

К вопросу об изучении противогрибковой активности наноструктурированного церия

В.Н.Царёв^{1,2}, Э.А.Базикян^{3,4}, М.С.Подпорин¹, А.М.Саркисян³, Е.Р.Садчикова⁵, В.К.Иванов⁶

¹Научно-образовательный институт фундаментальной медицины им. В.И.Покровского, Москва, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский медико-стоматологического институт Москва, Российская Федерация;

³Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д.Ющука, Москва, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский институт «Технобиомед», Москва, Российская Федерация;

⁵ФГБУН «Институт биологии гена» РАН, Москва, Российская Федерация;

⁶ФГБУН «Институт общей и неорганической химии РАН им. Н.С.Курнакова» РАН, Москва, Российская Федерация

У представителей микромицетов выявлены разнообразные механизмы формирования устойчивости к традиционным антимикотикам. Это приводит к снижению эффективности стандартных схем лечения и создает серьезную угрозу в медицинской практике. Наибольшее практическое применение для преодоления механизмов резистентности нашли наночастицы металлов и их оксидов (например, серебра, золота, цинка, меди и титана).

Цель исследования: оценка антифунгальной активности наночастиц оксида церия (CeO₂) в отношении клинически значимых дрожжевых грибов рода *Candida*, включая влияние на кинетику роста и жизнеспособность клеток, с использованием метода автоматизированного мониторинга в реальном времени.

Материалы и методы. Оценку антибактериальной активности штамма проводили методом автоматизированного мониторинга кинетики роста референтного штамма *Candida albicans* ATCC 10237 с использованием системы программируемого культивирования RTS-8 в реальном времени.

Результаты. Уникальность выявленного противогрибкового действия заключается в комплексном характере подавления роста тестового штамма *C. albicans*. Для всех образцов показано статистически значимое различие при достижении значений, сопоставимых с М-концентрацией, изменение которой свидетельствует о существенном снижении генеративной активности исследуемых грибковых популяций. Это подтверждается значительным увеличением продолжительности лаг-фазы и снижением максимальной скорости роста и размножения. При сравнении образцов отмечались четкие различия в наступлении отдельных периодов и фаз роста и размножения популяций, а также статистически значимая разница в значениях оптической плотности при анализе ключевых точек эксперимента в зависимости от концентрации.

Заключение. Методом автоматизированного мониторинга кинетики роста доказано дозозависимое ингибирующее действие наночастиц церия на тестовый штамм *C. albicans*. Установлен порог фунгистатической активности нано-CeO₂, проявляющийся уже при концентрации 10 мкг/мл, что характеризуется достоверным увеличением продолжительности лаг-фазы и снижением максимальной скорости роста культуры.

Ключевые слова: антимикотики, резистентность, программируемое культивирование, кинетика роста, *Candida albicans*

Для цитирования: Царёв В.Н., Базикян Э.А., Подпорин М.С., Саркисян А.М., Садчикова Е.Р., Иванов В.К. К вопросу об изучении противогрибковой активности наноструктурированного церия. Бактериология. 2026; 11(1): 72–78. DOI: 10.20953/2500-1027-2026-1-72-78

On the study of fungi-active nanostructured metals

V.N.Tsarev^{1,2}, E.A.Bazikyan^{3,4}, M.S.Podporin¹, A.M.Sarkisyan³, E.R.Sadchikova⁵, V.K.Ivanov⁶

¹V.I.Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Moscow, Russian Federation;

²Research Institute of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

³N.D.Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation;

⁴Research Institute of TechnoBioMed, Moscow, Russian Federation;

⁵Institute of Gene Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

⁶Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Для корреспонденции:

Царёв Виктор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Научно-образовательного института фундаментальной медицины им. В.И.Покровского, директор Научно-исследовательского медико-стоматологического института

Адрес: 123425, Москва, ул. Дедегатская, 20/1
ORCID: 0000-0002-3311-036

Статья поступила 07.11.2025, принята к печати 30.03.2026

For correspondence:

Viktor N. Tsarev, MD, PhD, DSc, professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology at the V.I.Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Director of Research Institute of Medicine and Dentistry

Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 123425, Russian Federation
ORCID: 0000-0002-3311-036

The article was received 07.11.2025, accepted for publication 30.03.2026

Representatives of micromycetes have revealed various mechanisms of formation of resistance to traditional antimycotics. This leads to a decrease in the effectiveness of standard treatment schemes and creates a serious threat in medical practice. The most practical application for overcoming resistance mechanisms found nanoparticles of metals and their oxides (e.g. silver, gold, zinc, copper and titanium), which is reflected in the relevant studies

Purpose of the study: evaluation of antifungal activity of cerium oxide nanoparticles (CeO_2) against clinically significant yeast fungi of the genus *Candida*, including analysis of the effect on the growth kinetics and cell viability, using the method of automated monitoring in real time.

Materials and methods. The antibacterial activity of the strain was evaluated using the automated monitoring of the growth kinetics of the reference strain *Candida albicans* ATCC 10237 using the RTS-8 programmed cultivation system in real time.

Results. The uniqueness of the identified antifungal effect lies in the complex nature of the suppression of the growth of the test strain of *C. albicans*. For all samples, a statistically significant difference was shown when values comparable to the M-concentration were reached, which indicates a significant decrease in the generative activity of the studied fungal populations. This is confirmed by a significant increase in the lag phase duration and a decrease in the maximum growth and reproduction rate. When comparing the samples, clear differences were observed in the onset of individual periods and phases of population growth and reproduction, as well as a statistically significant difference in OD values when analyzing key points of the experiment, depending on the concentration.

Conclusions. The method of automated monitoring of growth kinetics has proven the dose-dependent inhibitory effect of cerium nanoparticles on the test strain of *C. albicans*. The threshold of fungistatic activity of nano- CeO_2 , manifested already at a concentration of 10 $\mu\text{g/ml}$, was established, which is characterized by a significant increase in the lag phase duration and a decrease in the maximum growth rate of the culture.

Key words: antimycotics, resistance, programmed cultivation, growth kinetics, *Candida albicans*

For citation: Tsarev V.N., Bazikyan E.A., Podporin M.S., Sarkisyan A.M., Sadchikova E.R., Ivanov V.K. On the study of fungi-active nanostructured metals. *Bacteriology*. 2026; 11(1): 72–78. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2026-1-72-78

Системные микозы, в первую очередь кандидоз и аспергиллез, представляют собой серьезную проблему для здравоохранения, поскольку они часто диагностируются на поздних стадиях и трудно поддаются терапии [1, 2]. Учитывая, что представители данных таксономических групп в норме присутствуют в организме здорового человека в качестве условно-патогенных агентов, очевидно, что при возникновении иммунологической недостаточности (например, после сезонных вирусных инфекций или на фоне некоторых соматических патологий, прежде всего гематологических и онкологических) персистирующие микромицеты начинают активно размножаться. Они колонизируют слизистые оболочки и полостные органы, демонстрируя тенденцию к инвазии в кровеносное русло и развитию сепсиса [3–5].

Известно, что грибы выступают как спутники и маркеры развития иммунодефицитного состояния у человека, в т.ч. при супрессии мукозального иммунитета [6, 7]. Актуальность этой проблемы значительно возросла после пандемии коронавирусной инфекции, которая оставила выраженный «иммунодефицитный след» в популяции [3, 8]. Так, по данным Ипполитова и соавт., частота выделения дрожжевых грибов рода *Candida* в диагностически значимом титре у пациентов с хроническим пародонтитом, перенесших COVID-19, достигает 80%. При этом обнаруживаются не только приоритетный патоген *C. albicans*, но и сравнительно редкие виды, такие как *C. krusei* и *C. glabrata* [9].

Анализируя перспективы терапии системных микозов, следует констатировать, что арсенал эффективных противогрибковых препаратов остается значительно ограниченным. Основу лечения на сегодняшний день составляют представители трех основных классов химиопрепаратов: производные азола (итраконазол, флуконазол, вориконазол), эхинокандиды и алиламины. Однако их применение при системных инфекциях сопряжено с существенными трудностями: терапия требует длительных курсов, сами препараты обладают выраженной токсичностью (в первую очередь гепато- и нефротоксичностью) и зачастую плохой переносимостью, что ограничивает их применение у ослабленных пациентов [10–12].

Аналогичные проблемы, включая токсичность и ограниченность выбора, характерны и для другого класса – противогрибковых антибиотиков полиенового ряда (нистатин, амфотерицин В, натамицин). Хотя амфотерицин В долгое время считался золотым стандартом лечения инвазивных микозов, его использование лимитировано высоким риском тяжелых побочных реакций [11].

Усугубляет ситуацию глобальный рост антифунгальной резистентности. Подобно бактериям, патогенные грибы демонстрируют разнообразные и сложные механизмы формирования устойчивости к фунгицидным и фунгистатическим препаратам, включая формирование биопленок. Это приводит к снижению эффективности стандартных схем лечения и создает серьезную угрозу в медицинской практике [12–14].

Наиболее ярким и опасным примером этой тенденции является глобальное распространение нового вида микромицетов – *Candida auris*. Данный патоген обладает уникальной способностью к длительной персистенции в условиях больничной среды, вызывает вспышки инфекций с высокой летальностью, характеризуется склонностью к инвазивному течению с развитием фунгемии и, что наиболее тревожно, часто обладает множественной лекарственной устойчивостью одновременно к нескольким классам антимикотиков (азолам, полиенам и эхинокандинам). Все это делает *C. auris* одним из наиболее опасных внутрибольничных патогенов современности, отнесенным Всемирной организацией здравоохранения к группе критического приоритета [1, 13].

В поисках решения данной проблемы в последние десятилетия сформировалась перспективная технологическая платформа, основанная на создании лекарственных препаратов, содержащих наноструктурированные металлы, в частности, их наноразмерные коллоидные формы. Такие препараты обладают пролонгированным бактерицидным и фунгицидным действием [15, 16]. Их ключевым преимуществом по сравнению с классическими антимикробными средствами, включая антибиотики, является способность эффективно преодолевать микробную резистентность. Это

Таблица. Схema постановки эксперимента в системе биокультивирования RTS-8
Table. Scheme of experimental setup in the RTS-8 biocultivation system

Раствор / Solution	Концентрация CeO ₂ , мкг/мл / CeO ₂ concentration, mcg/ml	Способ приготовления / Method of preparation
Рабочий раствор / Working solution	100 000	1 г порошка + бульон до 10 мл / 1 g powder + broth up to 10 ml
Разведение 1:100 / Dilution 1:100	1000	0,1 мл рабочего + 9,9 мл бульона / 0.1 ml working + 9.9 ml broth
Разведение 1:1000 / Dilution 1:1000	100	0,1 мл рабочего + 99,9 мл бульона / 0.1 ml working + 99.9 ml broth
Разведение 1:10000 / Dilution 1:10000	10	0,1 мл (1:1000) + 9,9 мл бульона / 0.1 ml (1:1000) + 9.9 ml broth

касается как планктонных (свободно плавающих) клеток, так и микробных сообществ, организованных в биопленки, которые крайне устойчивы к большинству традиционных препаратов [17].

Наибольшее практическое применение в этой области нашли наночастицы металлов (например, серебра, золота, цинка, меди и титана) и их оксидов, что отражено в соответствующих исследованиях [18, 19]. Для придания им специфических свойств частицы интегрируют в наноразмерные комплексы и конструкции с заданной геометрией – сферы, трубки, стержни, призмы или шипы. Форма наночастиц напрямую влияет на их взаимодействие с клеточными стенками микроорганизмов и, как следствие, на адгезивную и антимикробную активность [20, 21]. В частности, данный механизм, связанный прежде всего с антиадгезивными свойствами диоксида титана, реализуется при формировании кристаллического покрытия анатаз, что показано со штаммами санитарно-значимых анаэробных бактерий и дрожжевых грибов [21].

Особый интерес в этом ряду представляет наноструктурированный оксид церия (церия диоксид, CeO₂), являющийся перспективным, но пока еще мало изученным агентом. Его уникальность связана со способностью к восстановлению антиоксидантных и прооксидантных свойств в зависимости от условий окружающей среды (т.н. эффект «переключения валентности» Ce³⁺/Ce⁴⁺), что потенциально позволяет ему целенаправленно воздействовать на патогены, минимизируя повреждение клеток макроорганизма [22].

Предварительные исследования выявили антимикотическую активность коллоидных растворов церия выявили не только антибактериальную, но и потенциально антимикотическую активность при использовании миллимолярных растворов CeO₂ (1,0 мМ) [23]. Перспективные образцы таких наноматериалов, в частности, разрабатываются и производятся в Институте общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова РАН, что открывает возможности для создания новых отечественных антимикотиков [24, 25].

Цель исследования: оценка антифунгальной активности наночастиц оксида церия в отношении клинически значимых дрожжевых грибов рода *Candida*, включая анализ влияния на кинетику роста и жизнеспособность клеток, с использованием метода автоматизированного мониторинга в реальном времени.

Материалы и методы

Для проведения исследования использовали референтный штамм *C. albicans* ATCC 10237 из коллекции «ГКПМ-Оболенск» (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, Оболенск). Оценку антифунгальной активности проводили методом

автоматизированного мониторинга кинетики роста референтного штамма с использованием системы программируемого культивирования RTS-8 (Biosan, Латвия) в реальном времени. Общий объем жидкости в стерильных культивационных пробирках составлял 10 мл. Условия инкубации: температура 37,0 ± 0,1°C, скорость вращения 200 об./мин с реверсивным движением для гомогенизации суспензии. Продолжительность эксперимента – 36 ч. Для каждого варианта опыта использовали не менее 5 независимых повторностей ($n \geq 5$). Рост бластоспор грибов контролировали неинвазивно с помощью встроенной инфракрасной оптической системы ($\lambda = 850$ нм), измеряя оптическую плотность (OD, ед. МакФарланда) каждые 55 мин.

В работе использовали электростатически стабилизированный золь (изготовлен НИИ общей и неорганической химии РАН), содержащий однофазный диоксид церия (PDF2 34-0394) с исходным размером частиц CeO₂ 3,5 ± 0,5 нм. Используемый золь диоксида церия (pH 3,0) характеризовался высокой стабильностью, о чем свидетельствовало значение ζ -потенциала, равное 40,1 ± 1,3 мВ [25].

В исследовании использован уникальный аппаратный научно-исследовательский комплекс НИИ биологии гена РАН.

Состав экспериментальных образцов представлен в таблице.

На основе кинетических кривых идентифицировали ключевые фазы роста и размножения с одновременным аппаратным анализом в реальном времени следующих параметров: длительность лаг-фазы (время до начала экспоненциального роста); максимальная скорость роста (μ_{max} , тангенс угла наклона кривой в логарифмической фазе); максимальная оптическая плотность (α , значение OD в стационарной фазе). Для установления корреляции между OD и количеством жизнеспособных бластоспор грибов в точках, соответствующих параметру β (OD при M-концентрации), проводили высеивание на чашки с питательным агаром с последующим подсчетом колониеобразующих единиц.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения кинетических параметров между контрольной и опытными группами применяли непараметрический H-критерий Краскела–Уоллиса с последующим пост-хок анализом (поправка Данна). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На основе комплексного анализа кинетики роста и статистической обработки данных было установлено выраженное

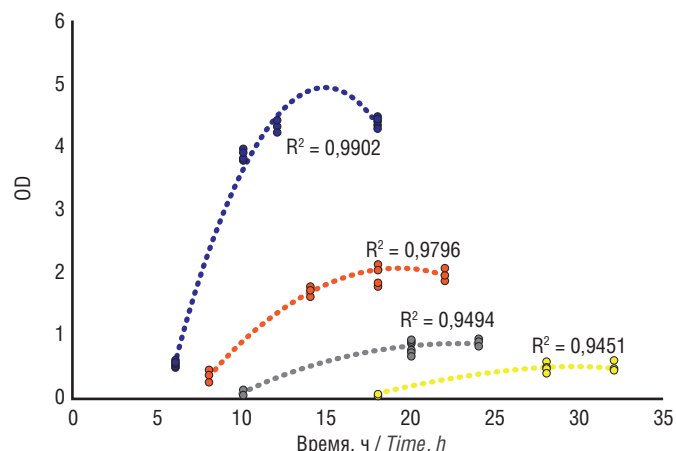


Рис. 1. Рост культуры *C. albicans* в питательном бульоне в присутствии nano-CeO₂: без добавок (синий цвет), 100 мкг/мл (оранжевый), 1000 мкг/мл (серый), 10000 мкг/мл (желтый). Полиномиальный тренд.

Fig. 1. *C. albicans* growth in nutrient broth in the presence of nano-CeO₂ (polynomial trend): no additives (blue), 100 µg/mL (orange), 1000 µg/mL (grey), 10000 µg/mL (yellow). Polynomial trend.

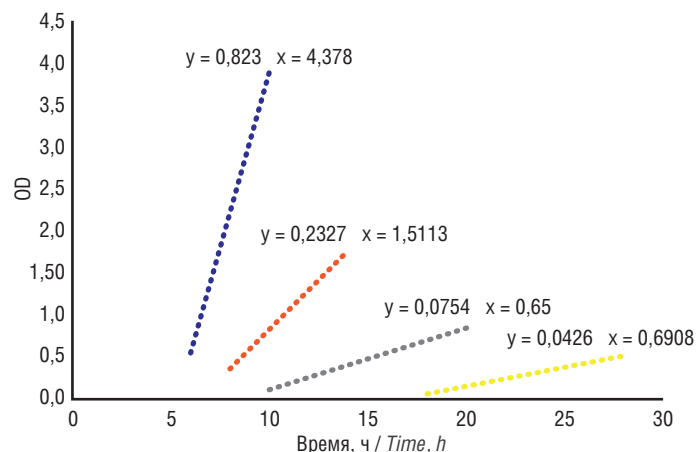


Рис. 2. Максимальные скорости роста культур *C. albicans* в питательном бульоне в присутствии nano-CeO₂: без добавок (синий цвет), 100 мкг/мл (оранжевый), 1000 мкг/мл (серый), 10000 мкг/мл (желтый).

Fig. 2. Maximum growth rates of *C. albicans* cultures in nutrient broth in the presence of nano-CeO₂: without additives (blue), 100 µg/ml (orange), 1000 µg/ml (grey), 10000 µg/ml (yellow).

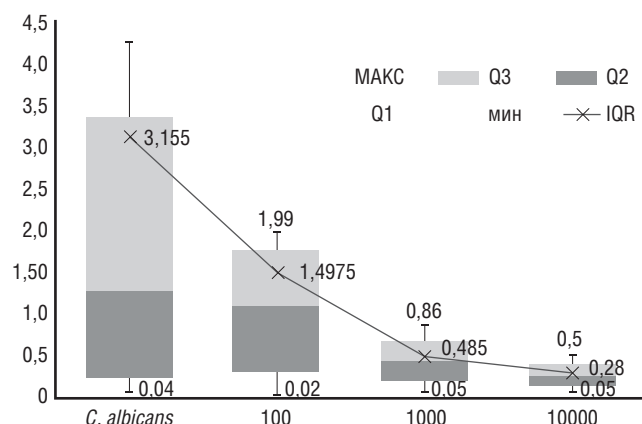


Рис. 3. Определение значения межквартильного диапазона при культивировании *C. albicans* при различных степени разведения церия в питательном бульоне.

Fig. 3. Determination of the interquartile range value during the cultivation of *C. albicans* at different degrees of cerium dilution in nutrient broth.

дозозависимое ингибирующее действие наночастиц оксида церия на рост референтного штамма дрожжевых грибов *C. albicans* ATCC 10237.

Визуальный анализ полиномиальных трендов (рис. 1) демонстрирует, что при высоких концентрациях nano-CeO₂ в питательной среде происходило не только статистически значимое снижение максимальной оптической плотности культуры, но и изменение общей динамики роста и размножения грибов. В опытных группах наблюдалось не только подавление накопления биомассы, но и существенное изменение морфологии кинетических кривых, характеризующееся задержкой выхода на экспоненциальную фазу и более ранним переходом в стационарную фазу развития.

Количественная оценка скорости роста грибов подтвердила выраженное ингибирующее действие наночастиц церия. Анализ угла наклона прямой в экспоненциальной фазе (рис. 2) показал дозозависимое снижение максимальной скорости роста и размножения (μ_{max}), в то время как расчет межквартильного диапазона (рис. 3) продемонстрировал уменьшение вариабельности показателей оптической плотности в логарифмической фазе роста и размножения. Аппроксимация данных методом линейной регрессии дополнительно верифицировала эти наблюдения, выявив высокую степень корреляции между концентрацией nano-CeO₂ и снижением тангенса угла наклона кривых роста и размножения грибов.

Статистический анализ с использованием Н-критерия Краскела–Уоллиса подтвердил высокую значимость наблюдаемых эффектов. Для всех ключевых параметров кинетической кривой были получены статистически значимые различия между контрольной и опытными группами. Наибольшие различия наблюдались для точки β логарифмической фазы ($p = 0,0005$), что свидетельствует о выраженном влиянии наночастиц на достижение культурой М-концентрации. Диаграммы размаха наглядно иллюстрируют дозозависимое снижение значений OD в точках «ускоренное развитие», α и β , причем эффект проявлялся уже при минимальной тестируемой концентрации 10 мкг/мл и усиливался с ее увеличением.

Полученные результаты позволяют предположить, что механизм антифунгального действия nano-CeO₂ связан не только с подавлением конечного выхода биомассы, но и с нарушением нормальной прогрессии клеточного цикла дрожжевых клеток, что проявляется в увеличении продолжительности лаг-фазы и снижении скорости деления клеток в экспоненциальной фазе роста. Особый интерес представляет выявленная способность наночастиц церия подавлять рост культуры даже в низких концентрациях, что открывает перспективы для их применения в качестве эффективного антимикотического средства с минимальными цитотоксическими эффектами в отношении макроорганизма.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует выраженную противогрибковую активность наночастиц оксида церия в отношении исследуемого штамма *C. albicans*. Полученные данные свидетельствуют о дозозависимом ингибирующем эффекте nano-CeO₂ на все ключевые параметры роста грибковой популяции. Особого внимания заслуживает тот факт,

что статистически значимые различия наблюдались уже при минимальной тестовой концентрации (10 мкг/мл), что свидетельствует о высокой фунгицидной эффективности исследуемого препарата.

Уникальность выявленного действия заключается в комплексном характере подавления роста грибковой культуры. Для всех образцов показано статистически значимое различие при достижении значений, сопоставимых с М-концентрацией, изменение которой свидетельствует о существенном снижении генеративной активности исследуемых грибковых популяций. Это подтверждается значительным увеличением продолжительности лаг-фазы и снижением μ_{max} в опытных группах. При сравнении образцов между собой отмечались четкие различия в наступлении отдельных периодов и фаз роста и размножения популяций, а также статистически значимая разница в значениях OD при анализе ключевых точек эксперимента в зависимости от концентрации.

Объяснение выявленных эффектов, по-видимому, кроется в уникальных физико-химических свойствах наноматериалов [19]. Малый размер частиц (1–100 нм) позволяет им преодолевать большинство физиологических барьеров и эффективно взаимодействовать с клеточными структурами патогенов, что имеет принципиальное значение при системном характере микозов. Высокое соотношение площади поверхности к объему увеличивает возможности проявления их химической активности при взаимодействии с мембранами и клеточными стенками грибов [20].

Механизм антифунгального действия нано- CeO_2 , вероятно, связан с несколькими параллельными процессами [22]. Согласно данным литературы, наночастицы металлов могут накапливаться в мембране микроорганизмов, что приводит к изменению ее проницаемости, проникать через клеточную стенку и повреждать внутриклеточные структуры. Особенностью церия является его способность к «переключению валентности» ($\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$), что может индуцировать выброс активных форм кислорода, оказывающих губительное действие на микроорганизмы [23, 24].

Важнейшим преимуществом наночастиц церия является принципиально иной механизм действия по сравнению с традиционными антимикотиками. Развитие резистентности к подобным компонентам маловероятно, так как их активность обусловлена фундаментальными физико-химическими процессами (такими как генерация активных форм кислорода и прямое повреждение клеточных мембран), которые не требуют специфического связывания с молекулярными мишенями и, следовательно, не могут быть легко обойдены патогенами с помощью классических механизмов устойчивости [24].

Полученные результаты открывают перспективы для создания новых отечественных противогрибковых препаратов на основе наночастиц оксида церия. Особенно актуально их применение в условиях растущей антифунгальной резистентности и ограниченности существующего арсенала антимикотиков. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение специфических молекулярных механизмов действия нано- CeO_2 на грибковые клетки, а также оценку их цитотоксичности и эффективности *in vivo*.

Проведенное исследование с применением современной методики автоматизированного программируемого культи-

рования позволило получить репрезентативные данные о воздействии наночастиц церия на рост и развитие грибковой популяции *C. albicans*. Экспериментально установлено, что все исследуемые концентрации наноструктурированного церия проявляют выраженную антифунгальную активность в отношении тест-культуры. Выявлена четкая дозозависимая динамика ингибирующего действия: в низких концентрациях препарат оказывает преимущественно фунгистатический эффект, тогда как при увеличении концентрации отмечена тенденция к проявлению фунгицидной активности. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения наночастиц церия в качестве основы для разработки новых эффективных противогрибковых препаратов.

Выводы

Методом автоматизированного мониторинга кинетики роста доказано дозозависимое ингибирующее действие наночастиц церия на клинический изолят *C. albicans*.

Установлен порог фунгистатической активности нано- CeO_2 , проявляющийся уже при концентрации 10 мкг/мл, что характеризуется достоверным увеличением продолжительности лаг-фазы и снижением максимальной скорости роста культуры.

Выявлена способность наночастиц церия в более высоких концентрациях (100–1000 мкг/мл) проявлять фунгицидные свойства, выражающиеся в значительном подавлении накопления биомассы и нарушении нормальной прогрессии клеточного цикла.

Показано, что противогрибковая активность нано- CeO_2 реализуется через комплексное воздействие на ключевые параметры роста грибковой популяции, включая отсрочку достижения М-концентрации и снижение максимальной оптической плотности культуры.

Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейших исследований наночастиц оксида церия как потенциального средства для преодоления лекарственной устойчивости патогенных грибов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution

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

Литература

1. Васильева НВ, Тараскина АЕ, Богомолова ТС, Выборнова ИВ, Пчелин ИМ, Рябинин ИА, и др. Формирование резистентности к азолам клинического изолята *Candida auris* – возбудителя кандидемии. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020;9(2(33)):70-76. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76
2. Тен М, Шадривова ОВ, Панова ЮА, Десятник ЕА, Митрофанов ВС, Игнатьева СМ, и др. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпетентного пациента (описание клинического случая и обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2025;27(1):21-27. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-21-27
3. Шадривова ОВ, Рачина СА, Стрелкова ДА, Панчишина КА, Гусев ДА, Васькова МА, и др. Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(4):295-302. DOI: 10.36488/смас.2022.4.295-302
4. Burnham JP, Wallace MA, Fuller BM, Shupe A, Burnham CD, Kollef MH. Clinical Effect of Expedited Pathogen Identification and Susceptibility Testing for Gram-Negative Bacteremia and Candidemia by Use of the Accelerate Pheno™ System. J Appl Lab Med. 2019 Jan;3(4):569-579. DOI: 10.1373/jalm.2018.027201
5. Camargo GAdCG, Silva NLC, de Miranda ALP, Tributino JLM, Colombo NH, Duque C. Periodontopathogens, *Candida* spp. and immunological aspects in Type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. Brazilian Journal of Oral Sciences. 2016;15(3):226-233. DOI: 10.20396/bjos.v15i3.8649993
6. 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
7. Slazhneva E, Tikhomirova E, Tsarev V, Orekhova L, Loboda E, Atrushkevich V. *Candida* species detection in patients with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Experimental Dental Research. 2022;8(6):1354-1375. DOI: 10.1002/cre2.635
8. Patel M. Oral cavity and *Candida albicans*: colonisation to the development of infection. Pathogens. 2022;11(3):335. DOI: 10.3390/pathogens11030335
9. Ипполитов ЕВ, Царева ТВ, Лалиева ЗЭ, Ревазова ЗЭ, Царев ВН. Особенности пародонтопатогенного микробиома у пациентов с хроническим пародонтитом в постковидном периоде. Клиническая лабораторная диагностика. 2025;70(10):692-700. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-10-692-700
10. Ушаков РВ, Царев ВН, Ушакова ТВ, Царева ТВ, Ушаков АР, Завадский РВ, и др. Системная противогрибковая терапия пациентов с микозами слизистой оболочки рта и пародонта кандидозной этиологии. Медицинский алфавит. 2021;24:70-77. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-24-70-76
11. Kessler SQS, Lang PM, Dal-Pizzol TS, Montagner F. Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2022 Nov;26(11):6479-6489. DOI: 10.1007/s00784-022-04716-2
12. Mashaly GE, Zeid MS. *Candida albicans* Genotyping and Relationship of Virulence Factors with Fluconazole Tolerance in Infected Pediatric Patients. Infect Drug Resist. 2022 Apr 21;15:2035-2043. DOI: 10.2147/IDR.S344998
13. Горемыкина ЕА, Слукин ПВ, Хохлова ОЕ, Фурсова НК. 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
14. Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Moraes SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. J Appl Microbiol. 2021 Jul;131(1):11-22. DOI: 10.1111/jam.14949
15. Долгалев АА, Христофорандо ДЮ, Диденко НН, Чониашвили ДЗ, Зеленский АК. Исследование биосовместимости покрытий для металлических имплантатов на основе технологии атомно-слоевого осаждения в зависимости от свойств подложки. Клиническая стоматология. 2025;28(3):128-132. DOI: 10.37988/1811-153X_2025_3_128
16. Царева ТВ, Ипполитов ЕВ, Козодаев МГ, Царева ВВ, Подпорин МС, Царев ВН. Сравнительная характеристика антимикробных свойств покрытия диоксида титана в форме анатаз на поверхности титана и его сплавов. Клиническая стоматология. 2025;28(1):186-195. DOI: 10.37988/1811-153X_2025_1_186
17. Teodorowicz P, Tokarska-Rodak M, Michaluk E, Marta Zarębska, Plewik D, Grudniewski T, et al. Assessment of nanomechanical properties of *Candida albicans* as an element of the oral mycobiota in healthy subjects – a preliminary study. Anim Sci Pap Rep ASPR. 2023;41(2):165-178. DOI: 10.2478/aspr-2023-0006
18. Ржеусский СЭ, Черных ТФ, Буковская ЮА, Богданова ОЮ. Формирование устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к препаратам на основе серебра. Бактериология. 2025;10(1):26-29. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-1-26-29
19. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. Int J Nanomedicine. 2020 Apr 17;15:2555-2562. DOI: 10.2147/IJN.S246764
20. Wang N, Fuh JYH, Dheen ST, Senthil Kumar A. Functions and applications of metallic and metallic oxide nanoparticles in orthopedic implants and scaffolds. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2021 Feb;109(2):160-179. DOI: 10.1002/jbm.b.34688
21. Царев ВН, Подпорин МС, Царева ТВ, Царева ВВ, Козодаев МГ, Ипполитов ЕВ. Антиадгезивное и антимикробное действие покрытия из оксида титана с кристаллической структурой анатаз в экспериментах *in vitro* для имплантируемых медицинских изделий. Клиническая стоматология. 2024;27(3):6-13. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_3_6
22. Krishnamoorthy K, Veerapandian M, Zhang LH, Yan K, Kim SJ. Surface chemistry of cerium oxid nancube: toxicity against pathogenic bacteria and their mechanistic study. J of Industrial and Engineering Chemistry. 2013. DOI: 10.1016/j.iej.2013.12.043
23. Babenko LP, Zhlobak NM, Shcherbakov AB, Voychuk SI, Lazarenko LM, Spivak MY. Antibacterial activity of cerium colloids against opportunistic microorganisms *in vitro*. Mikrobiol Z. 2012 May-Jun;74(3):54-62.
24. Щербakov АБ, Иванова ОС, Спивак ИЯ, Козик ВВ, Иванов ВК. Антибактериальная и противовирусная активность нанокристаллического диоксида церия. В кн.: Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. Томск: Издательский дом Томского ГУ, 2016;435-469.
25. Созарукова ММ, Проскурнина ЕВ, Баранчикова АЕ, Иванов ВК. Антиоксидантная активность конъюгатов наночастиц диоксида церия с сывороточным альбумином человека, выделенным из биологических жидкостей. Журнал неорганической химии. 2023;68(10):1504-1512. DOI: 10.31857/S0044457X23600871

References

1. Vasilyeva NV, Taraskina AE, Bogomolova TS, Vybornova IV, Pchelin IM, Ryabinin IA, et al. The development of resistance to azoles of the clinical isolate *Candida auris* – the causative agent of candidaemia. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020;9(2(33)):70-76. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76 (In Russian).
2. Ten M, Shadrivova OV, Panova YA, Desyatnik EA, Mitrofanov VS, Ignatieva SG, et al. Invasive aspergillosis in immunocompetent patient (description of the clinical case and literature review). Problems in Medical Mycology. 2025;27(1):21-27. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-21-27 (In Russian).
3. Shadrivova OV, Rachina SA, Strelkova DA, Panchishina KA, Gusev DA, Vashukova MA. Invasive aspergillosis in patients with COVID19 in intensive care units: results of a multicenter study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2022;24(4):295-302. DOI: 10.36488/смас.2022.4.295-302 (In Russian).
4. Burnham JP, Wallace MA, Fuller BM, Shupe A, Burnham CD, Kollef MH. Clinical Effect of Expedited Pathogen Identification and Susceptibility Testing for Gram-

- Negative Bacteremia and Candidemia by Use of the Accelerate PhenoTM System. J Appl Lab Med. 2019 Jan;3(4):569-579. DOI: 10.1373/jalm.2018.027201
5. Camargo GAdCG, Silva NLC, de Miranda ALP, Tributino JLM, Colombo NH, Duque C. Periodontopathogens, *Candida* spp. and immunological aspects in Type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. Brazilian Journal of Oral Sciences. 2016;15(3):226-233. DOI: 10.20396/bjos.v15i3.8649993
 6. 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
 7. Slazhneva E, Tikhomirova E, Tsarev V, Orekhova L, Loboda E, Atrushkevich V. *Candida* species detection in patients with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Experimental Dental Research. 2022;8(6):1354-1375. DOI: 10.1002/cre2.635
 8. Patel M. Oral cavity and *Candida albicans*: colonisation to the development of infection. Pathogens. 2022;11(3):335. DOI: 10.3390/pathogens11030335
 9. Ippolitov EV, Tsareva TV, Lalieva ZE, Revazova ZE, Tsarev VN. Features of periodontopathogenic microbiome in patients with chronic periodontitis in the post-COVID period. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2025;70(10):692-700. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-10-692-700 (In Russian).
 10. Ushakov RV, Tsarev VN, Ushakova TV, Tsareva TV, Ushakov AR, Zavatsky RV, et al. Systemic antimycotic therapy of patients with mycosis of the oral mucosa and periodontal *Candida* etiology. Medical Alphabet. 2021;24:70-77. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-24-70-76 (In Russian).
 11. Kessler SQS, Lang PM, Dal-Pizzol TS, Montagner F. Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2022 Nov;26(11):6479-6489. DOI: 10.1007/s00784-022-04716-2
 12. Mashaly GE, Zeid MS. *Candida albicans* Genotyping and Relationship of Virulence Factors with Fluconazole Tolerance in Infected Pediatric Patients. Infect Drug Resist. 2022 Apr 21;15:2035-2043. DOI: 10.2147/IDR.S344998
 13. Goremykina EA, Slukin PV, Khokhlova OE, Fursova NK. The database «Genetical determinants of virulence and antimicotic resistance in clinical *Candida* spp. strains». Bacteriology. 2023;8(3):41-47. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-41-47 (In Russian).
 14. 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
 15. Dolgalev AA, Christophorando DYU, Didenko NN, Choniashvili DZ, Zelensky AK. Biocompatibility study of coatings obtained by atomic layer deposition on titanium implants made of various alloys. Clinical Dentistry. 2025;28(3):128-132. DOI: 10.37988/1811-153X_2025_3_128 (In Russian).
 16. Tsareva TV, Ippolitov EV, Kozodaev MG, Tsareva VV, Podporin MS, Tsarev VN. Comparative characteristics of antimicrobial properties of titanium dioxide coating in the anatase form on the surface of titanium and its alloys. Clinical Dentistry. 2025;28(1):186-195. DOI: 10.37988/1811-153X_2025_1_186 (In Russian).
 17. Teodorowicz P, Tokarska-Rodak M, Michaluk E, Marta Zarębska, Plewik D, Grudniewski T, et al. Assessment of nanomechanical properties of *Candida albicans* as an element of the oral mycobiota in healthy subjects – a preliminary study. Anim Sci Pap Rep ASPR. 2023;41(2):165-178. DOI: 10.2478/aspr-2023-0006
 18. Rzhessky SE, Chernykh TF, Bukovskaya YuA, Bogdanova OYu. Formation of resistance of gram-negative microorganisms to silver based drugs. Bacteriology. 2025;10(1):26-29. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-1-26-29 (In Russian).
 19. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. Int J Nanomedicine. 2020 Apr 17;15:2555-2562. DOI: 10.2147/IJN.S246764
 20. Wang N, Fuh JYH, Dheen ST, Senthil Kumar A. Functions and applications of metallic and metallic oxide nanoparticles in orthopedic implants and scaffolds. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2021 Feb;109(2):160-179. DOI: 10.1002/jbm.b.34688
 21. Tsarev VN, Podporin MS, Tsareva TV, Tsareva VV, Kozodaev MG, Ippolitov EV. Antiadhesive and antimicrobial effect of titanium oxide coating with anatase structure in *in vitro* experiments for medical implants. Clinical Dentistry. 2024;27(3):6-13. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_3_6 (In Russian).
 22. Krishnamoorthy K, Veerapandian M, Zhang LH, Yan K, Kim SJ. Surface chemistry of cerium oxid nanjcube: toxicity against pathogenic bacteria and their mechanistic study. J of Industrial and Engineering Chemistry. 2013. DOI: 10.1016/j.iej.2013.12.043
 23. Babenko LP, Zhlobak NM, Shcherbakov AB, Voychuk SI, Lazarenko LM, Spivak MY. Antibacterial activity of cerium colloids against opportunistic microorganisms *in vitro*. Mikrobiol Z. 2012 May-Jun;74(3):54-62.
 24. Shcherbakov AB, Ivanova OS, Spivak IYa, Kozik VV, Ivanov VK. Antibacterial and antiviral activity of nanocrystalline cerium dioxide. In: Synthesis and biomedical applications of nanodispersed cerium dioxide. Tomsk: Publishing house of Tomsk State University, 2016;435-469. (In Russian).
 25. Sozarukova MM, Proskurnina EV, Baranchikov AE, Ivanov VK. Antioxidant activity of conjugates of cerium dioxide nanoparticles with human serum albumin isolated from biological fluids. Russian Journal of Inorganic Chemistry. 2023;68(10):1504-1512. DOI: 10.31857/S0044457X23600871 (In Russian).
-
- Информация о соавторах:**
Базикян Эрнест Арамович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и имплантологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д.Ющука, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и цифровых технологий НИИ «Технобиомед»
ORCID: 0000-0002-8035-0638
- Подпорин Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Научно-образовательного института фундаментальной медицины им. В.И.Покровского
ORCID: 0000-0003-1737-0887
- Саркисян Андрей Мартиросович, аспирант кафедры хирургической стоматологии и имплантологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д.Ющука
ORCID: 0009-0005-6051-0517
- Садчикова Елена Рубеновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, зам. директора ФГБУН «Институт биологии гена» РАН
ORCID: 0000-0003-2039-7108
- Иванов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУН «Институт общей и неорганической химии РАН им. Н.С.Курнакова» РАН
ORCID: 0000-0003-2343-2140
-
- Information about co-authors:**
Ernest A. Bazikyan, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Implantology of the N.D.Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education, Head of the Laboratory of Medical Cybernetics and Digital Technologies at the Research Institute of TechnoBioMed
ORCID: 0000-0002-8035-0638
- Mikhail S. Podporin, PhD, MD, Senior Lecturer at the Department of Microbiology, Virology, and Immunology at the V.I.Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine
ORCID: 0000-0003-1737-0887
- Andrey M. Sarkisyan, Postgraduate Student of the Department of Surgical Dentistry and Implantology of the N.D.Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education
ORCID: 0009-0005-6051-0517
- Elena R. Sadchikova, PhD, MD, Senior Researcher, Deputy Director, Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0003-2039-7108
- Vladimir K. Ivanov, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0003-2343-2140