

База данных «Генетические детерминанты вирулентности и устойчивости к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp.»

Е.А.Горемыкина, П.В.Слукин, О.Е.Хохлова, Н.К.Фурсова

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

База данных «Генетические детерминанты вирулентности и устойчивости к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp.» создана и зарегистрирована в Роспатенте (Свидетельство о регистрации №2022623412 от 13.12.2022), содержит информацию о 104 клинических штаммах *Candida* spp., относящихся к 11 видам, выделенных от пациентов лечебных учреждений г. Москвы в период с 2020 по 2021 г., а также 1 штамм, выделенный из пищевого продукта в Республике Крым в 2009 г. База данных включает в себя 7 таблиц уникальной информации, 6 дополнительных таблиц справочной информации, 2 информационные формы и 1 поисковую форму. База данных позволяет систематизировать, учитывать, хранить, сравнивать, презентовать и анализировать клиническую, эпидемиологическую, микробиологическую и молекулярно-генетическую информацию о клинических штаммах *Candida* spp. Она является дополнительным программным инструментом для фундаментальных и прикладных работ в области эпидемиологических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований, предназначена для широкого круга врачей-клиницистов, микробиологов и эпидемиологов.

Ключевые слова: база данных, *Candida*, фенотип, антимикотикорезистентность, вирулентность, биопленкообразование

Для цитирования: Горемыкина Е.А., Слукин П.В., Хохлова О.Е., Фурсова Н.К. База данных «Генетические детерминанты вирулентности и устойчивости к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp.». Бактериология. 2023; 8(3): 41–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-41-47

The database «Genetical determinants of virulence and antimycotic resistance in clinical *Candida* spp. strains»

E.A.Goremykina, P.V.Slugin, O.E.Khokhlova, N.K.Fursova

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

The database «Genetic determinants of virulence and antimycotic resistance in clinical *Candida* spp. strains» was created and registered in the Rospatent (Certificate of Registration No 2022623412 dated 12/13/2022), containing information about 104 clinical strains of *Candida* spp. belonging to 11 species, isolated from the patients of medical centers in Moscow in the period from 2020 to 2021, and also 1 strain isolated from the food product in the Republic of Crimea in 2009. The database contains 7 tables of unique information, 6 additional tables of reference information, 2 information forms, and 1 search form. The database can be used for systematization, accounting, storage, comparison, and analyzing the clinical, epidemiological, microbiological, and molecular-genetic information about clinical *Candida* spp. strains. It is an additional software tool for fundamental and applied works in the field of epidemiological, microbiological, and molecular-genetic researches, it was designed for a broad range of clinicians, microbiologists, and epidemiologists.

Key words: database, *Candida* spp., phenotype, antimycotic resistance, virulence, biofilm formation

For citation: Goremykina E.A., Slugin P.V., Khokhlova O.E., Fursova N.K. The database «Genetical determinants of virulence and antimycotic resistance in clinical *Candida* spp. strains». Bacteriology. 2023; 8(3): 41–47. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-41-47

Для корреспонденции:

Горемыкина Евгения Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская область, г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24
Телефон: (4967) 36-0079

Статья поступила 04.03.2023, принята к печати 29.09.2023

For correspondence:

Evgenia A. Goremykina, Junior Researcher of antimicrobial agents laboratory, molecular microbiology departments, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Address: 24 «Quarter A» Territory, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, 142279, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0079

The article was received 04.03.2023, accepted for publication 29.09.2023

Грибковые заболевания в настоящее время привлекают все большее внимание медицинского сообщества из-за растущей популяции лиц с ослабленным иммунитетом [1–3]. Грибы рода *Candida*, являющиеся наиболее распространенными грибами-комменсалами организма человека и часто присутствующие на кожных покровах, слизистых оболочках желудочно-кишечного и мочеполового трактов, все чаще вызывают инфекционные поражения (кандидоз) у людей с иммунными нарушениями, вызванными факторами внешней среды, иммуносупрессирующими препаратами или соматическими заболеваниями [4]. На сегодняшний день кандидоз занимает четвертое место в мире среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Широкая распространенность во всех регионах мира в последние два десятилетия инвазивного кандидоза, вызванного грибами рода *Candida*, обсуждается в значительном количестве научных публикаций [5–7]. Исследования таких инфекций проводятся начиная с 1980-х гг. и до настоящего времени [8]. В них изучаются особенности распространения и передачи возбудителя [9–12], чувствительность к антимикробным препаратам и механизмы формирования устойчивости к ним [9, 13–18], генетические детерминанты вирулентности, оценка уровней вирулентности на биологических моделях [19–25], а также процессы биопленкообразования [16, 21]. Установлено, что наблюдаемая фенотипическая устойчивость кандид к препаратам антимикотиков может формироваться благодаря разным механизмам, таким как точечные мутации в генах клеточных мишеней, избыточная продукция молекул-мишеней, а также выведение из клеток противогрибковых препаратов эффлюксными насосами [22, 26]. Разные виды грибов рода *Candida* обладают многими факторами вирулентности: экзоферменты (фосфолипаза и протеаза), способность продуцировать зародышевую трубку и прикрепляться к клеткам буккального эпителия макроорганизма, что облегчает адгезию и инвазию этих микроорганизмов за счет нарушения функции или разрыва клеточных мембран организма-хозяина. Продукция гемолизина является еще одним фактором вирулентности у грибов рода *Candida*, за счет чего они могут лизировать клетки крови и способствовать распространению инфекции по всему организму-хозяину, развивая септицемию [27].

К настоящему времени достаточно подробно изучены этапы процесса биопленкообразования у кандид, генетические детерминанты и механизмы их регуляции. *Candida albicans* способны формировать высокоструктурированные биопленки, состоящие из нескольких типов клеток (круглые почкующиеся дрожжевые клетки, овальные псевдогифальные клетки и удлиненные клетки гиф), заключенные во внеклеточный матрикс [28]. Белки-адгезины семейств ALS и HWP играют важную роль на начальных этапах формирования биопленок грибами данного вида [29]. Регуляторная сеть транскрипции, состоящая из 6 основных регуляторных генов (*efg1*, *bcr1*, *brg1*, *ndt80*, *tec1* и *rob1*), участвует в контроле процесса формирования биопленок [26]. Все это вызывает необходимость создания пополняемых баз данных (БД) для анализа информации по новым штаммам *Candida* spp., выделяемым из разных источников.

БД представляют собой совокупность данных, содержащих информацию об объектах и их свойствах, систематизи-

рованных таким образом, чтобы они могли быть найдены и обработаны с помощью электронно-вычислительной машины [30]. В настоящее время существуют сотни БД, которые доступны для поиска данных по биологии и другим смежным дисциплинам. Каждая из них имеет свой формат хранения данных, различную степень избыточности, взаимосвязи с родственными или аналогичными базами данных. Каждая БД имеет также свои средства доступа к информации – различные поисковые программы, программные средства визуализации и пополнения базы.

Целью данной работы являлось создание пополняемой БД, позволяющей осуществить поиск и обработку информации по источникам и дате выделения клинических штаммов *Candida* spp., фенотипам и генотипам антимикотикорезистентности, по наличию у них генов вирулентности, а также по степени биопленкообразования и проявлению у них гидролитической активности.

Материалы и методы

Для создания базы данных «Генетические детерминанты вирулентности и устойчивости к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp.» использовали программу Microsoft Office Access 2010 (Microsoft, США) со стандартным пакетом приложений.

Для заполнения таблиц БД использовали информацию о клинических штаммах *Candida* spp. ($n = 103$), выделенных от пациентов лечебных учреждений г. Москвы в период с 2020 по 2021 г., а также из пищевого продукта ($n = 1$) в республике Крым в 2009 г. Для каждого штамма вносили информацию по следующим категориям: клинко-эпидемиологические данные (место и время выделения, биоматериал, диагноз); фенотип антибиотикорезистентности (минимальные подавляющие концентрации антимикробных препаратов и

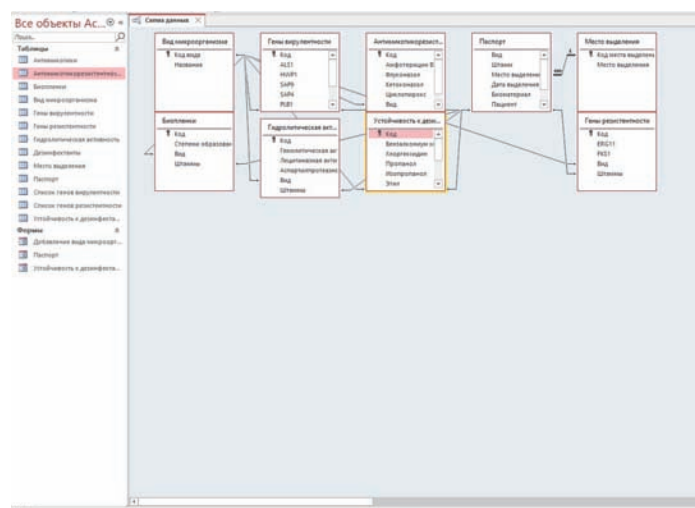


Рис. 1. Схема данных таблиц «Вид микроорганизма», «Гены вирулентности», «Антимикотикорезистентность», «Паспорт», «Место выделения», «Биопленки», «Гидролитическая активность», «Устойчивость к дезинфектантам» и «Гены резистентности».

Fig. 1. Schematic representation of the data Tables: «Microorganism species», «Virulence genes», «Antimycototoxic resistance», «Certificate», «Place of isolation», «Biofilms», «Hydrolytic activity», «Disinfectant resistance», and «Resistance genes».

Рис. 2. Структура полей таблицы «Паспорт».
 Fig. 2. Fields structure of the "Passport" table.

Рис. 3. Структура полей таблицы «Антимикотикорезистентность».
 Fig. 3. Fields structure of the "Antimycotic resistance" table.

антисептиков/дезинфектантов, интерпретация чувствительности); гены антимикорезистентности и вирулентности; а также данные о способности к биопленкообразованию и данные о гидролитической активности (гемолитической, аспартил-протеазной и лецитиназной).

Результаты исследования и их обсуждение

База данных «Генетические детерминанты вирулентности и устойчивости к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp.» включает данные о 104 клинических штаммах *Candida* spp., относящихся к 11 видам: *C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. utilis*. База данных содержит 7 таблиц уникальной информации, 6 дополни-

Рис. 4. Структура полей таблицы «Биопленки».
 Fig. 4. Fields structure of the "Biofilms" table.

Рис. 5. Структура полей таблицы «Гены вирулентности».
 Fig. 5. Fields structure of the "Virulence genes" table.

тельных таблиц справочной информации, 2 информационные формы и 1 поисковую форму (рис. 1). В соответствии с этическими требованиями БД не содержит персональной информации пациентов (имени и фамилии, возраста, этнической и расовой принадлежности и др.).

Объем базы данных составляет 5,37 Mb, что делает ее удобной для просмотра на переносных устройствах.

Таблица уникальной информации «Паспорт» (рис. 2) содержит 6969 ячеек в 8 полях (столбцы характеристик штаммов) и 104 строках (штаммы). Таблица содержит основную эпидемиологическую информацию о каждом штамме.

Таблица уникальной информации «Антимикотикорезистентность» (рис. 3) содержит 6969 ячеек в 7 полях (столбцы характеристики штаммов) и 104 строках (штаммы). Таблица содержит данные о чувствительности клинических

Код	Вид	Штаммы	ERG11	FKS1	Щелкните для добавления
1	Candida albicans	N51	-	+	
2	Candida kefyr	B2516/20	-	-	
3	Candida kefyr	N14	-	-	
4	Candida albicans	B2755-1/20	-	-	
5	Candida albicans	B2520/20	-	-	
6	Candida albicans	B2527/20	-	+	
7	Candida albicans	B2755-2/20	-	-	
8	Candida glabrata	B2587/20	-	+	
9	Candida albicans	B2560/20	-	-	
10	Candida albicans	2945-2	+	-	
11	Candida albicans	2945-1	+	-	
12	Candida albicans	N253	-	-	
13	Candida albicans	1721	-	-	
14	Candida kefyr	B2341/20	-	+	
15	Candida auris	48/20	-	-	
16	Candida parapsilosis	C9825/16	-	+	
17	Candida parapsilosis	C2747/21	-	+	
18	Candida parapsilosis	C4652/16	-	+	
19	Candida parapsilosis	C1084/15	-	-	
20	Candida parapsilosis	C3718/15	-	+	
21	Candida parapsilosis	C9794/16	-	-	
22	Candida parapsilosis	C8550/16	-	-	
23	Candida parapsilosis	C9798/18	-	-	
24	Candida parapsilosis	C7453/16	-	-	
25	Candida parapsilosis	C863/16	-	-	
26	Candida parapsilosis	C2115/16	-	-	
27	Candida parapsilosis	C5893/16	-	-	
28	Candida parapsilosis	C9715/16	-	-	
29	Candida parapsilosis	C9130/16	-	-	
30	Candida albicans	C3519/21	-	-	
31	Candida parapsilosis	C4176/16	-	-	
32	Candida albicans	C9387/18	+	-	
33	Candida albicans	C5273/20	+	-	
34	Candida glabrata	C9867/16	-	-	
35	Candida parapsilosis	C482/16	-	+	
36	Candida tropicalis	C3724/21	-	-	
37	Candida parapsilosis	C5794/16	-	+	
38	Candida lusitanae	C11647/18	-	-	
39	Candida guilliermondii	C9788/18	-	-	
40	Candida inconspicua	C6148/21	-	-	
41	Candida utilis	C4953/17	-	-	
42	Candida krusei	C2080/20	-	-	

Рис. 6. Структура полей таблицы «Гены резистентности».
Fig. 6. Fields structure of the "Resistance genes" table.

Код	Вид	Штаммы	Гемолитин	Лецитиназа	Аспартиллу
1	Candida albica	N51	0,6	-	0,45
2	Candida kefyr	B2516/20	0,6	-	0,7
3	Candida kefyr	N14	0,6	-	0,3
4	Candida albica	B2755-1/20	0,6	-	0,4
5	Candida albica	B2520/20	0,6	-	0,4
6	Candida albica	B2527/20	0,6	-	0,3
7	Candida albica	B2755-2/20	0,7	-	0,5
8	Candida glabra	B2587/20	0,7	-	0,4
9	Candida albica	B2560/20	0,6	-	0,38
10	Candida albica	2945-2	0,7	-	0,3
11	Candida albica	2945-1	2,3	-	0,5
12	Candida albica	N253	0,7	-	0,3
13	Candida albica	1721	0,6	-	0,55
14	Candida kefyr	B2341/20	0,7	-	0,45
15	Candida auris	48/20	0,8	+	0,5
16	Candida parap	C9825/16	0,55	-	0,8
17	Candida parap	C2747/21	0,8	-	0,8
18	Candida parap	C4652/16	0,8	-	0,8
19	Candida parap	C1084/15	0,7	-	0,8
20	Candida parap	C3718/15	0,8	-	0,7
21	Candida parap	C9794/16	1	-	0,7
22	Candida parap	C8550/16	1	-	0,8
23	Candida parap	C9798/18	1	-	0,8
24	Candida parap	C7453/16	0,6	-	0,7
25	Candida parap	C863/16	1	-	0,7
26	Candida parap	C2115/16	0,7	-	0,7
27	Candida parap	C5893/16	0,6	-	0,8
28	Candida parap	C9715/16	0,7	-	0,8
29	Candida parap	C9130/16	0,7	-	0,8
30	Candida albica	C3519/21	0,7	-	0,8
31	Candida parap	C4176/16	0,8	-	0,8
32	Candida albica	C9387/18	0,6	-	0,6
33	Candida albica	C5273/20	0,8	-	0,4
34	Candida glabra	C9867/16	0,6	-	0,6
35	Candida parap	C482/16	1	-	0,7
36	Candida tropic	C3724/21	0,6	-	0,8
37	Candida parap	C5794/16	0,8	-	1
38	Candida lusita	C11647/18	0,7	+	0,8
39	Candida guilli	C9788/18	0,55	-	0,5
40	Candida incon	C6148/21	0,8	-	1
41	Candida utilis	C4953/17	0,6	-	1
42	Candida krusei	C2080/20	0,5	-	1

Рис. 7. Структура полей таблицы «Гидролитическая активность».
Fig. 7. Fields structure of the "Hydrolytic activity" table.

штаммов *Candida* spp. к 4 фунгицидным препаратам разных классов (азолы – флуконазол, кетоконазол; полиены – амфотерецин В; гидроксипиридины – циклопирокс).

Таблица уникальной информации «Биопленки» (рис. 4) содержит 6969 ячеек в 4 полях (столбцы характеристики штаммов) и 104 строках (штаммы). Таблица содержит данные о степени биопленкообразования клинических штаммов *Candida* spp.

Таблица уникальной информации «Гены вирулентности» (рис. 5) содержит данные о наличии генетических детерми-

Код	Вид	Штаммы	Бензальдегид	Кларотрол	Протиазол	Изопропанол	Тризон	ИЗТ10	ТрилонБ	Метилбензол	Дезинфицирующая активность
1	Candida kefyr	N14	2	32	1,25	1,25	8,75	6,00	0,61	0,375	
2	Candida albica	B2755-1/20	8	1	2,5	1,25	1,09	0,09	0,0025	0,18	
3	Candida albica	B1705/16	4	12	1,75	1,75	1,29	0,29	0,24	0,375	
4	Candida albica	B2027/20	4	32	10	2,3	1,69	0,62	0,0025	0,375	
5	Candida albica	B2755-2/20	8	1	1,25	1,25	1,09	0,09	0,0025	0,75	
6	Candida glabra	B2027/20	2	64	2,5	2,5	11	0,89	0,62	0,88	
7	Candida albica	B2061/20	8	62	1,25	1,25	6,2	0,09	0,38	0,475	
8	Candida albica	2945-1	8	86	1,25	1	1,09	0,09	0,62	0,68	
9	Candida albica	N253	8	84	2,5	2,5	2,2	0,09	0,61	0,75	
10	Candida kefyr	B2451/20	8	84	1,25	1,25	6,2	0,09	0,08	0,475	
11	Candida auris	48/20	16	164	1,75	1,75	1,09	0,09	0,0025	0,68	
12	Candida parap	C2747/21	4	1	2,5	2,5	1,89	0,09	0,0025	0,88	
13	Candida parap	C482/16	4	1	2,5	2,5	1,69	0,09	0,0025	0,18	
14	Candida albica	C9788/18	4	1	1,75	1	1,29	0,09	0,0025	0,88	
15	Candida albica	C1084/15	1	1	1,25	1	2,2	0,09	0,0025	0,88	
16	Candida albica	C4953/17	4	1	2,5	1,25	4,4	0,09	0,04	0,375	
17	Candida keura	C2080/20	1	1	1,25	1,25	4,4	0,09	0,01	0,375	
18	Candida tropic	C3724/21	8	1	1,25	1,25	4,4	0,09	0,0025	0,475	
19	Candida tropic	C7957/18	3	1	2,5	2,5	4,4	0,09	0,04	0,375	
20	Candida albica	C9476/21	8	1	1,25	2,5	2,2	0,09	0,0025	0,88	

Рис. 8. Структура полей таблицы «Устойчивость к дезинфектантам».
Fig. 8. Fields structure of the "Disinfectant resistance" table.

Рис. 9. Форма «Добавление вида микроорганизма».
Fig. 9. Form "Add microorganism species".

нант вирулентности для каждого клинического штамма *Candida* spp.

Таблица уникальной информации «Гены резистентности» (рис. 6) содержит 6969 ячеек в 5 полях (столбцы характеристики штаммов) и 104 строках (штаммы). Таблица содержит данные о наличии генетических детерминант антимикотикочувствительности к фунгицидным препаратам разных классов у клинических штаммов *Candida* spp.

Таблица уникальной информации «Гидролитическая активность» (рис. 7) содержит 6969 ячеек в 7 полях (столбцы характеристики штаммов) и 104 строках (штаммы). Таблица содержит данные о способности клинических штаммов *Candida* spp. проявлять гидролитическую, лецитиназную и аспартил-протеазную активности, которые связаны с проявлением вирулентных свойств штаммов.

Таблица уникальной информации «Устойчивость к дезинфектантам» (рис. 8) содержит 6969 ячеек в 11 полях (столбцы характеристики штаммов) и 20 строках (штаммы). Таблица содержит данные об устойчивости клинических штаммов *Candida* spp. к 8 дезинфицирующим и антисептическим препаратам разных классов.

Рис. 10. Структура формы «Паспорт».
Fig. 10. "Passport" form structure.

Рис. 11. Форма «Устойчивость к дезинфектантам».
Fig. 11. "Disinfectant resistance" form structure.

Перечень значений ячеек, используемых в основных таблицах, содержится в 6 справочных таблицах: видовая принадлежность штамма – в таблице «Вид микроорганизма», название организации, в которой выделен штамм, – в таблице «Место выделения», названия фунгицидных препаратов – в таблице «Антимикотики», названия антисептиков/дезинфектантов – в таблице «Дезинфектанты», наименования генов вирулентности – в таблице «Список генов вирулентности», названия генов антибиотикорезистентности – в таблице «Список генов резистентности». Дополнительные таблицы позволяют не вводить информацию по определенным группам, а выбирать из списка (рис. 1).

Для добавления вида микроорганизма в таблицу «Вид микроорганизма» была создана форма «Добавление вида микроорганизма», позволяющая вносить данные о виде микроорганизма (рис. 9).

Форма «Паспорт» (рис. 10) предназначена для ввода исходной информации в базу данных, ее редактирования, дополнения и презентации, содержит 2 поля идентификации штамма (Вид и Номер штамма в рабочей коллекции), 4 поля эпидемиологических данных (Дата выделения; Место выделения; Биоматериал; Пациент (содержит данные о поле пациента), 1 поле клинических данных (Диагноз), 4 поля антимикотикорезистентности (Амфотерицин В; Флуконазол; Кетоконазол и Циклопирокс), 2 поля генетических детерминант антимикотикорезистентности (ERG11 и FKS1), 6 полей

генетических маркеров вирулентности (ALS1; HWP1; PLB1; LIP1; SAP4 и SAP9), одно поле степени биопленкообразования (Степень образования биопленок) и три поля данных гидролитической активности (Гемолитическая активность; Лецитиназная активность; Аспартил-протеазная активность).

Форма «Устойчивость к дезинфектантам» (рис. 11) предназначена для ввода исходной информации в базу данных, ее редактирования, дополнения и презентации, содержит 2 поля идентификации штамма (Вид, Название штамма в рабочей коллекции) и 8 полей устойчивости к дезинфектантам (бензалкониум хлорид, хлоргексидин, пропанол, изопропанол, этил (этанол), H₂O₂ (перекись водорода), третичный амин (N,N-бис(3-аминопропил)-додециламин) и молочная кислота).

Все формы, используемые в БД, снабжены интерактивными кнопками и выпадающими списками, а также защищены стандартными для программы Microsoft Office Access 2010 макросами от случайного введения данных.

Таким образом, созданная БД «Генетические детерминанты вирулентности и устойчивости к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp.» предназначена для молекулярно-генетического анализа штаммов *Candida* spp. посредством детекции генов вирулентности и резистентности к антимикотикам. Кроме того, БД может служить инструментом внутривидового типирования штаммов *Candida* spp., данные которого позволят проводить эпидемиологический анализ и оценивать эпидемиологическую ситуацию в разных географических регионах и в разные периоды времени. Описанная БД была использована для генетической характеристики коллекции штаммов *Candida* spp. ($n = 108$), выделенных в 2009–2022 гг. в разных регионах Российской Федерации [31, 32]. Структура и оформление БД могут служить примером для создания похожих баз данных в научных исследованиях.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Funding information

The work was carried out within the framework of the industry program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература

- Eisi H, Ibraheem S, Hisham T, Al-Harbi A, Saidy K, Ali I, et al. Risk factors and outcomes of deep tissue *Candida* invasion in neonates with invasive candidiasis. *Mycoses*. 2022 Jan;65(1):110-119. DOI: 10.1111/myc.13395
- Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al.; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48. DOI: 10.1111/1469-0691.12660

3. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell*. 2011 Sep;10(9):1173-82. DOI: 10.1128/EC.05085-11
4. Mahalingam SS, Jayaraman S, Pandiyan P. Fungal Colonization and Infections-Interactions with Other Human Diseases. *Pathogens*. 2022 Feb 6;11(2):212. DOI: 10.3390/pathogens11020212
5. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. DOI: 10.1371/journal.pone.0059373
6. Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *Int Microbiol*. 2018 Sep;21(3):107-119. DOI: 10.1007/s10123-018-0014-1
7. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One*. 2017 Apr 18;12(4):e0175172. DOI: 10.1371/journal.pone.0175172
8. Schaffner A, Davis CE, Schaffner T, Markert M, Douglas H, Braude AI. In vitro susceptibility of fungi to killing by neutrophil granulocytes discriminates between primary pathogenicity and opportunism. *J Clin Invest*. 1986 Aug;78(2):511-24. DOI: 10.1172/JCI112603
9. Заморская РВ. *Candida albicans* – возбудитель кандидоза у женщин, мужчин и детей: морфология и микробиология, классификация инфекции, эффективные антимикотические препараты. Информационный медицинский портал Sterilnonet. 2017.
10. Arya RN, Rafiq NB. Candidiasis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
11. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab JF, Karp JE, Lu K, et al. Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 2014 Jun;52(6):1830-7. DOI: 10.1128/JCM.00131-14
12. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021 Jun;64(6):583-602. DOI: 10.1111/myc.13248
13. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jun 9;9(6):312. DOI: 10.3390/antibiotics9060312.
14. Bordallo-Cardona MÁ, Sánchez-Carrillo C, Bouza E, Muñoz P, Escribano P, Guinea J. Detection of Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* in Blood Cultures Spiked with Different Percentages of FKS2 Mutants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 26;63(3):e02004-18. DOI: 10.1128/AAC.02004-18
15. Frías-De-León MG, Hernández-Castro R, Conde-Cuevas E, García-Coronel IH, Vázquez-Aceituno VA, Soriano-Ursúa MA, et al. *Candida glabrata* Antifungal Resistance and Virulence Factors, a Perfect Pathogenic Combination. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 22;13(10):1529. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101529
16. Kean R, Ramage G. Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of *Candida auris*. *mSphere*. 2019 Jul 31;4(4):e00458-19. DOI: 10.1128/mSphere.00458-19
17. Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev*. 2021 Mar 24;121(6):3390-3411. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00199
18. Mataraci-Kara E, Ataman M, Yilmaz G, Ozbek-Celik B. Evaluation of antifungal and disinfectant-resistant *Candida* species isolated from hospital wastewater. *Arch Microbiol*. 2020 Nov;202(9):2543-2550. DOI: 10.1007/s00203-020-01975-z
19. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Virulence Factors Contributing to Pathogenicity of *Candida tropicalis* and Its Antifungal Susceptibility Profile. *Int J Microbiol*. 2014;2014:456878. DOI: 10.1155/2014/456878
20. Feng W, Yang J, Ma Y, Xi Z, Zhao X, Zhao X, et al. The effects of secreted aspartyl proteinase inhibitor ritonavir on azoles-resistant strains of *Candida albicans* as well as regulatory role of SAP2 and ERG11. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Sep;9(3):667-680. DOI: 10.1002/iid3.415
21. García-Carnero LC, Clavijo-Giraldo DM, Gómez-Gaviria M, Lozoya-Pérez NE, Tamez-Castrellón AK, López-Ramírez LA, et al. Early Virulence Predictors during the *Candida* Species – *Galleria mellonella* Interaction. *J Fungi (Basel)*. 2020 Aug 27;6(3):152. DOI: 10.3390/jof6030152
22. Hernando-Ortiz A, Eraso E, Quindós G, Mateo E. Candidiasis by *Candida glabrata*, *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in *Galleria mellonella*: Virulence and Therapeutic Responses to Echinocandins. *J Fungi (Basel)*. 2021 Nov 23;7(12):998. DOI: 10.3390/jof7120998
23. Mroczynska M, Brillowska-Dąbrowska A. Virulence of Clinical *Candida* Isolates. *Pathogens*. 2021 Apr 12;10(4):466. DOI: 10.3390/pathogens10040466
24. Niewerth M, Korting HC. Phospholipases of *Candida albicans*. *Mycoses*. 2001 Nov;44(9-10):361-7. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2001.00685.x
25. Staniszewska M, Bondaryk M, Pilat J, Siennicka K, Magda U, Kurzatkowski W. Czynniki zjadliwości *Candida albicans* [Virulence factors of *Candida albicans*]. *Przegl Epidemiol*. 2012;66(4):629-33. (In Polish).
26. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med (Lausanne)*. 2016 Mar 15;3:11. DOI: 10.3389/fmed.2016.00011
27. Nouraei H, Pakshir K, ZareShahrabadi Z, Zomorodian K. High detection of virulence factors by *Candida* species isolated from bloodstream of patients with candidemia. *Microb Pathog*. 2020 Dec;149:104574. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104574
28. Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Morais SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*. 2021 Jul;131(1):11-22. DOI: 10.1111/jam.14949
29. Еноктаева ОВ, Николенко МВ, Трушников ДЮ, Барышников НВ, Соловьева СВ. Механизм формирования биопленок грибов рода *Candida* при кандидозной инфекции (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(4):3-8. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-4-3-8
30. Стефанов ВЕ, Тулуб АА, Мавропуло-Столяренко ГР. Биоинформатика: учебник для вузов. М.: Издательство Юрайт, 2023.
31. Горемыкина ЕА, Слукин ПВ, Подгорная НН, Хохлова ОЕ, Фурсова НК. Оценка вирулентности штаммов *Candida* spp. на модели личинок *Galleria mellonella*. Материалы Всероссийского Конгресса по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXV Кашкинские чтения), Санкт-Петербург, 8-10 июня 2022 г. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;2:62.
32. Горемыкина ЕА, Слукин ПВ, Детушев КВ, Багирова НС, Григорьевская ЗВ, Хохлова ОЕ, и др. Анализ генов антибиотикорезистентности клинических штаммов *Candida* spp. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы научного обеспечения противозидемической защиты населения» в рамках VI Национального конгресса бактериологов, Казань. *Бактериология*. 2021;6(3):29-30.

References

1. Eisi H, Ibraheem S, Hisham T, Al-Harbi A, Saidy K, Ali I, et al. Risk factors and outcomes of deep tissue *Candida* invasion in neonates with invasive candidiasis. *Mycoses*. 2022 Jan;65(1):110-119. DOI: 10.1111/myc.13395
2. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al.; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48. DOI: 10.1111/1469-0691.12660
3. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell*. 2011 Sep;10(9):1173-82. DOI: 10.1128/EC.05085-11
4. Mahalingam SS, Jayaraman S, Pandiyan P. Fungal Colonization and Infections-Interactions with Other Human Diseases. *Pathogens*. 2022 Feb 6;11(2):212. DOI: 10.3390/pathogens11020212

5. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. DOI: 10.1371/journal.pone.0059373
6. Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *Int Microbiol*. 2018 Sep;21(3):107-119. DOI: 10.1007/s10123-018-0014-1
7. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One*. 2017 Apr 18;12(4):e0175172. DOI: 10.1371/journal.pone.0175172
8. Schaffner A, Davis CE, Schaffner T, Markert M, Douglas H, Braude AI. *In vitro* susceptibility of fungi to killing by neutrophil granulocytes discriminates between primary pathogenicity and opportunism. *J Clin Invest*. 1986 Aug;78(2):511-24. DOI: 10.1172/JCI112603
9. Zamorskaya RV. *Candida albicans* – the causative agent of candidiasis in women, men and children: morphology and microbiology, infection classification, effective antimycotic drugs. Information Medical Portal Sterilnonet. 2017. (In Russian).
10. Arya RN, Rafiq NB. Candidiasis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
11. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab JF, Karp JE, Lu K, et al. Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol*. 2014 Jun;52(6):1830-7. DOI: 10.1128/JCM.00131-14
12. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021 Jun;64(6):583-602. DOI: 10.1111/myc.13248
13. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics* (Basel). 2020 Jun 9;9(6):312. DOI: 10.3390/antibiotics9060312.
14. Bordallo-Cardona MÁ, Sánchez-Carrillo C, Bouza E, Muñoz P, Escibano P, Guinea J. Detection of Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* in Blood Cultures Spiked with Different Percentages of FKS2 Mutants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 26;63(3):e02004-18. DOI: 10.1128/AAC.02004-18
15. Frías-De-León MG, Hernández-Castro R, Conde-Cuevas E, García-Coronel IH, Vázquez-Aceituno VA, Soriano-Ursúa MA, et al. *Candida glabrata* Antifungal Resistance and Virulence Factors, a Perfect Pathogenic Combination. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 22;13(10):1529. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101529
16. Kean R, Ramage G. Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of *Candida auris*. *mSphere*. 2019 Jul 31;4(4):e00458-19. DOI: 10.1128/mSphere.00458-19
17. Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev*. 2021 Mar 24;121(6):3390-3411. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00199
18. Mataraci-Kara E, Ataman M, Yilmaz G, Ozbek-Celik B. Evaluation of antifungal and disinfectant-resistant *Candida* species isolated from hospital wastewater. *Arch Microbiol*. 2020 Nov;202(9):2543-2550. DOI: 10.1007/s00203-020-01975-z
19. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Virulence Factors Contributing to Pathogenicity of *Candida tropicalis* and Its Antifungal Susceptibility Profile. *Int J Microbiol*. 2014;2014:456878. DOI: 10.1155/2014/456878
20. Feng W, Yang J, Ma Y, Xi Z, Zhao X, Zhao X, et al. The effects of secreted aspartyl proteinase inhibitor ritonavir on azoles-resistant strains of *Candida albicans* as well as regulatory role of SAP2 and ERG11. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Sep;9(3):667-680. DOI: 10.1002/iid3.415
21. García-Carnero LC, Clavijo-Giraldo DM, Gómez-Gaviria M, Lozoya-Pérez NE, Tamez-Castrellón AK, López-Ramírez LA, et al. Early Virulence Predictors during the *Candida* Species – *Galleria mellonella* Interaction. *J Fungi* (Basel). 2020 Aug 27;6(3):152. DOI: 10.3390/jof6030152
22. Hernando-Ortiz A, Eraso E, Quindós G, Mateo E. Candidiasis by *Candida glabrata*, *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in *Galleria mellonella*: Virulence and Therapeutic Responses to Echinocandins. *J Fungi* (Basel). 2021 Nov 23;7(12):998. DOI: 10.3390/jof7120998
23. Mroczyńska M, Brillowska-Dąbrowska A. Virulence of Clinical *Candida* Isolates. *Pathogens*. 2021 Apr 12;10(4):466. DOI: 10.3390/pathogens10040466
24. Niewerth M, Korting HC. Phospholipases of *Candida albicans*. *Mycoses*. 2001 Nov;44(9-10):361-7. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2001.00685.x
25. Staniszewska M, Bondaryk M, Piłat J, Siennicka K, Magda U, Kurzatkowski W. Czynniki zjadliwości *Candida albicans* [Virulence factors of *Candida albicans*]. *Przegl Epidemiol*. 2012;66(4):629-33. (In Polish).
26. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med* (Lausanne). 2016 Mar 15;3:11. DOI: 10.3389/fmed.2016.00011
27. Nouraei H, Pakshir K, ZareShahrabadi Z, Zomorodian K. High detection of virulence factors by *Candida* species isolated from bloodstream of patients with candidemia. *Microb Pathog*. 2020 Dec;149:104574. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104574
28. Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Morais SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*. 2021 Jul;131(1):11-22. DOI: 10.1111/jam.14949
29. Enoktaeva OV, Nikolenko MV, Trushnikov DYu, Baryshnikova NV, Solov'eva SV. Fungal biofilms formation mechanism of the genus *Candida* fungi in candida infection (literature review). *Problems of Medical Mycology*. 2021;23(4):3-8. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-4-3-8 (In Russian).
30. Stefanov VE, Tulub AA, Mavropulo-Stolyarenko GR. Bioinformatics: a textbook for universities. Moscow: Yurayt Publishing House, 2023. (In Russian).
31. Goremykina EA, Slukin PV, Podgornaya NN, Khokhlova OE, Fursova NK. Evaluation of virulence of *Candida* spp strains. on the model of *Galleria mellonella* larvae. Materials of the All-Russian Congress on Medical Microbiology, Clinical Mycology and Immunology (XXV Kashkin Readings), St. Petersburg, June 8-10, 2022. *Problems of medical Mycology*. 2022;2:62. (In Russian).
32. Goremykina EA, Slukin PV, Detushev KV, Bagirova NS, Grigorievskaya ZV, Khokhlova OE, et al. Analysis of antibiotic resistance genes of clinical strains of *Candida* spp. Materials of the All-Russian scientific and practical conference "Topical issues of scientific provision of antiepidemic protection of the population" within the framework of the VI National Congress of Bacteriologists, Kazan. *Bacteriology*. 2021;6(3):29-30. (In Russian).

Информация о соавторах:

Слукин Павел Владимирович, научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Хохлова Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Фурсова Надежда Константиновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Pavel V. Slukin, Researcher of antimicrobial agents laboratory, molecular microbiology departments, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosptrebnadzor

Olga E. Khokhlova, MD, PhD, DSc, Chief researcher of antimicrobial agents laboratory, Molecular Microbiology departments, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosptrebnadzor

Nadezhda K. Fursova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher of antimicrobial agents laboratory, Molecular Microbiology departments, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosptrebnadzor