

Особенности *Candida auris*: патогенность, факторы риска, антибиотикоустойчивость, меры профилактики

Чувинова И. В.

к.п.н., доцент, кафедра медицинской биологии

Белова В. В.

старший лаборант, кафедра медицинской биологии

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Тамбов, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Белова Валерия Владимировна; **e-mail:** vuz.lera@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. В связи с пандемией высоколетального микоза, вызванного *Candida auris*, появляется необходимость всестороннего изучения данного возбудителя. Активное распространение инфекции началось после 2016 года (первоначально этот представитель рода *Candida* был открыт в 1996 году в Южной Корее). Данный вид обнаруживается на всех континентах, кроме Антарктиды, и при ряде условий может быть причиной оппортунистической инфекции. **Цель данной работы** – выявить факторы, обуславливающие высокий патогенный потенциал *Candida auris* и дать представление об основных мерах профилактики распространения микоза, вызванного данным возбудителем. **Материалы и методы.** Тип исследования – обзор литературы. Поиск научной информации осуществляли в следующих базах данных: научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, PubMed (база данных, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) США). В обзор включались публикации по теме исследования, вышедшие преимущественно за последние 4 года. **Результаты исследования.** Получены актуальные сведения в области морфологии, обмена веществ и генетики *Candida auris*. На их основании выявлены существенные отличия *Candida auris* от других видов, которые повышают выживаемость в неблагоприятных абиотических условиях и патогенность, а также способствуют росту антибиотикоустойчивости. **Заключение.** По итогам проведенного исследования *Candida auris* обладает наибольшей патогенностью среди всех остальных представителей рода, в связи с чем возникает необходимость усилить профилактические мероприятия по недопущению распространения микоза, вызванного данным возбудителем, в лечебно-профилактических учреждениях. Также следует внедрить современные методы лабораторной диагностики данной инфекции.

Ключевые слова: кандидоз, антибиотикоустойчивость, патогенность, факторы риска, меры профилактики

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-133-148

Для цитирования: Чувинова И. В., Белова В. В. Особенности *Candida auris*: патогенность, факторы риска, антибиотикоустойчивость, меры профилактики. *Медицина* 2024; 12(4): 133-148

Введение

Среди представителей царства грибов имеется более 100 патогенных видов, которые вызывают заболевания различной степени тяжести (от косметических дефектов до угрожающих жизни состояний) [1]. Грибковая инфекция (микоз) является, как правило, хронической и низкоконтагиозной, может сопровождаться поражением тканей и органов [1].

Ежегодно в мире регистрируется около 12 млн. носителей грибковой инфекции, среди которых около 2 млн. погибают [2]. К последним относятся лица со сниженным иммунитетом на фоне приема цитостатиков, иммуносупрессоров и антибиотиков широкого спектра действия; пациенты с ВИЧ-инфекцией [2,3]. Дополнительным фактором риска для данной категории становится проведение любых медицинских инвазивных процедур, сопровождающихся повреждением кожных покровов (установка катетеров, дренажей и др.), так как одним из путей передачи грибковой инфекции является искусственный путь передачи [2,3]. Следовательно, наиболее подверженными микозам являются клиенты лечебно-профилактических учреждений [2,3].

Проблема распространения грибковой инфекции становится актуальной в связи с ростом заболеваемости микозом, вызванным *C. auris*. Данный кандидоз характеризуется высокой летальностью (72%) в связи с заражением крови и повреждением внутренних органов [2,4]. Лечение осложняется устойчивостью данного вида к антимикотикам и его способностью подавлять иммунный ответ [2,5]. Возбудитель обнаружен на всех континентах, кроме Антарктиды (данные на 2022 год) [3,4,6]. Начало активного распространения отмечается после 2016 года [6]. Случаи заражения зарегистрированы в 27 странах, но частота встречаемости инфекции среди населения различается [2,4]. К странам с низким процентом инфицирования относятся Бельгия, Нидерланды, Австрия, Швейцария, Норвегия, Греция, Объединенные Арабские Эмираты, Иран, Чили, Коста-Рика, Тайвань, Таиланд. Среди стран с большой частотой заражения населения можно назвать Канаду, США, Колумбию, Великобританию, Германию, Францию, Израиль, Индию, Китай, Австралию, Японию [4].

Впервые штамм *C. auris* обнаружили в 1996 году в Южной Корее [4]. Затем в 2008 году в Японии другой штамм этого патогена CM15448 был выделен из наружного слухового прохода (отсюда происходит название видового эпитета – *auris*, что в переводе с латинского языка означает «ухо») [4,7].

Цель данной работы – выявить причины возникновения высокого патогенного потенциала *C. auris* и дать представление об основных мерах профилактики распространения микоза, вызванного данным возбудителем.

Следовательно, **задачами исследования** являются изучение особенностей морфологии, генома, метаболизма и размножения *C. auris*, а также ознакомление с рекомендациями по профилактике видоспецифичного кандидоза.

Материал и методы исследования

Тип исследования – обзор литературы. Поиск научной информации осуществляли в следующих базах данных: научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, PubMed (база данных, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) США).

В обзор включались публикации по теме исследования, вышедшие преимущественно за период с 2020 по 2023 гг. (табл. 1).

Таблица 1. Параметры поиска научной информации

№	Ключевые слова	Год публикации	Всего найдено	Из них включено в предварительную подборку	Повторяющиеся источники из категорий, по ключевым словам	Итого включено в список литературы
База данных eLibrary						
1	Candida auris кандидоз	2020-2023	143	5	-	5
2	Candida auris микроскопия	2020-2023	54	3	2 (1 и 3 категории)	1
3	Candida auris распространение	2020-2023	130	6	3 (1 категория)	3
4	Candida auris сравнительная характеристика	2020-2023	57	4	3 (1, 2 и 3 категории)	1
База данных PubMed						
1	Epidemiology, biology, anti-fungal resistance of Candida auris	2020-2023	29	1	-	1
2	The role of the cell wall of Candida auris in pathogenicity	2020-2023	8	1	-	1
3	Cell wall Candida auris resistance	2020-2023	42	2	1 (2 категория)	1
4	Lipids of Candida auris in drug resistance	2020-2023	35	1	-	1
5	The role of transporters of Candida auris in antibiotic resistance	2020-2023	5	1	-	1
6	Metabolic differences of Candida auris	2020-2023	38	1	-	1

Общее количество литературных источников, включенных в данную работу, составило 21. Из этого числа мы выделили несколько категорий по содержанию:

- Научные публикации, непосредственно раскрывающие тему исследования: 16.
- Научные публикации, использование которых носит справочный характер и дает общее представление об упоминаемом явлении: 3.
- Учебные издания: 2.

Критерии отбора публикаций для включения в обзор: соответствие теме исследования, наличие ключевых слов в тексте научной работы, полнота раскрытия данных по теме исследования, новизна и актуальность представленных данных.

Результаты

1. Общее описание рода *Candida*. Прежде чем перейти к частной характеристике вида *C. auris*, необходимо дать понятие о главных признаках всех представителей рода *Candida*. Грибы рода *Candida* состоят из овальных клеток (бластоспор) размером 4-8 мкм, размножающихся почкованием, а также из неклеточного и септированного (клеточного) мицелия [8]. Псевдомицелий образуется путем удлинения зрелых бластоспор, которые не разошлись в результате деления [8]. Вегетативное размножение помимо почкования осуществляется образованием на концах мицелия хламидоспор (характерно для *C. albicans*) [1,8]. Хламидоспора представляет собой двухслойное образование овальной формы с зернистым содержимым [1,8]. Также для *C. albicans* характерно образование ростовых трубок (цилиндрических полых выростов) из бластоспор на жидких питательных средах с сывороткой или плазмой крови при 37°C [1,8]. Представители рода *Candida* не образуют капсул (за исключением *C. auris*) и не обладают уреазной активностью [1].

В пораженных тканях присутствуют в виде псевдомицелия [1].

Относятся к условно-патогенным микроорганизмам, вызывающим оппортунистические инфекции [1]. Представители рода *Candida* при нормальном иммунном статусе организма-хозяина являются безвредными комменсалами, населяющими его слизистые оболочки, кожные покровы и пищеварительный тракт (пищевод, толстый кишечник) [3]. Их конкурентами являются преимущественно прокариоты (лактобациллы и бифидобактерии), являющиеся частью нормальной микрофлоры [3]. Однако при снижении иммунитета (на фоне приема некоторых лекарств: антибиотиков, цитостатиков, иммуносупрессоров) или течения некоторых болезней (ВИЧ-инфекция, радиационное поражение) наблюдается аномальное увеличение содержания представителей рода *Candida* в микрофлоре организма-хозяина [3]. В данных условиях наблюдается проникновение этих микроорганизмов в эпителий и их дальнейшее распространение с током крови, что приводит к развитию кандидоза, который может сопровождаться поражением внутренних органов [3].

2. Факторы патогенности представителей рода *Candida* и стадии развития кандидозной инфекции. К основным факторам патогенности, характерным для всех представителей рода *Candida*, относятся [3]:

1. Способность к адгезии.
2. Выработка ферментов агрессии: протеазы, аспартил-протеиназы и фосфолипазы. Эти ферменты облегчают проникновение в клетку посредством разрушения цитоплазматической мембраны.
3. Образование биопленок на поверхности медицинского оборудования и в организме-хозяине (на слизистых оболочках, в тканях), которая является одной из

причин выживания грибов, поскольку в составе биопленок они защищены от лекарственных препаратов, включая антибиотики, антимикотики и фагоциты. Поэтому антимикотики и механизмы естественной защиты человека порой бессильны перед такими инфекциями. Биопленки могут быть образованы микроорганизмами одного или нескольких видов.

4. Формирование псевдомицелия, облегчающего проникновение патогена в ткани организма-хозяина.
5. Способность к гемолизу (выработка гемолизина, являющегося токсином).
6. Подавление жизнедеятельности прокариот, относящихся к естественной микрофлоре слизистых оболочек и выполняющих защитную функцию.
7. Способность вызывать смешанные инфекции с другими представителями рода *Candida*.

Решающую роль в развитии кандидозной инфекции выполняет формирование биопленки, которое проходит несколько стадий [3]:

1. Адгезия к поверхности планктонных клеток с помощью фибрилл клеточной стенки, состоящих из гликопротеина. Специфическую адгезию к эпителиальным клеткам осуществляют адгезины (особые белки, расположенные на поверхности клеточной стенки патогена и предназначенные для осуществления контакта с клетками организма-хозяина). Адгезины кандид обладают способностью к мимикрии рецепторных белков клеток инфицированного организма, что снижает силу иммунного ответа.
2. Собственно формирование биопленки осуществляется в четыре этапа. На первом этапе (фаза пролиферации) происходит нарастание клеточной массы путем деления. Второй этап (фаза филаментации) состоит в образовании клетками гиф. На третьем этапе (фаза созревания биопленки) происходит отложение полисахаридной массы вокруг клеток, которая склеивает их с образованием единой поверхности. Четвертый этап (фаза рассеивания) заключается в высвобождении из биопленки слабоприкрепленных к ней клеток, которые затем служат основателями новых колоний, что способствует дальнейшему распространению инфекции по организму.

Биопленка препятствует проникновению в клетки антибиотиков и фунгицидных средств за счет наличия полисахаридного матрикса, окружающего клетки и защищающего их от контакта с лекарством [3]. Отмечено, что противогрибковые препараты становятся неэффективными через 72 часа, что совпадает со временем созревания биопленки [3]. Также биопленка предохраняет клетки от иммунных реакций организма-хозяина [3].

В биопленке *C. albicans* существует несколько типов клеток: одиночные дрожжевые клетки округлой формы, псевдогифы и настоящие гифы [3]. Такой тип биопленки является самым распространенным у пациентов стационара [3]. Таким образом, биопленка поддерживает структурную неоднородность клеточной массы [3].

3. Характеристика *Candida auris*. Теперь перейдем к частной характеристике вида *C. auris*, которая дает понять причины его высокой вирулентности.

Особенности колоний. На среде Сабуро *C. auris* формировали непрозрачные колонии кремового цвета, с гладкой поверхностью и мягкой консистенцией [9,10]. Край колонии светлый, с тонким ободком [10]. Диаметр колонии составил приблизительно 4 см [10]. Дрожжевые клетки, располагающиеся на поверхности плотной питательной среды, формируют скопления размером от 12 до 50 мкм, с полукруглой вершиной, число которых в центробежном направлении увеличивалось [9]. В данных скоплениях клетки в стадии почкования встречаются как исключение [9]. По сравнению с *C. albicans* внутренняя полость в этих образованиях отсутствовала [9]. Благодаря наличию внешнего липидного слоя повышаются адгезивные свойства клеток, что приводит к возникновению биопленок особого строения (форма плато, валиков) [9].

Особенности строения мицелия. Формирует истинный мицелий, не образует хламидоспор и ростовых трубок [4,7,10]. Однако при содержании в питательной среде 10% NaCl, что служило моделью солевого стресса, наблюдалось формирование псевдомицелия из неразделенных дочерних клеток [4,5,7]. Также псевдомицелий в виде сгустков формируется при проникновении в ткани организма, что позволяет клеткам *C. auris* сохраняться в новых условиях за счет снижения их антигенности и уменьшения степени иммунного ответа организма [4,5].

Особенности клеточного строения. Форма отдельных клеток варьировала от яйцевидной (3×4 мкм) до овальной (2-3,3×2,4-5 мкм) [10]. Клеточная стенка *C. auris* в 2 раза толще (0,5-0,6 мкм) по сравнению с *C. albicans* (0,3 мкм) и состоит из двух слоев: тонкого наружного темного (0,05-0,07 мкм) и внутреннего, более объемного (0,45-0,53 мкм) [10]. Клеточная стенка *C. auris* содержит глюкан, хитин, маннан и гликопротеины, причем хитин и сфинголипиды способствуют антибиотикоустойчивости данного патогена [11,12,13]. Так, у штаммов, обладающих повышенной резистентностью к фунгицидным препаратам, отмечен повышенный уровень хитина клеточной стенки [13]. Размеры зрелой дрожжевой клетки *C. auris* были в 2-3 раза меньше (от 2 до 5 мкм), чем у *C. albicans* [10].

В клеточной стенке *C. auris* находится различное количество рубцов (от 1 до 3), которые имеют различное расположение: апикальное, латеральное (вблизи вершины), апикально-латеральное и апикально-двойное латеральное [10]. У *C. albicans* имеется только один апикальный рубец [10]. Следовательно, *C. auris* дает большее количество дочерних клеток, чем *C. albicans* (из 3 рубцов у *C. auris* может одновременно появиться соответствующее количество потомков, что является большим преимуществом в колонизации поверхности

и последующем проникновении в ткани) [10]. Средний диаметр рубца в 2 раза меньше (0,12 мкм) в сравнении с *C. albicans* (0,24 мкм), а ширина рубцового «кольца» у *C. auris* в 12 раз меньше (0,10 мкм), чем у *C. albicans* (1,15 мкм) [10]. Таким образом, по сравнению с *C. albicans* клетки *C. auris* имеют меньший размер, более толстую клеточную стенку, меньшие значения ширины и диаметра рубцового «кольца», что приводит к росту антибиотикоустойчивости по нескольким причинам: 1.) более прочная клеточная стенка защищает от проникновения антибиотиков и фунгицидных средств; 2.) через область рубца клеточной стенки идет проникновение лекарственных препаратов, и чем эта область менее выражена, тем выше резистентность штамма.

Клетки располагались одиночно, парами и группами [10]. Отмечена способность клеток к образованию скоплений, но плотность биопленки меньше, чем у *C. albicans* [10,14]. В работе [14] было экспериментально доказано, что способность к образованию биопленки у *C. albicans* в 2 раза выше по сравнению с *C. auris* ($p > 0,05$).

Клетки *C. auris* имели наружный липидный слой диаметром от 0,9 до 1,5 мкм, который в 4 раза толще клеточной стенки [10]. В зрелой клетке большую часть цитоплазмы занимало одно крупное липидное включение твердой консистенции [10]. Объем плоских вакуолей, располагавшихся вокруг липидных включений, был незначительным [10]. Напротив, в растущей клетке присутствовала единственная крупная вакуоль [10]. Содержимое этих вакуолей напоминало гранулы и нити [10]. Формирование липидного внешнего слоя состоит из нескольких стадий [10]: 1) размягчение края или центра липидного включения; 2) прилегающие к этому включению вакуоли поглощали «оттаявшие» липиды и транспортировали их сначала в периплазматическое пространство, а затем на поверхность клеточной стенки; 3) образование отдельных липидных скоплений на поверхности клеточной стенки; 4) соединение этих скоплений в один слой, который сразу после образования может иметь неодинаковую толщину.

Липидный слой формируется только в зрелых клетках *C. auris* [10]. Его наличие дает следующие важные преимущества [2,9,10]: 1) **повышение** адгезивных свойств и, следовательно, устойчивости биопленки, что приводит к облегчению колонизации различных поверхностей и росту патогенности (так на колонизацию предметов окружающей среды и пациента отводится всего 4 часа, а на развитие инфекции – 2 дня); 2) **защита** от абиогенных факторов (к примеру, от высыхания), что позволяет сохраняться в окружающей среде до 2 недель; 3) **устойчивость** к действию противогрибковых препаратов за счет снижения их проникновения в клетку; 4) **защита** от фагоцитоза. *C. auris* не единственный вид патогенных микромицетов, для которых характерно наличие капсулы. Вторым представителем является возбудитель криптококкоза *Cryptococcus neoformans*, который имеет полисахаридную капсулу, угнетающую клеточный и гуморальный иммунитет [8,10]. Наличие капсулы характерно и для бактерий, в этом случае она состоит из полисахаридов или белков [8]. К примеру, капсула *Yersinia pestis* угнетает активность макрофагов, что позволяет данному возбудителю сохраняться в лимфоидной ткани и размножаться в макрофагах [8]. Таким образом, липидная капсула характерна только для

C. auris, что отличает данный вид от всех остальных микроорганизмов [8]. Также у *C. auris* отмечен более высокий уровень хроматизации интерфазного ядра (большее количество хромосом) по сравнению со всеми остальными представителями царства Грибы [10].

Геном. Геном *C. auris* содержит гены факторов патогенности других видов рода *Candida* (гены, ответственные за образование биопленок, адгезинов, ферментов агрессии (протеаз, липаз, аспартил протеаз), эффлюксных помп) [4,5]. К примеру, множественная лекарственная устойчивость *C. auris* обусловлена общими генами резистентности с *C. albicans*, *C. lusitaniae* и *C. haemulonii*: *C. lusitaniae* обладает устойчивостью к амфотерицину В, а *C. haemulonii* – к азоламу и амфотерицину В [4,5].

Отмечено, что 40% белков *C. auris* ортологичны белкам *C. albicans*, *C. lusitaniae* и *C. haemulonii*, но остальное количество в протеоме представлено гипотетическими и малоизученными белками [4,5]. Так, *C. auris* имеет значительное количество генов, которые не ортологичны генам *C. albicans*, например, гены, сходные с переносчиком никотиновой кислоты TNA1 и с семейством олигопептидных переносчиков (OPT) (транспорт дипептидов) [15]. При этом количество транспортеров TNA1 *C. auris* было увеличенным, что позволяет патогену приобрести повышенную выживаемость и вирулентность за счет использования альтернативных источников углерода (например, дипептидов, пролина, яблочной кислоты) [15]. Также было выяснено, что у *C. auris* при внесении в питательную среду альтернативных источников углерода активизировалось большее количество генов (1275 генов с повышенной и 1123 гена с пониженной регуляцией) по сравнению с *C. albicans* (1163 генов с повышенной и 1024 гена с пониженной регуляцией) [15].

C. auris филогенетически связан с *C. haemulonii*, но главными отличиями его от последнего являются неспособность образовывать псевдомицелий при росте на кукурузном агаре и фетальной бычьей сыворотке и рост при 42 градусах по Цельсию [7].

Филогенетические клады. Существует 5 клад *C. auris*: 1) южноазиатская (Индия, Пакистан, Великобритания, США, Россия); 2) восточноазиатская (Япония, Южная Корея, США); 3) южноафриканская (Южная Африка, Великобритания, США); 4) южноамериканская (Колумбия, Венесуэла, США), 5) иранская (Иран) [4,6,7].

Факторы патогенности.

А) Специфичные для вида факторы патогенности.

- *C. auris* имеет особый механизм подавления образования нейтрофилами внеклеточных «ловушек» путем ингибирования высвобождения фагоцитами эластазы для образования филаментов из ДНК и белков [4]. В работе [16] экспериментальным путем было доказано, что в этом процессе главную роль играет маннан клеточной стенки *C. auris*, который маскирует иммуностимулирующие компоненты, тем самым сохраняя патоген от атаки нейтрофилов. Причем у других

видов рода *Candida* (*C. albicans* и *C. glabrata*) маннан клеточной стенки не оказывал влияния на активность нейтрофилов [16]. Похожий способ имеется и у *Yersinia pestis* (особый белок чумной палочки разрушает актиновые филаменты фагоцита, что также ведет к уничтожению внеклеточной «ловушки») [8].

- Способность к образованию клеточных скоплений позволяет возбудителю длительно находиться в тканях организма за счет снижения патогенности [4,5].

- Липидная капсула *C. auris* защищает от поглощения фагоцитами, а также придает дополнительную устойчивость биопленкам и клеточным агрегатам [7,9,10]. Наличие внешнего липидного слоя в совокупности со способностью к образованию псевдогиф в неблагоприятных условиях позволяет выживать на коже человека и поверхностях окружающей среды в течение нескольких недель и даже переносить воздействие некоторых широко используемых дезинфицирующих средств [17]. Это ускоряет передачу патогенна между пациентами.

- В отличие от *C. haemulonii* у *C. auris* при 42°C сохраняется активность аспартилпротеиназы, внеклеточного фермента, который обеспечивает распространение инфекции по организму путем разрушения его тканей и препятствия работе системы комплемента [5,7]. Также аспартилпротеиназа участвует в формировании биопленок и сохранении целостности клеточной стенки [4,7]. Способность выживать при высоких температурах (до 42 градусов по Цельсию) не характерна для других представителей рода *Candida* [17]. Это свойство сближает *C. auris* с некоторыми бактериями (например, с *Listeria monocytogenes*) [18]. *Listeria monocytogenes* при 42,8 градусах Цельсия образует длинные клеточные цепи длиной до 60 микрон, которые похожи на псевдогифы *C. auris*, образующиеся при неблагоприятных условиях (при повышенной солености (>10% NaCl)) [18].

- Специфические мутации в молекулярных мишенях антибиотиков и фунгицидных препаратов. Так, отмечено высокое число копий в ERG11, кодирующем фермент ланостерол-14- α -деметилазу, который является мишенью для флуконазола [15]. Вследствие мутации гена FKS1 (фермент 1,3-бета-глюкасинтаза), приобретает устойчивость к эхинокандинам, а мутации, приводящие к замене аминокислоты, в генах-гомологах фактора транскрипции Flo8 *C. albicans* защищают от действия полиенов [2]. Таким образом, с помощью данного механизма *C. auris* приобретает резистентность к трем известным группам фунгицидных препаратов: азолам (на примере флуконазола), полиенам и эхинокандинам [2].

Б) Специфичные для рода факторы патогенности.

- Эффлюксная помпа (трансмембранные белки, которые удаляют антибиотик из клетки путем его транспорта против градиента концентрации за счет использования энергии АТФ или энергии потока протонов) [19]. Эффлюксная помпа находится в

плазматической мембране и выполняет функцию внутриклеточного насоса [19]. Это является еще одним механизмом антибиотикоустойчивости *C. auris* [2,4]. Наличие эффлюксной помпы характерно и для бактерий [19]. Однако *C. auris* имеет отличия в строении эффлюксной помпы по сравнению с *C. albicans*. Результаты опыта, описанного в работе [20], доказывают, что делеция двух генов пептидных транспортеров BNJ08_003830 и BNJ08_005124 привела к заметному снижению переноса используемых в эксперименте ди- и трипептидов, также делеция в гене BNJ08_005124 являлась причиной повышения лекарственной устойчивости к пептидно-нуклеозидному препарату Никкомицин Z, а также к ингибитору глюкозамин-6-фосфатсинтазы L-норвалил-N3-(4-метоксифумароил)-L-2,3-диаминопропионовой кислоте (Nva-FMDP). Таким образом, эффлюксная помпа *C. auris* более эффективно удаляет фунгицидные препараты по сравнению с таковой у *C. albicans*.

- Гемолитическая, протеолитическая и липазная активность [3-5,14]. Хотя представители вида *C. auris* могут расти на агаре Сабуро и мясо-пептонном агаре, наиболее благоприятной для них средой является кровяной агар, что не характерно для *C. albicans* (данный вид наиболее предпочитает агар Сабуро), однако в кислой среде *C. albicans* проявляет способность к гемолизу [21]. Гемолитическая активность представителей рода *Candida* сходна с таковой у некоторых болезнетворных бактерий (стафилококков, стрептококков, энтерококков, *Burkholderia pseudomallei*) [1,8]. *C. auris*, как и другие представители рода, расщепляет антитела при помощи протеаз и разрушает клеточные мембраны посредством фосфолипаз [4,5,14]. Однако способность *C. auris* к разрушению антител протеазами выше по сравнению с *C. albicans* [14].

- Общая биоцидная активность. Хотя все представители рода *Candida* обладают способностью разрушать клетки организма-хозяина, но степень данной способности различна у отдельных представителей. Например, в опыте [14] *C. auris* имеет более высокое биоцидное действие в отношении буккальных эпителиоцитов человека по сравнению с *C. albicans* ($p > 0,05$).

4. Механизмы и пути передачи микоза, вызванного *C. auris*, способы профилактики его возникновения. Существенное значение в распространении грибковой инфекции играет искусственный, или артификальный путь передачи. Например, он имеет место при невыполнении персоналом правил асептики и антисептики, нарушении режимов дезинфекции и стерилизации медицинского инструментария и приборов в лечебно-профилактических учреждениях. Возможен и контактный путь (через зараженные поверхности медицинского оборудования, где происходит сохранение патогена до 2 недель; в случае соприкосновения контаминированных пациентов и медицинского персонала при проведении различных медицинских манипуляций без необходимых у последних индивидуальных средств защиты) [2]. Фактором, способствующим проникновению внутрь организма, является проведение инвазивных процедур (установка

катетеров, дренажей и имплантантов, пересадка органов) [2,3]. Заражение любых поверхностей происходит за 4 часа, клинические симптомы развиваются через 2 дня от момента внедрения патогена в организм [2].

В качестве одной из мер профилактики проводят дезинфекцию многоразового медицинского оборудования (стетоскопов, градусников и др.) и прочих поверхностей в лечебно-профилактических учреждениях [7]. Так, для дезинфекции поверхностей рекомендуется использовать раствор хлоргексидина (0,2-4%), перекись водорода, ультрафиолетовое излучение [2]. Медицинскому персоналу необходимо обрабатывать руки 4% раствором хлоргексидина и использовать одноразовые халаты, перчатки, маски [2]. В случае выявления инфекции, пациента изолируют в отдельный бокс и ограничивают число медицинских работников, которые должны с ним контактировать [2]. Зараженных пациентов следует обследовать не менее 1 раз в неделю в течение 3 месяцев, причем перед обследованием пациент не должен принимать антимикотические препараты [2]. Для предотвращения возникновения устойчивых к лекарствам штаммов необходимо ограничить применение антибиотиков и фунгицидных средств в профилактических целях [2]. Также следует воздержаться от необоснованной катетеризации вен в целях предотвращения заноса *C. auris* [2].

Заключение

Таким образом, признаками, присущими только *C. auris* в пределах царства Грибы, является более высокий уровень хроматизации интерфазного ядра (большее количество хромосом), а в пределах рода: наличие липидной капсулы, способность к образованию скоплений; подавление образования внеклеточной ловушки нейтрофилов при помощи содержащегося в клеточной стенке маннана; повышенная протеазная и биоцидная активность; отсутствие инактивации фермента агрессии аспартил протеиназы при 42°C; наличие мутаций в генах молекулярных мишеней антибиотиков и фунгицидных средств и в генах эффлюксных помп (данные мутации отличают *C. auris* от *C. albicans*); более сильный транскрипционный ответ на присутствие в среде альтернативных источников углерода по сравнению с таковым у *C. albicans*, что повышает выживаемость и вирулентность данного патогена. **Причем можно отметить, что наличие липидной капсулы у *C. auris* является уникальным среди всей биоты.**

Подавление иммунного ответа осуществляется за счет как специфических характеристик вида (наличие внешнего липидного слоя, ингибирование образования внеклеточной ловушки нейтрофилов), так и общих признаков рода (наличие протеаз, расщепляющих антитела, и адгезинов, способных к мимикрии клеточных рецепторов).

Антибиотикоустойчивость *C. auris* также может определяться как особенностями вида (строение клетки (внешний липидный слой, меньшая область рубцового «кольца» и

толстая клеточная стенка), наличие мутаций генов молекулярных мишеней антимикотиков и эффлюксных помп, общие гены резистентности с *C. albicans*, *C. lusitanae* и *C. haemulonii*), так и признаками, общими для микромицетов и бактерий (эффлюксная помпа, образование биопленки, способность к агрегации). Антибиотикоустойчивости *C. auris* способствуют также наличие хитина в клеточной стенке, что характерно для всех представителей царства Грибы (отмечено, что у штаммов, обладающих более выраженной резистентностью, хитина в клеточной стенке было больше). По сравнению с *C. albicans* клетки *C. auris* имеют меньший размер, более толстую клеточную стенку, меньшие значения ширины и диаметра рубцового «кольца», что приводит к росту антибиотикоустойчивости.

Высокая выживаемость *C. auris* обусловлена формированием псевдомицелия в неблагоприятных абиотических условиях окружающей среды (например, при повышенной солености), что увеличивает время нахождения патогена на различных поверхностях до 2 недель, и наличием внешнего липидного слоя, который также обеспечивает защиту клеток от различных стрессовых факторов среды. Патогенность обеспечивается наличием липидного слоя (повышает адгезивность клеток и прочность биопленки, предохраняет патоген от иммунных реакций организма-хозяина), способностью к образованию псевдогиф (позволяют патогену долго персистировать в тканях за счет снижения антигенности), особенностями состава клеточной стенки (маннан клеточной стенки маскирует иммуностимулирующие элементы, что позволяет уклониться от атаки нейтрофилов), повышенной активностью ферментов агрессии (в отличие от других представителей рода *Candida* аспартил протеиназа *C. auris* продолжает функционировать при 42 градусах по Цельсию; также протеаза *C. auris* обладает более выраженной способностью к разрушению антител по сравнению с таковой у *C. albicans*), гемолизом за счет выработки токсина гемолизина (причем колонии *C. auris* лучше растут на кровяном агаре, чем на среде Сабуро, что не характерно для остальных представителей рода *Candida*; это указывает на более высокую адаптированность *C. auris* к нахождению в кровяном русле), способностью *C. auris* формировать большее количество дочерних клеток, чем *C. albicans* (из 3 рубцов у *C. auris* может одновременно появиться соответствующее количество потомков, что является большим преимуществом в колонизации поверхности и последующем проникновении в ткани), более сильным транскрипционным ответом на присутствие в среде альтернативных источников углерода и повышенной биоцидной активностью по сравнению с *C. albicans*.

В связи с высоким патогенным потенциалом *C. auris*, который отличает данный вид от всех других представителей рода *Candida*, необходимо существенно усилить инфекционный контроль за данным возбудителем и провести необходимые профилактические мероприятия в лечебно-профилактических учреждениях, а также внедрить современные методы дезинфекции, стерилизации и лабораторной диагностики.

Литература

1. Воробьев А.А., Кривошеин Ю.С., Ширококов В.П. Медицинская и санитарная микробиология: учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 464 с.
2. Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии* 2020; 19(1): 20-25, doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081
3. Кольцов И.П., Стрельникова Н.В., Витько Е.В. и др. Микробиологические свойства условно-патогенных сахарометов рода *Candida* при хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал* 2023; 1(91): 19-26. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26
4. Хайтович А.Б., Кравченко А.Н., Яковлева Е.В. *Candida auris* как причина заболевания у людей. *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире* 2021; 3(29): 7-17.
5. Хайтович А.Б., Яковлева Е.В. *Candida auris* как причина внутрибольничных инфекций. *Успехи медицинской микологии* 2020; 21: 258-266.
6. Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П. Региональные особенности распространения *Candida auris*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021; 23(2): 117-125, doi: 10.36488/смас.2021.2.117-125
7. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Ермакова А.А. Биологические свойства *Candida auris*. *Успехи медицинской микологии* 2022; 23: 120-123.
8. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х томах. Том 2: Учебник. Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 480 с.
9. Васильева Н.В., Степанова А.А., Круглов А.Н., и др. Сканирующая электронная микроскопия дрожжевых клеток *Candida auris*. *Проблемы медицинской микологии* 2020; 22(1): 52-57, doi: 10.24412/1999-6780-2020-1-52-57
10. Васильева Н.В., Круглов А.Н., Степанова А.А., и др. Цитологические особенности дрожжевых клеток мультирезистентного патогена *Candida auris*. *Проблемы медицинской микологии* 2018; 20(3): 3-7.
11. Garcia-Rubio R., de Oliveira H.C., Rivera J., Trevijano-Contador N. The Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* Species. *Front Microbiol.* 2020; 10: 2993, doi: 10.3389/fmicb.2019.02993
12. Kumar M., Singh A., Kumari S., et al. Sphingolipidomics of drug resistant *Candida auris* clinical isolates reveal distinct sphingolipid species signatures. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2021; 1866(1): 158815, doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158815
13. Shahi G., Kumar M., Skwarecki A.S., et al. Fluconazole resistant *Candida auris* clinical isolates have increased levels of cell wall chitin and increased susceptibility to a glucosamine-6-phosphate synthase inhibitor. *Cell Surf.* 2022; 8: 100076, doi: 10.1016/j.tcs.2022.100076
14. Александрова Н.А., Заславская М.И., Игнатова Н.И., Махрова Т.В. Сравнительная характеристика патогенного потенциала *Candida albicans* и *Candida auris*. *Проблемы медицинской микологии* 2023; 25(2): 80.
15. Brandt P., Mirhakkak M.H., Wagner L., et al. High-Throughput Profiling of *Candida auris* Isolates Reveals Clade-Specific Metabolic Differences. *Microbiol Spectr.* 2023; 11(3): e0049823, doi: 10.1128/spectrum.00498-23
16. Horton M.V., Johnson C.J., Zarnowski R., et al. *Candida auris* Cell Wall Mannosylation Contributes to Neutrophil Evasion through Pathways Divergent from *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *mSphere* 2021; 6(3): e0040621, doi: 10.1128/mSphere.00406-21

17. Du H., Bing J., Hu T., Ennis C.L., Nobile C.J., Huang G. Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.* 2020; 16(10): e1008921, doi:10.1371/journal.ppat.1008921
18. Rowan N.J., Anderson J.G. Effects of above-optimum growth temperature and cell morphology on thermotolerance of *Listeria monocytogenes* cells suspended in bovine milk. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64(6): 2065-2071, doi: 10.1128/AEM.64.6.2065-2071.1998
19. Фелькер И.Г., Гордеева Е.И., Ставицкая Н.В., и др. Перспективы и препятствия для клинического применения ингибиторов эффлюксных помп *Mycobacterium tuberculosis*. *Биологические мембраны* 2021; 38(5): 317-339, doi: 10.31857/S0233475521050054
20. Khatoon R., Sharma S., Prasad R., Lynn A.M., Prakash A., Banerjee A. Genome-wide analysis of PTR transporters in *Candida* species and their functional characterization in *Candida auris*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022; 106(11): 4223-4235, doi: 10.1007/s00253-022-11998-9.
21. Игнатова Н.И., Заславская М.И., Александрова Н.А., и др. Сравнительная оценка ферментативной и биоцидной активности *Candida auris* и *Candida albicans*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2023; 100(3): 203-209, doi: 10.36233/0372-9311-301

Features of *Candida Auris*: Pathogenicity, Risk Factors, Antibiotic Resistance, Preventive Measures

Chuinova I. V.

PhD (Pedagogics), Assistant Professor, Chair for Medical Biology

Belova V. V.

Senior laboratory assistant, Chair for Medical Biology

Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation

Corresponding Author: Belova Valeria; **e-mail:** vuz.lera@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction. Due to the pandemic of highly detailed mycosis caused by *Candida auris*, there is a need for a comprehensive study of the pathogen. The active spread of the infection began after 2016 (initially, this representative of the genus *Candida* was discovered in 1996 in South Korea). This species is found on all continents except Antarctica, and under a number of conditions can be the cause of an opportunistic infection. **The purpose of this work** is to identify the factors causing the high pathogenic potential of *Candida auris* and to give an idea of the main measures preventing the spread of mycosis caused by this pathogen. **Materials and methods.** The type of research is a literature review. The search for scientific information was carried out in the following databases: scientific electronic library eLibrary.RU, PubMed (database created by the National Center for Biotechnology Information (NCBI) USA). The review included publications on the research topic that were published mainly over the past 4 years. **The results of the study.** Up-to-date information has been obtained in the field of morphology, metabolism and genetics of *Candida auris*. Based on it, significant differences between *Candida auris* and other species have been identified, increasing survival rates in adverse abiotic conditions and pathogenicity, as well as contributing to the growth of antibiotic resistance. **Conclusion.** According to the results of the study, *Candida auris* has the highest pathogenicity among all other representatives of the genus, which makes it necessary to strengthen measures preventing the spread of mycosis caused by this pathogen in medical institutions. Modern methods of laboratory diagnosis of this infection should also be introduced.

Keywords: candidiasis, antibiotic resistance, pathogenicity, risk factors, preventive measures

References

1. Vorob'yev A.A., Krivoshein Yu.S., Shirobokov V.P. Meditsinskaya i sanitarnaya mikrobiologiya: uchebnoye posobiye dlya studentov vysshikh meditsinskikh uchebnykh zavedeniy [Medical and sanitary microbiology: a textbook for students of higher medical educational institutions.] Moscow: Publishing center «Academia», 2003. (In Russ.)
2. Ivanov A.A., Kulichenko T.V. Candida auris: problemy diagnostiki i lecheniya. [Candida auris: problems of diagnosis and treatment. Issues of modern pediatrics.] *Voprosy sovremennoy pediatrii [Issues of modern pediatrics]* 2020; 19(1): 20-25, doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081. (In Russ.)
3. Kol'tsov I.P., Strel'nikova N.V., Vit'ko Ye.V., et al. Mikrobiologicheskiye svoystva uslovno-patogennykh sakharamitsetov roda Candida pri khronicheskikh, retsidiviruyushchikh infektsionno-vospalitel'nykh protsessakh (obzor literatury) [Microbiological properties of conditionally pathogenic saccharomycetes of the genus Candida in chronic, recurrent infectious and inflammatory processes (literature review).] *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal]* 2023; 1(91): 19-26, doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26. (In Russ.)
4. Khaytovich A.B., Kravchenko A.N., Yakovleva Ye.V. Candida auris kak prichina zabolevaniya u lyudey [Candida auris as a cause of disease in humans.] *Fundamental'nyye i prikladnyye issledovaniya v sovremennom mire [Fundamental and applied research in the modern world]* 2021; 3(29): 7-17. (In Russ.)
5. Khaytovich A.B., Yakovleva Ye.V. Candida auris kak prichina vnutribol'nichnykh infektsiy [Candida auris as a cause of nosocomial infections.] *Uspekhi meditsinskoy mikologii [Advances in medical mycology]* 2020; 21: 258-266. (In Russ.)
6. Barantsevich N.Ye., Levanova V.V., Barantsevich Ye.P. Regional'nyye osobennosti rasprostraneniya Candida auris [Regional features of the spread of Candida auris.] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]* 2021; 23(2): 117-125, doi: 10.36488/cm.ac.2021.2.117-125. (In Russ.)
7. Yenoktayeva O.V., Nikolenko M.V., Yermakova A.A. Biologicheskiye svoystva Candida auris [Biological properties of Candida auris.] *Uspekhi meditsinskoy mikologii [Advances in medical mycology]* 2022; 23: 120-123. (In Russ.)
8. Zverev V.V., Boychenko M.N. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. V 2-kh tomakh. Tom 2. uchebnoye posobiye po distsipline «Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya» dlya studentov uchrezhdeniy vysshego professional'nogo obrazovaniya, obuchayushchikhsya po spetsial'nostyam 060101.65 «Lechebnoye delo», 060103.65 «Pediatriya», 060104.65 «Mediko-profilakticheskoye delo» [Medical microbiology, virology and immunology. In 2 volumes. Volume 2.] Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)
9. Vasil'yeva N.V., Stepanova A.A., Kruglov A.N., et al. Skaniruyushchaya elektronnaya mikroskopiya drozhzhevykh kletok Candida auris [Scanning electron microscopy of Candida auris yeast cells.] *Problemy meditsinskoy mikologii [Problems of medical mycology]*. 2020; 22(1): 52-57, doi: 10.24412/1999-6780-2020-1-52-57. (In Russ.)
10. Vasil'yeva N.V., Kruglov A.N., Stepanova A.A., et al. Tsitologicheskiye osobennosti drozhzhevykh kletok mul'tirezistentnogo patogena Candida auris [Cytological features of yeast cells of the multidrug-resistant pathogen Candida auris.] *Problemy meditsinskoy mikologii [Problems of medical mycology]* 2018; 20(3): 3-7. (In Russ.)
11. Garcia-Rubio R., de Oliveira H.C., Rivera J., Trevijano-Contador N. The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species. *Front Microbiol.* 2020; 10: 2993, doi: 10.3389/fmicb.2019.02993
12. Kumar M., Singh A., Kumari S., et al. Sphingolipidomics of drug-resistant Candida auris clinical isolates reveal distinct sphingolipid species signatures. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021; 1866(1): 158815, doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158815
13. Shahi G., Kumar M., Skwarecki A.S., et al. Fluconazole resistant Candida auris clinical isolates have increased levels of cell wall chitin and increased susceptibility to a glucosamine-6-phosphate synthase inhibitor. *Cell Surf.* 2022; 8: 100076, doi: 10.1016/j.tcs.2022.100076

14. Aleksandrova N.A., Zaslavskaya M.I., Ignatova N.I., Makhrova T.V. Sravnitel'naya kharakteristika patogenogo potentsiala *Candida albicans* i *Candida auris* [Comparative characteristics of the pathogenic potential of *Candida albicans* and *Candida auris*.] *Problemy meditsinskoj mikologii* [Problems of medical mycology]. 2023; 25(2): 80. (In Russ.)
15. Brandt P., Mirhakkak M.H., Wagner L., et al. High-Throughput Profiling of *Candida auris* Isolates Reveals Clade-Specific Metabolic Differences. *Microbiol Spectr*. 2023; 11(3): e0049823, doi: 10.1128/spectrum.00498-23
16. Horton M.V., Johnson C.J., Zarnowski R., et al. *Candida auris* Cell Wall Mannosylation Contributes to Neutrophil Evasion through Pathways Divergent from *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *mSphere* 2021; 6(3): e0040621, doi:10.1128/mSphere.00406-21
17. Du H., Bing J., Hu T., Ennis C.L., Nobile C.J., Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020; 16(10): e1008921, doi: 10.1371/journal.ppat.1008921
18. Rowan N.J., Anderson J.G. Effects of above-optimum growth temperature and cell morphology on thermotolerance of *Listeria monocytogenes* cells suspended in bovine milk. *Appl Environ Microbiol*. 1998; 64(6): 2065-2071, doi: 10.1128/AEM.64.6.2065-2071.1998
19. Fel'ker I.G., Gordeyeva Ye.I., Stavitskaya N.V., et al. Perspektivy i prepyatstviya dlya klinicheskogo primeneniya inhibitorov efflyuksnykh pomp *Mycobacterium tuberculosis* [Prospects and obstacles for the clinical use of *Mycobacterium tuberculosis* efflux pump inhibitors.] *Biologicheskiye membrany* [Biological membranes] 2021; 38(5): 317-339, doi: 10.31857/S0233475521050054. (In Russ.)
20. Khatoun R., Sharma S., Prasad R., Lynn A.M., Prakash A., Banerjee A. Genome-wide analysis of PTR transporters in *Candida* species and their functional characterization in *Candida auris*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022; 106(11): 4223-4235, doi: 10.1007/s00253-022-11998-9
21. Ignatova N.I., Zaslavskaya M.I., Aleksandrova N.A., et al. Sravnitel'naya otsenka fermentativnoy i biotsidnoy aktivnosti *Candida auris* i *Candida albicans* [Comparative assessment of the enzymatic and biocidal activity of *Candida aureus* and *Candida albicans*.] *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology] 2023; 100(3): 203-209. doi: 10.36233/0372-9311-301. (In Russ.)