г. выявлялись значительно реже, практически в 2 раза относительно показателей 2014 г. Очевидно, это связано с появлением в клиническом материале дополнительных трех видов дрожжевых грибов (*C. krusei*, *C. lusitaniae* и *C. intermedia*). Но результатом исследования, требующим особого внимания, является разница в чувствительности к антимикотикам дрожжевых грибов, выделенных в 2014 и в 2019 гг. Грибы, выделенные в 2014 г., демонстрировали чувствительность *in vitro* ко всем антифунгальным препаратам. Исключением стали небольшая часть штаммов *C. glabrata* и *C. tropicalis*, резистентные к флуконазолу и нистатину соответственно (см. **таблицу**). Также часть штаммов этих видов продемонстрировала промежуточную чувствительность к итраконазолу. В 2019 г., несмотря на меньшую частоту встречаемости в клиническом материале *C. albicans*, порядка трети штаммов этого вида оказались резистентными *in vitro* к 4 антимикотикам, а к флуконазолу — 71,43% штаммов. Виды кандид, ранее (в 2014 г.) не выявлявшиеся в клинической практике в качестве инвазивных агентов, но выделенные в 2019 г., отличаются высокой степенью распространения резистентных штаммов, за исключением *C. intermedia* (см. **таблицу**). Некоторые исследователи отмечают, что одной из причин демонстрации резистентности дрожжевыми грибами, например к флуконазолу, является проведение профилактической антифунгальной терапии [2]. Стоит заметить, что устойчивость к азольным антифунгальным препаратам отмечалась у *C. glabrata* и *C. krusei* ранее [2, 12]. В 2005 г. в Московском регионе было показано, что порядка 10% штаммов грибов рода *Candida*, выделенных из клинического материала, демонстрировали резистентность к флуконазолу и итраконазолу [15]. В связи с этим разрабатываются новые антимикотические средства, имеющие другие мишени воздействия, например пептидные или иммунологические препараты [3, 16].

Таким образом, в настоящее время наиболее высокой степенью колонизационной активности в

Относительное количество штаммов дрожжевых грибов, продемонстрировавших резистентность и промежуточную чувствительность *in vitro* к антимикотикам

Relative number of yeast strains demonstrating resistance and intermediate sensitivity *in vitro* to antimycotics

Вид грибов Yeast species	Год выделения Year of isolation	Чувствительность Sensitivity	Относительное количество штаммов, % Relative number of strains, %					
			флуконазол fluconazole	нистатин nystatin	клотримазол clotrimazole	итраконазол itraconazole	амфотерицин В amphotericin B	
<i>C. albicans</i>	2014	+	0	0	0	0	0	
		±	0	0	0	0	0	
	2019	+	71,43	28,57	28,57	28,57	28,57	
		±	28,57	0	0	28,57	0	
	<i>C. parapsilosis</i>	2014	+	0	0	0	0	0
			±	100	0	0	0	0
2019		+	11,11	11,11	11,11	11,11	11,11	
		±	55,56	0	0	0	0	
<i>C. glabrata</i>		2014	+	16,67	0	0	0	0
			±	0	0	0	16,67	0
	2019	+	50	0	0	0	25	
		±	50	0	0	50	0	
	<i>C. tropicalis</i>	2014	+	0	14,28	0	0	0
			±	0	0	0	14,28	0
2019		+	40	40	40	40	40	
		±	60	0	0	20	0	
<i>C. guilliermondii</i>		2014	+	0	0	0	0	0
			±	42,86	0	0	0	0
	2019	+	20	0	0	0	0	
		±	80	0	0	20	0	
	<i>C. krusei</i>	2019	+	50	50	100	25	25
			±	25	0	0	25	0
<i>C. lusitaniae</i>	2019	+	100	100	75	50	75	
		±	0	0	0	50	0	
<i>C. intermedia</i>	2019	+	0	0	0	0	0	
		±	0	0	0	0	0	

Примечание. «+» — резистентность; «±» — промежуточная чувствительность (фунгистатическое действие антимикотика).

Note. «+» — resistance; «±» — intermediate sensitivity (fungistatic effect of antimycotic).

отношении человеческого организма отличаются *C. parapsilosis* и *C. albicans*. При этом происходит значительное изменение видового разнообразия, сопровождающееся выявлением в клиническом материале *C. krusei*, *C. lusitaniae* и *C. intermedia*, причем первые два вида отличаются высоким процентом резистентных штаммов. Среди доминирующих видов дрожжевых грибов также отмечено появление антибиотикоустойчивых штаммов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kremery V., Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J. Hosp. Infect.* 2002; 50(4): 243–60.
<https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1151>
2. Aquino V.R., Lunardi L.W., Goldani L.Z., Barth A.L. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2005; 9(5): 411–8.
<https://doi.org/10.1590/s1413-86702005000500009>

3. Di Mambro T., Guerriero I., Aurisicchio L., Magnani M., Marra E. The yin and yang of current antifungal therapeutic strategies: how can we harness our natural defenses? *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 80. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00080>
4. Леонов В.В., Миронов А.Ю., Леонова Л.В., Никитина Л.Ю. Этиологическая структура и биологические свойства возбудителей инфекций кровотока. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(11): 790–3. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-11-790-793>
5. Gale C., Finkel D., Tao N., Meinke M., McClellan M., Olson J., et al. Cloning and expression of a gene encoding an integrin-like protein in *Candida albicans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(1): 357–61. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.1.357>
6. Jensen R.H. Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment. *Dan. Med. J.* 2016; 63(10): B5288.
7. Yao D., Chen J., Chen W., Li Z., Hu X. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* from two hospitals in China. *Infect. Drug Resist.* 2019; 12: 771–81. <https://doi.org/10.2147/IDR.S202058>
8. Arastehfar A., Daneshnia F., Zomorodian K., Najafzadeh M.J., Khodavaisy S., Zarrinfar H., et al. Low level of antifungal resistance in iranian isolates of *Candida glabrata* recovered from blood samples in a Multicenter Study from 2015 to 2018 and potential prognostic values of genotyping and sequencing of PDR1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63(7): e02503-18. <https://doi.org/10.1128/aac.02503-18>
9. Jacobsen I.D., Wilson D., Wächter B., Brunke S., Naglik J.R., Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10(1): 85–93. <https://doi.org/10.1586/eri.11.152>
10. Muñoz P., Sánchez-Somolinos M., Alcalá L., et al. *Candida krusei fungaemia*: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55(2): 188–93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh532>
11. Tan T.Y., Tan A.L., Tee N.W., Ng L.S. A retrospective analysis of antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates from Singapore hospitals. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2008; 37(10): 835–40.
12. Pfaller M.A., Diekema D.J. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10(Suppl. 1): 11–23. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.t01-1-00844.x>
13. Karabiçak N., Alem N. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of antifungal resistance. *Mikrobiyol. Bul.* 2016; 50(1): 122–32. (in Turkish)
14. Кулько А.Б. Активность *in vitro* анидулафунгина в отношении дрожжевых грибов – возбудителей системных и диссеминированных микозов. *Онкогематология.* 2015; 10(3): 51–55. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-53-57>
15. Кулько А.Б., Митрохин С.Д., Мороз А.М. Микотическая инфекция дыхательных путей во фтизиатрической практике: видовой состав и чувствительность клинических штаммов грибов рода *Candida* к антифунгальным препаратам. *Антибиотики и химиотерапия.* 2005; 50(4): 14–7.
16. Li R., Zhang L., Zhang H., Yi Y., Wang L., Chen L., et al. Protective effect of a novel antifungal peptide derived from human chromogranin a on the immunity of mice infected with *Candida krusei*. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13(5): 2429–34. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4290>

REFERENCES

1. Krcmery V., Barnes A.J. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J. Hosp. Infect.* 2002; 50(4): 243–60. <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1151>
2. Aquino V.R., Lunardi L.W., Goldani L.Z., Barth A.L. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2005; 9(5): 411–8. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702005000500009>
3. Di Mambro T., Guerriero I., Aurisicchio L., Magnani M., Marra E. The yin and yang of current antifungal therapeutic strategies: how can we harness our natural defenses? *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 80. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00080>
4. Leonov V.V., Mironov A.Yu., Leonova L.V., Nikitina L.Yu. The etiologic structure and biologic characteristics of agents of infections of bloodstream. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61(11): 790–3. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-11-790-793> (in Russian)
5. Gale C., Finkel D., Tao N., Meinke M., McClellan M., Olson J., et al. Cloning and expression of a gene encoding an integrin-like protein in *Candida albicans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(1): 357–61. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.1.357>
6. Jensen R.H. Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment. *Dan. Med. J.* 2016; 63(10): B5288.
7. Yao D., Chen J., Chen W., Li Z., Hu X. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* from two hospitals in China. *Infect. Drug Resist.* 2019; 12: 771–81. <https://doi.org/10.2147/IDR.S202058>
8. Arastehfar A., Daneshnia F., Zomorodian K., Najafzadeh M.J., Khodavaisy S., Zarrinfar H., et al. Low level of antifungal resistance in iranian isolates of *Candida glabrata* recovered from blood samples in a Multicenter Study from 2015 to 2018 and potential prognostic values of genotyping and sequencing of PDR1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63(7): e02503-18. <https://doi.org/10.1128/aac.02503-18>
9. Jacobsen I.D., Wilson D., Wächter B., Brunke S., Naglik J.R., Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10(1): 85–93. <https://doi.org/10.1586/eri.11.152>
10. Muñoz P., Sánchez-Somolinos M., Alcalá L., et al. *Candida krusei fungaemia*: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55(2): 188–93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh532>
11. Tan T.Y., Tan A.L., Tee N.W., Ng L.S. A retrospective analysis of antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates from Singapore hospitals. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2008; 37(10): 835–40.
12. Pfaller M.A., Diekema D.J. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10(Suppl. 1): 11–23. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.t01-1-00844.x>
13. Karabiçak N., Alem N. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of antifungal resistance. *Mikrobiyol. Bul.* 2016; 50(1): 122–32. (in Turkish)
14. Kul'ko A.B. *In vitro* anidulafungin activity against yeasts — system and disseminated mycosis pathogens. *Онкогематология.* 2015; 10(3): 51–55. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-53-57> (in Russian)

15. Kul'ko A.B., Mitrokhin S.D., Moroz A.M. Mycotic respiratory tract infection in phthisiatric practice: species composition and sensitivity of clinical strains of *Candida* fungi to antifungal drugs. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2005; 50(4): 14–7. (in Russian)

Информация об авторах

Ахапкина Ирина Гавериловна — к.б.н., в.н.с. ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5825-2302>.
E-mail: isun17@yandex.ru

Глушакова Анна Марковна — к.б.н., н.с. ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия; м.н.с. каф. биологии почв факультета почвоведения ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4116-4445>.
E-mail: annglushakova@yandex.ru

Родионова Евгения Николаевна — лаборант ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-2630>.

Качалкин Алексей Владимирович — к.б.н., в.н.с. каф. биологии почв факультета почвоведения ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия; Всероссийская коллекция микроорганизмов, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, 142290, Пушкино, Россия.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4494-2468>.

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

16. Li R., Zhang L., Zhang H., Yi Y., Wang L., Chen L., et al. Protective effect of a novel antifungal peptide derived from human chromogranin a on the immunity of mice infected with *Candida krusei*. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13(5): 2429–34.
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.4290>

Information about the authors

Irina G. Akhapkina — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5825-2302>.
E-mail: isun17@yandex.ru

Anna M. Glushakova — Cand. Sci. (Biol.), researcher, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia; junior researcher, Department of soil biology, Faculty of soil science, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4116-4445>.
E-mail: annglushakova@yandex.ru

Evgeniya N. Rodionova — laboratory assistant, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-2630>.

Aleksey V. Kachalkin — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Department of soil biology, Faculty of soil science, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia; All-Russian collection of microorganisms, Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms named after G.K. Skryabin RAS, 142290, Pushchino, Russia.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4494-2468>.

Contribution: the authors contributed equally to this article.