

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ / EPIDEMIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.60>

CANDIDA ALBICANS: КОММЕНСАЛЫ ИЛИ ОПОРТУНИСТЫ

Научная статья

Байракова А.Л.^{1,*}, Федькина Ю.А.², Лахтин В.М.³

¹ORCID : 0000-0001-9289-0765;

²ORCID : 0000-0002-7040-7768;

³ORCID : 0000-0003-1737-0887;

^{1,3}Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Российская Федерация

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (alexandrabl[at]mail.ru)

Аннотация

Инфекционные агенты вирусной природы способствуют иммунологической несостоятельности, снижая защитный потенциал организма. Возможность развития кандидозной инфекции зависит от полиморфизма собственных свойств возбудителя, определяемых морфологическими, физиологическими, биохимическими и генетическими особенностями данного штамма. Проанализированы фенотипические особенности *Candida albicans*, этиологически связанные с возможностью развития орофарингеального кандидоза: рассмотрены такие биологические свойства как образование ростовых трубочек, способность адгезии к буккальному эпителию, возможность формирования биоплёнки, изменчивости протеолитической активности (выявление фосфолипазы и протеиназы).

Ключевые слова: грибы рода *Candida*, *Candida albicans*, биологические свойства.

CANDIDA ALBICANS: COMMENSALS OR OPPORTUNISTS

Research article

Bairakova A.L.^{1,*}, Fedkina Y.A.², Lakhtin V.M.³

¹ORCID : 0000-0001-9289-0765;

²ORCID : 0000-0002-7040-7768;

³ORCID : 0000-0003-1737-0887;

^{1,3}Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russian Federation

²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (alexandrabl[at]mail.ru)

Abstract

Infectious agents of viral nature contribute to immunological failure, reducing the body's protective potential. The possibility of candidiasis infection depends on the polymorphism of the pathogen's intrinsic properties determined by the morphological, physiological, biochemical and genetic traits of a given strain. Phenotypic traits of *Candida albicans*, etiologically connected with the possibility of oropharyngeal candidiasis development were analysed: such biological properties as formation of growth tubes, adhesion ability to buccal epithelium, possibility of biofilm formation, proteolytic activity variability (phospholipase and proteinase detection) were examined.

Keywords: *Candida* fungi, *Candida albicans*, biological properties.

Введение

Развитие орофарингеального кандидоза, связанного с грибами рода *Candida*, зависит от множества факторов и причин, одними из которых являются биологические особенности данного штамма [1], [2], с другой стороны определяется состоянием иммунной системы [3], [4]. К факторам патогенности грибов рода *Candida* относят фенотипические особенности, играющие роль в адаптации грибов к слизистому биотопу. Успешной селективной колонизации кандид способствуют собственные биологические свойства, такие как секреция аспартилпротеиназы, фосфолипазы, способность к адгезии или биоплёнкообразованию [5]. Цель работы – оценить принадлежность грибов рода *Candida* к «колонизационным микроорганизмам» или этиоагентам, согласно учёту клинической значимости количественного титра и проявляемых биологических свойств.

Методы и принципы исследования

Развитие орофарингеального кандидоза, связанного с грибами рода *Candida*, зависит от множества факторов и причин, одними из которых являются биологические особенности данного штамма [1], [2], с другой определяется состоянием иммунной системы [3], [4]. К факторам патогенности грибов рода *Candida* относят фенотипические особенности, играющие роль в адаптации грибов к слизистому биотопу. Успешной селективной колонизации кандид способствуют собственные биологические свойства, такие как секреция аспартилпротеиназы, фосфолипазы, способность к адгезии или биоплёнкообразованию [5]. Цель работы – оценить принадлежность грибов рода *Candida* к

«колонизационным микроорганизмам» или этиоагентам, согласно учёту клинической значимости количественного титра и проявляемых биологических свойств.

Материалы и методы исследования

Материалом для микробиологического анализа служили мазки – соскобы, взятые из ротоглотки пациентов с проявлениями вторичного иммунодефицита [6], вызванного различными респираторными заболеваниями. Объектом исследования служили 112 изолятов *Candida species*, ранжированные согласно учёту клинической значимости [7]. Видовую идентификацию проводили на VactoSCREEN («НПФ Литех», Россия). Определение ферментативной активности, адгезивных свойств, в том числе интенсивности биоплёнокообразования оценивали согласно *Dabiri S.* и *Yeh Y.C.* [8], [9]. Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам – диско-диффузионным методом, основанным на измерении диаметров зон задержки роста, указанных в инструкции набора №011224, выпускаемым научно-исследовательским центром фармакотерапии.

Основные результаты

Большую часть постоянной микрофлоры человека составляют комменсалы, в частности *Candida species*, находящиеся во «взаимной ассоциации» с макроорганизмом, чьи количественные показатели, позволяют разграничить принадлежность к аутофлоре или возможным возбудителем инфекционного процесса. Согласно этиологической значимости в ходе изучения микробного пейзажа было установлено, что среди общей высеваемости грибов рода *Candida* требования к обсеменённости (титру) клинической значимости уменьшило долю этиологически значимых штаммов до 84 изолятов – 75%, соответственно. Изучение фенотипического разнообразия показало, что наиболее часто выявлялись *Candida albicans* (77,7%) и значительно реже – *non-Candida albicans* (22,3%). В 10,7% случаев отмечена встречаемость филогенетически близкородственного вида *C.albicans africana*. Обращает на себя внимание выявление редко встречаемых видов *C.inconspicua* и *C.auris*, ранее встречаемых только у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Этиологическая роль грибов рода *Candida* напрямую зависит от их чувствительности к противогрибковым препаратам – выявление полирезистентных микроорганизмов имеет не только эпидемиологическое значение, но и обосновывает тактику лечебных или профилактических мероприятий, снижающих вероятность развития тяжёлой инвалидирующей формы кандидозной инфекции. При анализе чувствительности выявлена неоднородность показателей в зависимости от фенотипической /внутривидовой принадлежности грибов рода *Candida*. Следует обратить внимание, что среди *C.albicans* имелась значительная часть изолятов резистентных к шести исследуемым препаратам: амфотерицину В, нистатину, клотримазолу, флюконазолу, итраконазолу и кетоконазолу. Сопоставление титра высеваемости (для штаммов имеющих лабораторную значимость согласно количественным показателям) и данных чувствительности показало, что в 7,1% случаев было определена полирезистентность (устойчивость ко всем исследуемым препаратам), что имеет важное эпидемиологическое значение, в том числе предупредить развитие тяжёлой инвалидирующей формы кандидозной инфекции. При низкой степени высеваемости данный показатель был на уровне 12,6%, что указывает на обязательное проведение микробиологического мониторинга чувствительности и, соответственно, позволяет предсказать неэффективность применения антимикотиков.

При сравнении чувствительности *C.albicans africana*, имеющей высокий уровень генетического родства с *C.albicans*, было установлено, что в 55,6% наблюдаются высокая чувствительность ко всем антимикотикам. Приблизительно треть высеваемых штаммов *C.albicans africana* отличались спектром в сторону устойчивости или промежуточной чувствительности в отношении к нистатину, итраконазолу и кетоконазолу. При одновременном выделении двух фенотипов в 27,5% наблюдается совпадение чувствительности к 5 изучаемым препаратам с выявлением резистентности к нистатину. В остальных вариантах – отсутствие корреляции между данными резистентности между двумя близкородственными видами *C.albicans* и *C.albicans africana*, что свидетельствует об отсутствии единого механизма формирования лекарственной резистентности.

Сравнение данных резистентности *non-Candida albicans* выявило у 33,3% изолятов одновременное наличие резистентности к 4-м противогрибковым препаратам: нистатину, итраконазолу, клотримазолу и кетоконазолу, соответственно. К флюконазолу были отмечены различия (вариативность) в чувствительности, в то время как для амфотерицина В в большинстве случаев выявлена резистентность. Самая низкая фунгицидная активность (перекрестная устойчивость к трём азоловым препаратам: флюконазолу, итраконазолу и кетоконазолу) наблюдалась для *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.dubliniensis* (по степени уменьшения), соответственно. Таким образом, 20% изолятов *non-Candida albicans* отличались полирезистентностью к 5 из 6 противогрибковых средств и в 80% – вариативностью сочетаемости разнообразных показателей чувствительности, что свидетельствует о неоднородности реализации патогенных свойств, определяемых *in vitro*.

Известно, что приоритетность в изучении дрожжевых грибов определяется лабораторной ценностью количественной высеваемости, основанного на учёте титра колониеобразующих единиц в определённом объёме материала. В нашем случае целенаправленное установление видовой принадлежности грибов с низким, трактуемым как «лабораторно не значимым титром», позволило идентифицировать такие редко встречаемые виды *C.inconspicua* (чувствителен только к итраконазолу и клотримазолу) и полирезистентные штаммы *C.auris* (3,6 и 4,5%, соответственно). Представленные данные указывают не только на возможность утраты выделения «эпидемиологически значимых штаммов» согласно данным «лабораторной ценности», но и возрастанию долевого участия ранее не выявляющихся видов, в том числе установлению их причастности к возможности формирования резервуара внутрибольничного очага инфекции и упущения в контроле эпидемиологически значимых видов на территории Российской Федерации.

Для изучения биологических характеристик *C.albicans* были разделены согласно этиологической значимости «количественной высеваемости», играющей роль в возможности развития нового инфекционного процесса – орофарингеального кандидоза. Изучение биологических свойств показало, что потенциальные признаки

«инфекционной агрессии» (образование ростовых трубочек, адгезия к эпителиоцитам, биоплёнкообразование) были выявлены у 12% изолятов при высеваемости ниже порогового уровня лабораторной ценности и в 50% случаев, соответствующих титру клинической значимости. Установлено, что факторы агрессии – протеолитическая активность (наличие фосфолипазы и протеиназы) не всегда коррелируют у разных штаммов одного вида, что, по-видимому, определяется генетическими особенностями [10], отвечающими за реализацию патогенных свойств. Установлено, что адгезивная способность (выработка ферментов гемолизинов, протеаз и фосфолипаз) не зависит от спектра чувствительности или устойчивости штамма к определённому антимикотику.

Проведённое исследование показало, что большинство пациентов, госпитализированных по поводу респираторных заболеваний с признаками вторичного иммунодефицита можно отнести к группе высокого риска развития орофарингеального кандидоза дыхательных путей. Данные об исходно низкой чувствительности к азоловым препаратам свидетельствуют не только о формировании приобретённой лекарственной устойчивости среди определённых фенотипов и нарастании пула изолятов, указывающих на необходимость поиска новых антимикотических средств, имеющих иной механизм воздействия. Помимо эпидемиологической значимости (изучения корреляционной связи между видом и чувствительностью к антимикотикам), неоспоримым фактом вирулентности является наличие биологических маркёров патогенности, которые могут служить объективным разграничивающим показателем принадлежности к «комменсалам» или этиопатогенам, в случае диагностики нескольких факторов – облегчить интерпретацию результатов исследования, а сам факт их выявления являться признаком нарастающей «этиопатогенетической» значимости.

Обсуждение

Установлено, что выявление высокого титра *Candida albicans* у лиц с респираторной инфекцией вирусной этиологии позволяет расценивать данное состояние, как дисбиоз, отягощённый кандидомикозом. Исходя из биологических свойств и резистентности, представляется необходимым проведение корректирующих мероприятий, направленных на эрадикацию грибов рода *Candida species*, отличающихся факторами патогенности. Кроме количественных показателей обсеменённости, необходимо учитывать биологические свойства, которые могут служить предиктором развития грибковой инфекции, требующей своевременных профилактических мероприятий для предупреждения развития орофарингеального кандидоза, связанных с вышеуказанными микроорганизмами.

Заключение

Изучение штаммов *Candida species* показало, что в отсутствии клинически-значимого титра обсеменённости, необходимо ориентироваться на эпидемиологическую значимость изолята: биологические свойства и данные фенотипической резистентности к противогрибковым препаратам.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Sundstrom P. Adhesins in *Candida albicans* / P. Sundstrom // *Curr Opin Microbiol.* — 1999. — Vol. 2(4) — p. 353-357. — DOI: 10.1016/S1369-5274(99)80062-9
2. de Oliveira Santos G. C. *Candida* Infections and Therapeutic Strategies / G.C. de Oliveira Santos, C.C. Vasconcelos, A.J.O. Lopes // *Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents.* — *Front Microbiol.* — 2018. — Vol. 3(9) — p.1351. — DOI: 10.3389/fmicb.2018.01351
3. Wang Y. Looking into *Candida albicans* infection, host response, and antifungal strategies / Y. Wang // *Virulence.* — 2015. — Vol. 6(4) — p. 307-308. — DOI: 10.1080/21505594.2014.1000752
4. Naglik J.R. *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity / J.R. Naglik, D.L. Moyes, B. Wächter // *Microbes Infect.* — 2011. — Vol. 13(12-13). — p. 963-976. — DOI: 10.1016/j.micinf.2011.06.009
5. Wall G. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis / G. Wall, D. Montelongo-Jauregui, B. Vidal Bonifacio // *Curr Opin Microbiol.* — 2019. — Vol. 52. — p.1-6. — DOI: 10.1016/j.mib.2019.04.001.
6. Peacock M.E. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases / M.E. Peacock, R.M. Arce, C.W. Cutler // *Oral Dis.* — 2017. — Vol. 23(7). — p. 866-888.
7. Bassetti M. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients / M. Bassetti, J. Garnacho-Montero, T. Calandra // *Intensive Care Med.* — 2017. — Vol. 43(9) — p. 1225-1238. — DOI: 10.1007/s00134-017-4731-2
8. Dabiri S. Comparative analysis of proteinase, phospholipase, hydrophobicity and biofilm forming ability in *Candida species* isolated from clinical specimens / S. Dabiri, M. Shams-Ghahfarokhi, M. Razzaghi-Abyaneh // *J Mycol Med.* — 2018. — Vol. 28(3) — p. 437-442. — DOI: 10.1016/j.mycmed.2018.04.009
9. Yeh Y.C. *Candida albicans* Aro1 affects cell wall integrity, biofilm formation and virulence / Y.C. Yeh, H.Y. Wang, C.Y. Lan // *J Microbiol Immunol Infect.* — 2020. — Vol. 53(1). — p. 115-124. — DOI: 10.1016/j.jmii.2018.04.002

10. Zhu G.D. Identification of differentially expressed genes and signaling pathways with Candida infection by bioinformatics analysis / G.D. Zhu, L.M. Xie, J.W. Su // Eur J Med Res. — 2022. — Vol. 27 — p. 43. — DOI: 10.1186/s40001-022-00651