

# ОПИСАНИЕ МЕДИАТОРОВ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА У ВИДОВ РОДА *CANDIDA*

О.В. Еноктаева

ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия

**Резюме.** Успешное распространение микровицетов рода *Candida* в различных нишах хозяина обусловлено их способностью избегать стресс, вызванный иммунной системой хозяина и другими факторами, направленными на блокирование процессов жизнедеятельности у этих грибов. Сбор, систематизация и интерпретирование полученных знаний о множественных регуляторных путях, контролирующих метаболизм в клетке, позволили по-иному взглянуть на процессы адаптации патогенных организмов к изменяющимся условиям среды. Этот обзор литературы посвящен изучению цинк-кластерных активаторов транскрипции TAC1 (Transcriptional activator of CDR) и MRR1 (Multidrug resistance regulator), регулирующих сверхэкспрессию генов-мишеней, работа которых направлена на обеспечение резистентных свойств у видов рода *Candida* по отношению к триазольному антимикотическому препарату флуконазолу. Медиатор экологического стресса — это понятие, которое характеризует плейотропный транскрипционный фактор как структуру, способную воспринимать влияние одного экологического фактора и трансформировать его в процесс повышения резистентности к лекарственному препарату у изучаемых микровицетов за счет стимулирования работы мембраносвязанных транспортеров. Точковые мутации в генах или изменение количества копий генов, ответственных за отток лекарств из клетки патогена, также повышают адаптивные возможности у грибов к антифугальному препарату, что в дальнейшем может давать селективное преимущество внутри популяции при определенных неблагоприятных условиях среды. Наличие генов-ортологов у представителей рода *Candida* объясняет сходные векторы развития механизмов резистентности к лекарственным препаратам. В статье приведено схематическое изображение механизма формирования адаптивного ответа у грибов рода *Candida* с помощью медиаторов экологического стресса к антимикотику флуконазолу, основанного на работе эффлюксных белков АТФ-связывающих каскадов (ATP-binding cassette) и суперсемейства основных фасилитаторов (Major-Facilitator superfamily). Изложенные положения, характеризующие работу активаторов транскрипции в качестве медиаторов экологического стресса, информируют о том, что один транскрипционный фактор может повышать экспрессию нескольких генов; один ген может активироваться несколькими факторами транскрипции; активацию описываемых в статье факторов транскрипции запускают окислительный и осмотический стресс; комбинаторный стресс может блокировать работу медиаторов экологического стресса. Зная генетический фон патогенных штаммов, можно моделировать комбинаторный стресс, который будет оказывать негативное влияние на процессы жизнедеятельности микровицетов. Например, эффективность используемых антимикотиков в терапевтической практике можно повышать благодаря применению химиосенсибилизирующих агентов.

**Ключевые слова:** *Candida*, медиатор экологического стресса, лекарственная резистентность, цинк-кластерные факторы транскрипции TAC1 и MRR1, эффлюксные белки ABC и MFS, комбинаторный стресс.

---

## Адрес для переписки:

Еноктаева Ольга Викторовна  
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,  
ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский  
университет МЗ РФ.  
Тел.: 8 908 878-87-46.  
E-mail: pechkanova@mail.ru

## Contacts:

Olga V. Enoktaeva  
625023, Russian Federation, Tyumen, Odesskaya str., 54,  
Tyumen State Medical University.  
Phone: +7 908 878-87-46.  
E-mail: pechkanova@mail.ru

---

## Для цитирования:

Еноктаева О.В. Описание медиаторов экологического стресса у видов рода *Candida* // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1. С. 19–26. doi: 10.15789/2220-7619-DOE-17691

## Citation:

Enoktaeva O.V. Description of environmental stress mediators in *Candida* species // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 19–26. doi: 10.15789/2220-7619-DOE-17691

© Еноктаева О.В., 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-DOE-17691>

## DESCRIPTION OF ENVIRONMENTAL STRESS MEDIATORS IN *CANDIDA* SPECIES

Enoktaeva O.V.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Abstract.** The successful spread of the genus *Candida* micromycetes in various host niches is accounted for by their ability to avoid stress caused by host immune system and other factors aimed at blocking fungal vital processes. The article studies the Transcriptional activator of CDR and the Multidrug resistance regulator controlling overexpression of target genes supposed to ensure resistant properties in genus *Candida* species against fluconazole. An environmental stress mediator is a term that characterizes a pleiotropic transcription factor as a structure capable of sensing an effect influence of a single environmental factor and transforming it into a process of increasing drug resistance in *Candida* micromycetes by promoting membrane-bound transporter activity. Gene point mutations or copy number alterations also increase fungal adaptive potential to fluconazole, which may further provide a selective populational advantage. The article schematically outlines a mechanism for developing adaptive response against genus *Candida* fungi involving environmental stress mediators to antimycotic fluconazole based on efflux proteins ATP-binding cassette and Major-Facilitator superfamily. Such premises describing activity of transcription activators mediating environmental stress suggest that a single transcription factor can upregulate expression of several genes; a single gene can be activated by several transcription factors; activation of the transcription factors described here is triggered by oxidative and osmotic stress; combination stress can block the functioning of environmental stress mediators. Knowing the genetic background of pathogenic strains may allow for simulating a combination stress able to negatively impact on micromycete life cycle.

**Key words:** *Candida*, mediator of environmental stress, drug resistance, zinc-cluster transcription factors *TAC1* and *MRR1*, efflux proteins *ABC* and *MFS*, combinatorial stress.

## Введение

В литературе приведена колоссальная информация о различных факторах активации транскрипции у грибов рода *Candida* [16, 26]. Но для более подробного раскрытия сути понятия медиаторы экологического стресса (МЭС), остановимся на изучении цинк-кластерных факторов транскрипции *TAC1* (Transcriptional activator of CDR) и *MRR1* (Multidrug resistance regulator), одной из функций которых является регуляция оттока из клетки флуконазола — широко используемого триазольного антифунгального препарата в терапевтической практике при лечении кандидозов. В статье будут систематизированы полученные сведения по работе этих регуляторов транскрипционной активности генов-мишеней *CDR1*, *CDR2* (*Candida* drug resistance) и *MDR1* (Multidrug resistance) и описано их участие в регуляции метаболизма, претерпевающего изменения под воздействием на клетку одного экологического фактора. В результате трансформации процессов жизнедеятельности повышается резистентность к лекарственному препарату у изучаемых микромицетов за счет работы эффлюксных белков двух суперсемейств: АТФ-связывающих кассет (ATP-binding cassette (*ABC*) и основных фасилитаторов (Major-Facilitator superfamily (*MFS*)).

Цель исследования — описать роль цинк-кластерных факторов транскрипции *Tac1* и *Mrr1* в процессе приобретения резистентных свойств грибами рода *Candida* по отношению к флуконазолу и определить их функциональное значение в качестве медиаторов экологического стресса.

## Роль цинк-кластерных факторов транскрипции *TAC1* и *MRR1* в формировании резистентных свойств у грибов рода *Candida*

Адаптация к широкому диапазону экологических ниш в организме хозяина, способность переходить от комменсального к паразитическому образу существования, приобретение резистентных свойств к антифунгальным препаратам и другие стойкие фенотипические изменения объясняются наличием у видов рода *Candida* сложных программ регуляции транскрипции генов. Благодаря РНК-секвенированию генома *Candida glabrata* было установлено, что в состоянии стресса, вызванного флуконазолом, *Mar1* контролирует работу 337 генов-мишеней [23].

Факторы транскрипции позволяют патогенным грибам должным образом реагировать на изменения окружающей среды и перестраивать свои физиологические процессы под новые условия. У вида *Candida albicans* описано более 80 факторов транскрипции цинкового кластера — это цинксодержащие белковые молекулы, характеризующиеся наличием консервативных ДНК-связывающих мотивов — цинковых пальцев, которые при воздействии с наследственным аппаратом клетки изменяют уровень экспрессии генов-мишеней. Примером продуктов экспрессии таких генов являются хорошо изученные эффлюксные белки двух суперсемейств — *ABC* и *MFS*, участвующие в транспорте веществ [2, 17].

Интегральные мембранные белки, *ABC*-транспортеры, локализованные во внешней плазматической мембране или в мембранах внутриклеточных органелл, способны транс-

портировать широкий спектр агентов, включая ионы, стероиды, сахара, аминокислоты, витамины и пептиды, используя в качестве энергии для транспорта веществ молекулы аденозинтрифосфата (АТФ).

Среди 28 предполагаемых АВС-транспортеров, описанных у *C. albicans*, белок лекарственной устойчивости *Candida* (*Candida drug resistance* (*Cdr1p*)) является основным переносчиком лекарств. Установлено, что 28 АВС-транспортеров у вида *Candida auris* участвуют в формировании клинически значимых фенотипов благодаря возникновению резистентности к многочисленным антифугальным препаратам. Следует отметить, что мембранные транспортеры семейства АВС широко распространены в природе и встречаются как в организме бактерий, так и человека.

Фасилитаторы MFS являются консервативными белками только бактерий и грибов. Данный факт позволяет рассматривать эти мембранные транспортеры в качестве мишени для разработки новых антифугальных препаратов. Эффлюксные белки MFS для выполнения своих функций используют протонный градиент плазматической мембраны [1, 6, 10, 24, 29].

Из огромного количества описанных механизмов лекарственной устойчивости [3] одним из наиболее известных является нарушение накопления лекарств внутри клетки грибов в результате усиления регуляции мембраносвязанных транспортеров. Например, мутации усиления функции (*Gain-of-function mutations* (*GOF*)) в генах, кодирующих цинк-кластерные факторы транскрипции *TAC1* и *MRR1*, приводят к конститутивной сверхэкспрессии соответствующих генов-мишеней (*CDR1*, *CDR2* и *MDR1*) и повышают устойчивость к флуконазолу у представителей рода *Candida* за счет усиления работы эффлюксных белков (АВС и MFS). Кроме того, каждый активатор транскрипции способен изменять и свою собственную экспрессию, регулируя количество белка в клетке [10]. Влияние флуконазола на уровень экспрессии эффлюкс-

ных белков внутри клеток грибов рода *Candida* схематически изображен в табл. 1.

Противогрибковая терапия может являться триггером для микроэволюции патогенных штаммов, повышая их адаптационный потенциал к используемым антимикотикам путем возникновения точковых мутаций в генах, ответственных за лекарственную резистентность грибов, вследствие чего происходит накопление этих мутаций в популяции [13, 14].

Анализ фенотипически нейтральных однонуклеотидных полиморфизмов генов *TAC1* и *MRR1*, полученных от популяций клинических изолятов *C. albicans*, показал наличие большого пула несинонимичных мутаций, которые в дальнейшем будут способствовать формированию резистентных штаммов. При этом нужно понимать, что молекулярную модификацию белка, вызванную заменой только одной аминокислоты, не всегда можно классифицировать как мутацию устойчивости к антимикотикам. Поскольку *C. albicans* является диплоидным организмом, то гомозиготное состояние генов, ответственных за резистентность к флуконазолу, будет в большей степени снижать эффективность применения данного лекарственного препарата, чем гетерозиготное [6].

Длительное воздействие антимикотиков на клетки грибов так же индуцирует образование изохромосом и анеуплоидий, благодаря чему можно зафиксировать увеличенное или уменьшенное количество копий генов, ответственных за отток лекарств из клетки, что в дальнейшем может давать селективное преимущество при определенных неблагоприятных условиях [17].

Так как филогенетически близкие виды обладают схожей генетической информацией, у них можно обнаружить наличие параллельных векторов развития механизмов резистентности к флуконазолу. Гены-ортологи у таких видов впереди своего обозначения получают две дополнительные буквы от родового и видового названия вида (табл. 2).

**Таблица 1. Путь передачи информации от факторов транскрипции к мембранным транспортерам при возникновении резистентности к флуконазолу у грибов рода *Candida***

Table 1. A crosstalk between transcription factors and membrane transporters in fluconazole resistance emerging in genus *Candida*

| Транскрипционные факторы<br>Transcription factors                                                   | Гены-мишени<br>Target genes                                                                                      | Целевые белки<br>Target proteins                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>TAC1 →</b><br><b>(ген TAC1 на 5 хромосоме)</b><br>( <i>TAC1</i> gene is located on chromosome 5) | <b>CDR1 и CDR2 →</b><br><b>(3 хромосома)</b><br>( <i>CDR1</i> and <i>CDR2</i> genes are located on chromosome 3) | <b>Эффлюксные белки АВС</b><br>Efflux proteins ABC |
| <b>MRR1 →</b><br><b>(ген MRR1 на 3 хромосоме)</b><br>( <i>MRR1</i> gene is located on chromosome 3) | <b>MDR1 →</b><br><b>(6 хромосома)</b><br>( <i>MDR1</i> gene is located on chromosome 6)                          | <b>Эффлюксные белки MFS</b><br>Efflux proteins MFS |

**Примечание.** В таблице указано расположение генов на хромосомах в кариотипе *C. albicans* [20].  
Note. Gene location on chromosomes in *C. albicans* karyotype is shown [20].

**Таблица 2. Обозначение гена CDR1 у различных представителей рода *Candida***Table 2. CDR1 gene designated in various genus *Candida* members

| Название вида<br>Name of species | Обозначение гена<br>Gene designation |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Candida albicans</i>          | CaCDR1 [28]                          |
| <i>Candida auris</i>             | CDR1 [28]                            |
| <i>Candida glabrata</i>          | CgCDR1 [28]                          |
| <i>Candida lusitanae</i>         | CICDR1 [9]                           |
| <i>Candida parapsilosis</i>      | CpCDR1 [32]                          |

**Понятие «медиатор экологического стресса»**

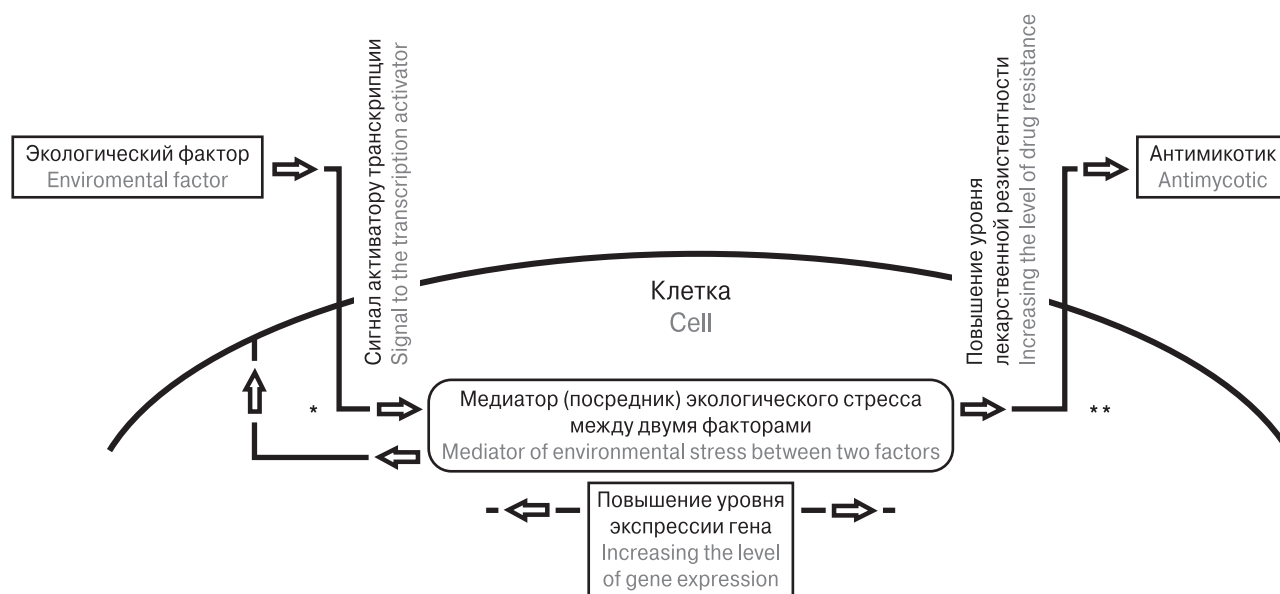
Будучи пластичными организмами, приспособляющимися к различным условиям внешней среды, представители рода *Candida* приобрели множество защитных стратегий, позволяющих им выживать в организме хозяина и демонстрировать высокий уровень устойчивости к многим стрессам. Адаптивный ответ у клеток эукариот формируется за счет передачи сигналов через пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) в ядро, где запускаются такие процессы как активация факторов транскрипции, регуляция клеточного цикла и активация киназы [11, 27].

Каждый регулятор транскрипционной активности гена специфически реагирует на уникальные факторы окружающей среды, такие как доступность питательных веществ и кислорода, температура, pH среды и другие.

Зачастую факторы транскрипции выступают в роли медиаторов экологического стресса. Медиатор экологического стресса — это понятие, характеризующее плейотропный транскрипционный фактор как структуру, способную воспринимать влияние одного экологического фактора и трансформировать его в процесс повышения резистентности к лекарственному препарату у микровицетов за счет стимулирования работы мембраносвязанных транспортеров (рис.).

**Примеры функционирования МЭС внутри клеток грибов рода *Candida***

У здоровых хозяев первой линией защиты от *C. albicans* является фагоцитоз. Набор антифунгальных механизмов фагоцитарных иммунных клеток включает в себя образование токсичных активных форм кислорода (синтез супероксида ( $O_2^{\bullet-}$ ) и перекиси водорода), работу катионных потоков, пищевую депривацию, поддержание экстремальных значений pH и высвобождение антимикробных пептидов. Следовательно, су-

**Рисунок. Схематическое изображение механизма формирования адаптивного ответа грибов рода *Candida* с помощью МЭС к антимикотику флуконазолу**Figure. A schematic mechanism for developing adaptive anti-*Candida* response genus involving environmental stress mediator against antimycotic fluconazole

**Примечание.** \* — Формирование адаптивного ответа на действие экологического фактора с использованием МАРК и дальнейшей активации фактора транскрипции; \*\* — активация фактора транскрипции, приводящая к нарушению накопления лекарств внутри клетки грибов в результате усиления экспрессии мембраносвязанных транспортеров, действующих как насосы для оттока антимикотика.

Note. \* — Developing adaptive response against environmental factor involves MAPK pathway followed by transcription factor activation; \*\* — transcription factor activation affecting subsequent drug accumulation inside fungal cell due to higher expression of membrane-bound transporters acting as pumps for antimycotic efflux.



шествует большой интерес к стратегиям, используемым *C. albicans* для уклонения от уничтожения макрофагами и нейтрофилами.

Следует отметить, что комбинированное воздействие катионного и окислительного стрессов снижает степень адаптивных возможностей вида *C. albicans* к условиям внешней среды и повышает его чувствительность к лекарственным препаратам в результате уменьшения биосинтеза каталазы, что приводит к гипераккумуляции внутриклеточных активных форм кислорода и разрушению клеток патогена. Эффективность уничтожения *C. albicans* нейтрофилами в результате фагоцитоза обусловлена главным образом синергическим эффектом окислительного взрыва и катионного потока, а не воздействием каждого стресса по отдельности [12, 19].

Повышенную резистентность к флуконазолу можно наблюдать у *Candida lusitanae* при наличии в окружающей среде метилглиоксала, вызывающего окислительный стресс. Данное вещество запускает MRR1-зависимую экспрессию не только MDR1, но и MGD1, MGD2, в которых зашифрована информация о метилглиоксальредуктазах (Mgd1 и Mgd2). В качестве медиаторов экологического стресса в этом случае выступают гены MRR1 и CAP1 (Cyclase-Associated Protein 1). Было задокументировано, что метилглиоксаль вызывает окислительный стресс, как и другие известные индукторы транскрипционной активности MRR1, а именно: беномил, метотрексат, 4-нитрохиолин-N-оксид, о-фенантролин, диэтилмалеат, диамид и комплекс ремоделирования хроматина Swi/Snf. Паралогичные MGRедуктазы стимулируют транскрипционный ответ у видов *C. albicans*, *C. auris*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и *C. glabrata*.

Можно смело утверждать, что диабет, уремия и сепсис являются факторами риска развития кандидоза, вызванного *C. lusitanae*, так как при таких состояниях в организме хозяина наблюдается низкое содержание углерода и/или фосфатов. Благодаря данному факту токсичный метаболит метилглиоксаль способен необратимо модифицировать белки, липиды и нуклеиновые кислоты в клетках хозяина. Одним из способов повышения эффективности лечения кандидозной инфекции у пациентов, предрасположенных к повышению уровня метилглиоксала в сыворотке крови, является модулирование процессов жизнедеятельности микромицетов за счет потребления пищевой добавки карнозина, известного поглотителя метилглиоксала [7, 8].

Несмотря на то что транскрипционный фактор MRR1 является центральным регулятором экспрессии MDR1, мутации усиления функции в факторе транскрипции Cap1 могут также опосредовать сверхэкспрессию эффлюксной помпы и лекарственную резистентность к флу-

коназолу. Стоит отметить, что одна из основных ролей Cap1 — это регуляция устойчивости к окислительному стрессу у *C. albicans*. Cap1, активируя биосинтез каталазы, ингибирует негативное воздействие перекиси водорода на клетку. От наличия данного фермента в клетке зависит скорость детоксикации данной молекулы. Поэтому именно Cap1 является медиатором экологического стресса, так как запускает экспрессию MDR1 в ответ на окислительный стресс, вызванный перекисью водорода [19].

Для предотвращения развития кандидоза в ротовой полости организм хозяина вместе со слюной выделяет антимикробный пептид гистатин 5 (Hst 5). Данное белковое соединение обладает фунгицидным действием, так как может влиять на функции митохондрий и вызывать окислительный стресс у микромицетов, а также ингибировать рост клеток *C. albicans* и защищать эпителий полости рта от инвазии; однако конечной причиной гибели клеток грибов является нарушение ионного баланса и осмотический стресс. Выведение данного пептида из цитоплазмы клеток *C. albicans* происходит благодаря работе мембранного транспортера Flu1 (Fluconazole resistance). Гиперактивный цинк-кластерный фактор транскрипции MRR1 приводит к конститутивной активации гены FLU1 и MDR1. Поэтому патогенные штаммы *C. albicans* могут одновременно демонстрировать невосприимчивость к антимикробному пептиду и обладать повышенной устойчивостью к флуконазолу. Изучение MRR1 в качестве медиатора экологического стресса в данном случае осложняется тем, что гистатин 5 вырабатывается только у приматов. Описанный пример подтверждает то, что работу факторов транскрипции могут индуцировать окислительный и осмотический стресс [17, 25, 31].

Анализ литературных данных показал, что у представителей рода *Candida* отсутствуют медиаторы экологического стресса, трансформирующие пищевую депривацию в резистентность к лекарственным препаратам. Поэтому при недостатке железа и/или кальция флуконазол оказывает фунгицидное, а не фунгистатическое действие [18].

Но при этом следует учитывать, что эффективность медикаментозного лечения флуконазолом зависит и от степени поражения организма хозяина возбудителями кандидоза. Это объясняется тем, что потребность в железе у патогенных микромицетов обычно наблюдается на начальной стадии развития инфекции, поэтому экспрессия генов повышена из-за ограниченной доступности данного микроэлемента. Но при обширном повреждении тканей хозяина происходит ингибирование транскрипции из-за легкой усвояемости металла [15].

Остановимся более подробно на роли комбинаторного стресса в регулировании резистентных свойств у представителей рода *Candida*.

Если изолировано оценивать влияние внешних факторов на процессы жизнедеятельности изучаемых микроорганизмов, то их можно классифицировать как позитивные, нейтральные или негативные. Но, как и все живые организмы, микромицеты в своей естественной среде обитания одновременно испытывают на себе различные воздействия, по отношению к которым в ходе эволюции у них могут формироваться адаптивные реакции. Применяя термин «комбинаторный стресс», нужно понимать, что вероятны перекрестные помехи между сигнальными стрессовыми путями, в результате которых одни факторы могут усиливать или ослаблять действие на клетку других факторов. Поэтому одной из долгосрочных целей в терапевтической практике является определение и прогнозирование потенциальных адаптивных реакций, демонстрируемых представителями рода *Candida* при клинически значимом комбинаторном стрессе, вызванном динамическими колебаниями факторов окружающей среды.

Перспективным направлением в борьбе с возбудителями микозов во врачебной практике является применение химиосенсибилизирующих агентов, которые участвуют в формировании комбинированного стресса, оказываемого на представителей рода *Candida*. При этом подавляется функциональная значимость МЭС и повышается химическая чувствительность к азолам у грибов. Применение питавастатина, способного вступать с флуконазолом и вориконазолом в синергические взаимодействия, приводит не только к повышению чувствительности к лекарственным препаратам у *C. albicans*, но и препятствует образованию биопленок у этого вида.

Применение азолов вместе с цис-2-додеcanoй кислотой также снижает адаптивные возможности грибов и позволяет преодолеть устойчивость к противогрибковым препаратам за счет подавления экспрессии генов *MRR1* и *TAC1* [14, 30].

Учитывая клиническую важность азолов при борьбе с кандидозными инфекциями, поиск и внедрение во врачебную практику химиосенсибилизирующих агентов является одним из перспективных направлений в современной медицине.

### Положения, характеризующие работу МЭС

Анализ литературных данных позволил сформулировать следующие положения, характеризующие работу транскрипционных факторов в качестве МЭС:

1. Один транскрипционный фактор может повышать экспрессию нескольких генов.

2. Один ген может активироваться несколькими факторами транскрипции.

3. Доказано, что активацию факторов транскрипции запускают следующие экологические факторы: окислительный и осмотический стресс. Другие экологические факторы или не запускают МЭС или их функциональное значение еще предстоит уточнить.

4. Комбинаторный стресс может блокировать работу МЭС.

### Заключение

В настоящее время во многих источниках литературы в качестве одной из основных причин повышения устойчивости к азолам у грибов рода *Candida* рассматривается высокая предрасположенность к мутациям у рассматриваемых в этой работе цинк-кластерных факторов транскрипции. Например, в 2020 г. изучали генотипическое разнообразие *TAC1*, *MRR1* и белков эффлюксной помпы у штаммов *C. tropicalis*. У изолятов *C. auris* клады IV были зарегистрированы две ранее неизвестные мутации в гене *TAC1* [5, 21].

Такой «поверхностный» подход не позволяет взглянуть на проблему устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам со всех ракурсов и представить активаторы транскрипции в роли посредников (медиаторов экологического стресса) между двумя и более экологическими факторами, оказывающих влияние на патогенный организм. При назначении антифугальной терапии, учитывающей только генетическую информацию, хранящуюся в микромицетах, не формируется полная картина о последствиях лечения человека, пораженного кандидозной инфекцией. В результате эффективность применения зарекомендовавших себя антимикотиков снижается.

Для полного осмысления понятия «медиаторы экологического стресса» нужно понимать, что любая клетка представляет собой открытую систему, в которой происходят различные химические и физические процессы, переплетающиеся между собой. Поэтому когда у определенного штамма формируется резистентность к конкретному медикаментозному препарату нужно учитывать не только его генетически обусловленные антифугальные свойства, но и различные экологические факторы, оказывающие влияние на его жизнедеятельность. Именно эти факторы могут изменять работу генов, контролирующих биосинтез белковых молекул, ответственных за резистентные свойства и развитие кандидозной инфекции внутри организма хозяина.

Было экспериментально доказано, что негативное влияние на рост клеток штаммов *C. albicans* в ротовой полости оказывает синтезированный пептид 0WHistatin 5 (аналог Hst 5),

который содержит в своей последовательности аминокислоту триптофан. Применение данного липосомального препарата в терапевтической практике демонстрирует, как изменение экологического фактора сдерживает развитие кандидозной инфекции [31].

У вида *C. albicans* и некоторых штаммов *Candida dubliniensis*, работу Tac1 также активирует фарнезол — молекула-автоиндуктор, эндогенное накопление которой в матриксе клеточного конгломерата инициирует запуск фазы дисперсии [22]. Поэтому можно предположить, что собственные метаболиты грибов или метаболиты микроорганизмов, с которыми они образуют гетеротипические ассоциации, микробиом и состояние здоровья хозяина будут выступать в качестве триггеров МЭС или, наоборот, угнетать их работу. Следует так же учитывать морфологические особенности клеток грибов, стадии жизненного цикла и/или стадии формирования биопленки, влияющие на процессы жизнедея-

тельности у представителей рода *Candida* и синтезируемые ими вещества в результате многообразных химических реакций [2, 4].

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов повышения лекарственной устойчивости у патогенных микроорганизмов с упором на генетический и экологический аспекты позволит осознать эволюционное предназначение МЭС в процессе жизнедеятельности грибов *Candida species* и выявить видоспецифические адаптивные реакции, характерные для представителей этого рода. Можно предположить, что МЭС будут описаны и у других патогенных микроорганизмов, что даст возможность обнаружить параллельные векторы развития инфекционного процесса. Благодаря этим знаниям возникнут предпосылки для модифицирования современных терапевтических схем борьбы с кандидозом, основанные на модуляции метаболических путей в патогенном микроорганизме при введении антимикотиков.

## Список литературы/References

1. Воропаев А.Д., Екатеринчев Д.А., Урбан Ю.Н., Зверев В.В., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А., Лиханская Е.И., Афанасьев М.С., Афанасьев С. С. Экспрессия CDR1, CDR2, MDR1 и ERG11 у устойчивых к азолам штаммов *Candida albicans*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в городе Москве // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5. С. 929–937. [Voropaev A.D., Ekaterinchev D.A., Urban Yu. N., Zverev V.V., Nesvizhsky Yu. V., Voropaeva E.A., Likhanskaya E.I., Afanasyev M.S., Afanasyev S. S. Expression of CDR1, CDR2, MDR1 and ERG11 in azole-resistant *Candida albicans* strains isolated from HIV-infected patients in Moscow. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 929–937. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CCM-1931
2. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Трушников Д.Ю., Барышникова Н.В., Соловьева С. В. Механизм формирования биопленок грибов рода *Candida* при кандидозной инфекции // Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23, № 4. С. 3–8. [Enoktaeva O.V., Nikolenko M.V., Trushnikov D.Yu., Baryshnikova N.V., Solovieva S.V. Formation's fungi's biofilms mechanism of the genus *Candida* in candidous infection. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 3–8. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2021-4-3-8
3. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Казакова А.В., Показаньева Л.Е., Давыдкина Н. С. Классификация механизмов резистентности грибов рода *Candida* по отношению к флуконазолу (обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24, № 4. С. 4–9. [Enoktaeva O.V., Nikolenko M.V., Kazakova A.V., Pokazan'eva L.E., Davidkina N.C. Classification of resistance mechanisms of *Candida* fungi to fluconazole (literature review). *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 4–9. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2022-4-4-9
4. Лисовская С.А., Исаева Г.Ш., Николаева И.В., Гусева С.Е., Гайнатуллина Л.Р., Чумарев Н. С. Частота колонизации ротоглотки и резистентность к азолам грибов *Candida spp.*, выделенных у реанимационных пациентов с COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 351–358. [Lisovskaya S.A., Isaeva G. Sh., Nikolaeva I.V., Guseva S.E., Gainatullina L.R., Chumarev N. S. Frequency of colonization of the oropharynx and resistance to azoles of *Candida spp.* fungi isolated from intensive care patients patients with COVID-19. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 351–358. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CAA-2059
5. Arastehfar A., Daneshnia F., Hafez A., Khodavaisy S., Najafzadeh M.J., Charsizadeh A., Zarrinfar H., Salehi M., Shahrabadi Z.Z., Sasani E., Zomorodian K., Pan W., Hagen F., Ilkit M., Kostrzewa M., Boekhout T. Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of *Candida tropicalis* blood isolates. *Medical Mycology*, 2020, vol. 58, no. 6, pp. 766–773. doi: 10.1093/mmy/myz124
6. Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B. C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics*, 2020, vol. 9, no. 6: 312. doi: 10.3390/antibiotics9060312
7. Biermann A.R., Demers E.G., Hogan D. A. Mrr1 regulation of methylglyoxal catabolism and methylglyoxal-induced fluconazole resistance in *Candida lusitanae*. *Mol. Microbiol.*, 2021, vol. 115, no. 1, pp. 116–130. doi: 10.1111/mmi.14604
8. Biermann A.R., Hogan, D. A. Transcriptional response of *Candida auris* to the Mrr1 inducers methylglyoxal and benomyl. *mSphere*, 2022, vol. 7, no. 3: e00124-22. doi: 10.1128/msphere.00124-22
9. Borgeat V., Brandalise D., Grenouillet F., Sanglard D. Participation of the ABC Transporter CDR1 in Azole Resistance of *Candida lusitanae*. *J. Fungi*, 2021, vol. 7, no. 9: 760. doi: 10.3390/jof7090760
10. Cavalheiro M., Pais P., Galocha M., Teixeira M. C. Host-pathogen interactions mediated by MDR transporters in fungi: as pleiotropic as it gets! *Genes*, 2018, vol. 9, no. 7: 332. doi: 10.3390/genes9070332
11. Correia I., Prieto D., Román E., Wilson D., Hube B., Alonso-Monge R., Pla J. Cooperative Role of MAPK Pathways in the Interaction of *Candida albicans* with the Host Epithelium. *Microorganisms*, 2019, vol. 8, no. 1: 48. doi: 10.3390/microorganisms8010048

12. Da Silva Dantas A., Day A., Ikeh M., Kos I., Achan B., Quinn J. Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans*. *Biomolecules*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 142–165. doi: 10.3390/biom5010142
13. Doorley L.A., Rybak J.M., Berkow E.L., Zhang Q., Morschhäuser J., Rogers P.D. *Candida parapsilosis* Mdr1B and Cdr1B are drivers of Mrr1-mediated clinical fluconazole resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 7: e00289-22. doi: 10.1128/aac.00289-22
14. Eldesouky H.E., Salama E.A., Li X., Hazbun T.R., Mayhoub A.S., Seleem M.N. Repurposing approach identifies pitavastatin as a potent azole chemosensitizing agent effective against azole-resistant *Candida* species. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1: 7525. doi: 10.1038/s41598-020-64571-7
15. Fourie R., Kuloyo O.O., Mochochoko B.M., Albertyn J., Pohl C.H. Iron at the centre of *Candida albicans* interactions. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2018, no. 8: 185. doi: 10.3389/fcimb.2018.00185
16. Franconi I., Rizzato C., Poma N., Tavanti A., Lupetti A. *Candida parapsilosis* sensu stricto antifungal resistance mechanisms and associated epidemiology. *J. Fungi (Basel)*, 2023, vol. 9, no. 8: 798. doi: 10.3390/jof9080798
17. Hampe I.A.I., Friedman J., Edgerton M., Morschhäuser J. An acquired mechanism of antifungal drug resistance simultaneously enables *Candida albicans* to escape from intrinsic host defenses. *PLoS Pathog.*, 2017, vol. 13, no. 9: e1006655. doi: 10.1371/journal.ppat.1006655
18. Jia C., Zhang K., Yu Q., Zhang B., Xiao C., Dong Y., Chen Y., Zhang B., Xing L., Li M. Tfp1 is required for ion homeostasis, fluconazole resistance and N-acetylglucosamine utilization in *Candida albicans*. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, vol. 1853, no. 10, Pt A, pp. 2731–2744. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.08.005
19. Kaloriti D., Jacobsen M., Yin Z., Patterson M., Tillmann A., Smith D.A., Cook E., Brown A.J. Mechanisms underlying the exquisite sensitivity of *Candida albicans* to combinatorial cationic and oxidative stress that enhances the potent fungicidal activity of phagocytes. *mBio*, 2014, vol. 5, no. 4: e01334-14. doi: 10.1128/mBio.01334-14
20. Lee Y., Puumala E., Robbins N., Cowen L.E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chem. Rev.*, 2020, vol. 121, no. 6, pp. 3390–3411. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00199
21. Li J., Coste A.T., Liechti M., Bachmann D., Sanglard D., Lamothe F. Novel ERG11 and TAC1b mutations associated with azole resistance in *Candida auris*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2023, vol. 65, no. 5: e02663-20. doi: 10.1128/AAC.02663-20
22. Liu Z., Rossi J.M., Myers L.C. *Candida albicans* Zn cluster transcription factors Tac1 and Znc1 are activated by farnesol to up-regulate a transcriptional program including the multidrug efflux pump CDR1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 11: e00968-18. doi: 10.1128/AAC.00968-18
23. Pais P., Galocha M., Califormia R., Viana R., Ola M., Okamoto M., Chibana H., Butler G., Teixeira M.C. Characterization of the *Candida glabrata* transcription factor CgMar1: role in azole susceptibility. *J. Fungi (Basel)*, 2022, vol. 8, no. 1: 61. doi: 10.3390/jof8010061
24. Prasad R., Rawal M.K., Shah A.H. *Candida* efflux ATPases and antiporters in clinical drug resistance. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, vol. 892, pp. 351–376. doi: 10.1007/978-3-319-25304-6\_15
25. Puri S., Edgerton M. How does it kill?: understanding the candidacidal mechanism of salivary histatin 5. *Eukaryot Cell*, 2014, vol. 13, no. 8, pp. 958–964. doi: 10.1128/EC.00095-14
26. Rodriguez D.L., Quail M.M., Hernday A.D., Nobile C.J. Transcriptional Circuits Regulating Developmental Processes in *Candida albicans*. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2020, no. 10: 605711. doi: 10.3389/fcimb.2020.605711
27. Román E., Correia I., Prieto D., Alonso R., Pla J. The HOG MAPK pathway in *Candida albicans*: more than an osmosensing pathway. *Int. Microbiol.*, 2020, vol. 23, no. 1, pp. 23–29. doi: 10.1007/s10123-019-00069-1
28. Rybak J.M., Muñoz J.F., Barker K.S., Parker J.E., Esquivel B.D., Berkow E.L., Lockhart S.R., Gade L., Palmer G.E., White T.C., Kelly S.L., Cuomo C.A., Rogers P.D. Mutations in TAC1B: a novel genetic determinant of clinical fluconazole resistance in *Candida auris*. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 3: e00365-20. doi: 10.1128/mBio.00365-20
29. Wasi M., Khandelwal N.K., Moorhouse A.J., Nair R., Vishwakarma P., Bravo Ruiz G., Ross Z.K., Lorenz A., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Lynn A.M., Mondal A.K., Gow N.A.R., Prasad R. ABC transporter genes show upregulated expression in drug-resistant clinical isolates of *Candida auris*: a genome-wide characterization of ATP-binding cassette (ABC) transporter genes. *Front. Microbiol.*, 2019, no. 10: 1445. doi: 10.3389/fmicb.2019.01445
30. Yang D.L., Hu Y.L., Yin Z.X., Zeng G.S., Li D., Zhang Y.Q., Xu Z.H., Guan X.M., Weng L.X., Wang L.H. Cis-2-dodecenoic Acid mediates its synergistic effect with triazoles by interfering with efflux pumps in fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Biomed. Environ. Sci.*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 199–209. doi: 10.3967/bes2019.027
31. Zambom C.R., da Fonseca F.H., Crusca E Jr, da Silva P.B., Pavan F.R., Chorilli M., Garrido S.S. A novel antifungal system with potential for prolonged delivery of histatin 5 to limit growth of *Candida albicans*. *Front. Microbiol.*, 2019, no. 10: 1667. doi: 10.3389/fmicb.2019.01667
32. Zoppo M., Poma N., Di Luca M., Bottai D., Tavanti A. Genetic manipulation as a tool to unravel *Candida parapsilosis* species complex virulence and drug resistance: state of the art. *J. Fungi (Basel)*, 2021, vol. 7, no. 6: 459. doi: 10.3390/jof7060459

**Автор:**

**Еноктаева О.В.**, старший преподаватель кафедры биологии, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

**Author:**

**Enoktaeva O.V.**, Senior Lecturer, Department of Biology, Assistant Professor, Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 13.06.2024  
Принята к печати 13.08.2024

Received 13.06.2024  
Accepted 13.08.2024