

# ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ *CANDIDA* spp. НА ФИБРОБЛАСТЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА



Н.И. Игнатова<sup>1</sup>, М.И. Заславская<sup>1</sup>, Н.А. Александрова<sup>1</sup>, О.Е. Орлова<sup>2</sup>,  
В.Г. Мельников<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,  
Москва, Россия

**Резюме.** Возрастающее участие микромицетов в этиологии инфекционных заболеваний заставляет рассматривать их наравне с бактериальными и вирусными возбудителями. Большой вклад в течение тяжелых форм кандидозов вносят *C. auris*, *C. albicans*, не менее важен вклад *C. glabrata* и *C. krusei*. Постоянное присутствие кандид на эпителии и слизистой формирует систему устойчивого взаимодействия микроорганизмов и клеток человека, где кандиды оказывают как прямое, так и опосредованное влияние. Способность продуцировать метаболиты, содержащие факторы патогенности, является одним из важных факторов перехода к инвазивному кандидозу, при котором эпителиальные клетки человека функционируют как первый барьер, препятствующий инвазии *Candida* spp. во внутренние ткани хозяина. Цель настоящего исследования — характеристика результатов воздействия метаболитов эпидемиологически значимых видов кандид на нормальные фибробласты кожи человека. Исследование проводили на культуре фибробластов кожи человека *in vitro*. Оценивали влияние метаболитов кандид на структуру монослоя и жизнеспособность фибробластов в суспензионной культуре клеток. Эксперименты показали, что метаболиты кандид могут непосредственно вызывать гибель фибробластов кожи человека, при этом биоцидная активность является штамм-зависимым признаком. Прямая биоцидность в отношении дермальных клеток была наиболее характерна для штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, менее выражена у *C. albicans* и очень слабо — у штаммов *C. auris*. Исследовался также механизм биоцидного действия секреторных продуктов разных видов кандид на дермальные фибробласты *in vitro*. Было установлено, что уже через час от начала эксперимента после обработки слоя дермальных клеток фунгальными метаболитами наблюдалась гибель фибробластов, которая усиливалась к трем часам. Гибель клеток происходила в равной степени как путем апоптоза, так и некроза. Необходимо отметить, что биоцидный потенциал продуктов метаболизма не коррелировал со способностью кандид расщеплять межклеточные связи в культуре фибробластов. Установлено, что метаболиты *C. auris*, показавшие слабую биоцидность в отношении отдельных клеток фибробластов, одновременно вызывали более выраженное, чем у других видов кандид, разрушение структуры клеточного монослоя. Возможно, именно это качество *C. auris*, позволяющее данному виду эффективнее прочих кандид разрушать плотную структуру тканей в организме человека, может служить объяснением их высокой инвазивности.

**Ключевые слова:** *Candida* spp., метаболиты, ферментативная активность, дермальные фибробласты, биоцидность, цитопатическое действие.

## Адрес для переписки:

Игнатова Надежда Ивановна  
603005, Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 70,  
ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский  
университет Минздрава РФ.  
Тел.: 8 (831) 422-13-33 (служебн.), 8 930 817-25-30 (моб.).  
E-mail: n.i.evteeva@gmail.com

## Contacts:

Nadezhda I. Ignatova  
603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Gagarina pr., 70,  
Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health  
of the Russian Federation.  
Phone: +7 (831) 422-13-33 (office), +7 930 817-25-30 (mobile).  
E-mail: n.i.evteeva@gmail.com

## Для цитирования:

Игнатова Н.И., Заславская М.И., Александрова Н.А., Орлова О.Е.,  
Мельников В.Г. Влияние метаболитов *Candida* spp. на фибробласты  
кожи человека // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 381–385.  
doi: 10.15789/2220-7619-IOC-1795

## Citation:

Ignatova N.I., Zaslavskaya M.I., Alexandrova N.A., Orlova O.E., Melnikov V.G.  
Impact of *Candida* spp. metabolites on human skin fibroblasts // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12,  
no. 2, pp. 381–385. doi: 10.15789/2220-7619-IOC-1795

## IMPACT OF *CANDIDA* spp. METABOLITES ON HUMAN SKIN FIBROBLASTS

Ignatova N.I.<sup>a</sup>, Zaslavskaya M.I.<sup>a</sup>, Alexandrova N.A.<sup>a</sup>, Orlova O.E.<sup>b</sup>, Melnikov V.G.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>b</sup> City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky of Rosпотребнадзор, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Micromycetes spp. have been increasingly involved in the etiology of infectious diseases guiding to consider them not as important as bacterial and viral pathogens. Nowadays, a lot of severe forms of candidiasis are caused by *C. auris*, *C. albicans*, whereas *C. glabrata* and *C. krusei* are of similar importance. Members of these species were selected to investigate related metabolite action on human skin fibroblasts. *Candida* spp. being continuously found on the epithelium and mucosal membranes resulting in to sustained interaction between microbiota and human cells. Potential to produce metabolites containing pathogenicity factors is one of the crucial events for transition to invasive candidiasis, wherein human epithelial cells build up the front line of defense barrier preventing *Candida* spp. invasion into deeper host tissues. The study was aimed at assessing data on metabolite effects derived from epidemiologically relevant *Candida* spp. on primary human skin fibroblast culture *in vitro*. In particular, there were analyzed *Candida* spp. metabolites acting on fibroblast monolayer integrity and viability in cell suspension. It was found that *Candida* spp. metabolites might directly cause fibroblast death so that biocidal activity was exhibited as a strain-specific feature. A direct biocidity against dermal cells was more typical for strains *C. glabrata* и *C. krusei*, less pronounced for *C. albicans* and very weak for *C. auris*. In addition, a mechanism for secretory product-related biocidal activity derived from various *Candida* spp. on dermal fibroblasts *in vitro* revealed that it resulted in fibroblasts death 1 hour after exposure that peaked at 3 hrs. Cell death was equally proceeded via apoptosis and necrosis. Of note, biocidal effect of fungal metabolites showed no correlation with *Candida*-related potential to cleave intercellular junctions. It was found that *C. auris* metabolites showing weak biocidity against some fibroblasts simultaneously resulted in more marked disruption of cell monolayer compared to other *Candida* spp. Perhaps, it is just a feature of *C. auris* that might account for its higher invasiveness potential allowing to destroy tight human tissues more effectively compared to other *Candida* spp.

**Key words:** *Candida* spp., metabolites, enzymatic activity, dermal fibroblasts, biocidity, cytopathic effect.

## Введение

Микромицеты рода *Candida* являются основной причиной внутрибольничных микозов, в том числе инфекций кровотока. Значительный вклад в развитие тяжелых форм оппортунистических кандидозов вносят преимущественно *C. albicans* и *C. glabrata* [4, 5, 15]. *C. krusei* не так часто выделяют из клинического материала, как другие виды кандид, но они также способны вызывать тяжелые инфекции у иммунокомпрометированных лиц [4, 6]. Кроме того, в последние годы наблюдается рост системных микозов, связанных с относительно новым патогеном — *C. auris* [3, 7, 11, 12]. Инфекция, вызванная *C. auris*, может представлять глобальную угрозу здоровью населения из-за высокого уровня смертности, достигающей, по некоторым данным, 60% [9].

Эпителиальные клетки человека функционируют как первый барьер, препятствующий инвазии *Candida* spp. во внутренние ткани хозяина. Для преодоления этого барьера кандиды могут использовать различные механизмы: адгезины, секрецию ферментов, морфологическую трансформацию и др. Известно, что *C. albicans* синтезируют широкий спектр экзоферментов, в частности аспартилпротеазы и фосфолипазы, которые могут способствовать повреждению слизистых оболочек, кожи человека и инвазии в ткани [2,14,15]. Ферменты патогенности других видов кандид менее изучены. Полагают, что *C. glabrata* в основном используют аспарагиновые протеазы [5], *C. krusei* — фосфолипазы [6].

Высокая способность кандид колонизировать эпителиальные ткани часто формирует систему устойчивого взаимодействия микроорганизма и здорового человека — кандидоносительство. В то же время способность продуцировать метаболиты, содержащие факторы патогенности, является одним из важных факторов перехода от носительства к инвазивному кандидозу у пациентов со сниженным иммунитетом [15]. Таким образом, оценивая агрессивность фунгальных метаболитов в отношении клеток кожи или слизистых, можно оценить инвазивный потенциал различных видов кандид.

Цель настоящего исследования — характеристика результатов воздействия метаболитов эпидемиологически значимых видов кандид на нормальные фибробласты кожи человека.

## Материалы и методы

В работе использовали клинические изоляты *C. albicans* (штаммы 195, 258, 290, 601), *C. auris* (штаммы 70, 78, 84, 95), *C. krusei* (штаммы 489, 583, 780) и *C. glabrata* (44-1, 294, 584). Продукты секреции кандид (метаболиты) получали после культивирования (37°C, 24 ч) микромицетов в жидкой среде Сабуро (HiMedia, Индия) путем сепарации от клеток при помощи фильтра (Corning, Германия) с диаметром пор 0,2 мкм. В каждом эксперименте использовали метаболиты только одного штамма кандид.

В качестве объекта воздействия метаболитов использовали нормальные (без патологии) фи-

бробласты кожи человека как в виде суспензии изолированных клеток, так и в виде монослоя. Монослой фибробластов получали путем культивирования (48 ч, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>) клеток в среде DMEM (Панэко, Москва) с добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки в пластиковых 12- и 96-луночных планшетах Corning (Германия).

**Оценка прямого биоцидного действия метаболитов кандид.** Готовили суспензию изолированных фибробластов ( $3 \times 10^6$ /мл), предварительно обработанных 0,25% раствором трипсина. К 50 мкл взвеси клеток добавляли 300 мкл метаболитов, в контроле — среду Сабуро. Фибробласты термостатировали (37°C, 1–3 часа), затем отбирали 20 мкл суспензии клеток и окрашивали 0,4% водным раствором трипанового синего. Подсчет жизнеспособных (неокрашенных) клеток проводили на счетчике TC20 Automated Cell Counter (Bio-Rad, США).

**Оценка цитопатического действия метаболитов кандид.** К монослою фибробластов, выращенных в 12-луночном планшете, добавляли 1 мл метаболитов кандид (в контроле — стерильную среду Сабуро), затем термостатировали (37°C, 24 ч). После инкубации монослой клеток микроскопировали с помощью Leica DM IL (Германия).

**Оценка апоптоза и некроза фибробластов.** Для определения механизма гибели фибробластов использовали окрашивание клеток по технологии Apoptosis/Necrosis Detection Kit (ab176950, США). Согласно протоколу, в случае некроза мембранный краситель DNA Nuclear Green окрашивает ядерные мембраны поврежденных фибробластов в зеленый цвет; при апоптозе накопление фосфатидилсерина в клетках отмечается флуоресцентным красителем красного цвета. К монослою фибробластов, выращенных в 96-луночном планшете, добавляли метаболиты кандид (200 мкл в одну лунку), инкубировали при 37°C. Контролем служила культура фибробластов в стерильной среде Сабуро. Через 1 и 3 часа от начала инкубации выявляли в монослое наличие клеток, имеющих признаки апоптоза или некроза/позднего апоптоза при помощи флуоресцентного микроскопа (Leica DM IL, Германия).

Все эксперименты ставили в трех повторах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни в программе Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

Через час после добавления метаболитов кандид к суспензии фибробластов в ряде случаев отмечалась гибель клеток, которая усиливалась к трем часам от начала эксперимента (табл.). При этом наблюдалась следующая тенденция: чаще всего агрессивность фунгальных метаболитов в отношении фибробластов была отмечена у штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, наименьший биоцидный эффект наблюдали у штаммов *C. auris*.

Так, продукты секреции *C. glabrata* и *C. krusei* обладали существенным ( $p < 0,05$ ) биоцидным действием в отношении фибробластов. Наиболее выражена биоцидность у штамма *C. glabrata* 44-1: его метаболиты в течение 3 часов увеличивали количество погибших фибробластов в  $14,24 \pm 9,1$  раза ( $p < 0,05$ ). Метаболиты *C. glabrata* 294, *C. glabrata* 584, *C. krusei* 780 и *C. albicans* 601 через три часа инкубации вызывали гибель почти половины (42–49%) фибробластов в суспензии, а метаболиты *C. auris* 70 были способны индуцировать гибель около 13% фибробластов по окончании 3-часового эксперимента (табл.).

Для последующих экспериментов с монослоем дермальных фибробластов были отобраны штаммы *C. glabrata* 44-1, *C. albicans* 601, *C. krusei* 780 и *C. auris* 70 как обладающие максимальным биоцидным потенциалом среди представителей вида. Монослой фибробластов инкубировали (37°C) с продуктами метаболизма каждого штамма кандид в течение 1, 3 или 24 часов.

Эксперименты показали, что кратковременное (до 3 часов) воздействие метаболитов всех исследуемых штаммов на культуру фибробластов не меняло ее морфологию. В то же время 24-часовое воздействие метаболитов *C. auris* 70 приводило к изменению структуры монослоя (рис., А, III обложка). Данный цитопатический эффект проявлялся в том, что фибробласты в значительной мере утрачивали межклеточные связи и отслаивались одиночно или небольшими группами от поверхности планшета; форма клеток существенно менялась.

Суточное воздействие метаболитов *C. albicans* 601 также способствовало нарушению структуры монослоя, но в меньшей степени: слой фибробластов разрыхлялся, клетки округлялись, однако сцепление с поверхностью планшета сохранялось (рис., А). В то же время инкубация культуры фибробластов с метаболитами *C. krusei* 780 или *C. glabrata* 44-1 не приводила к существенным изменениям в структуре монослоя клеток (рис., А). Стоит отметить, что проведение дополнительных экспериментов с другими штаммами *C. auris* подтвердило ведущие позиции данного вида в способности разрушать межклеточные связи фибробластов в культуре (цитопатический эффект) по сравнению с различными штаммами *C. albicans*, *C. krusei* и *C. glabrata*.

Для исследования динамики и механизмов гибели клеток в монослое после воздействия фунгальных метаболитов использовали окрашивание культуры с помощью технологии Apoptosis/Necrosis Detection Kit (рис., Б, В, III обложка). Было обнаружено, что через 3 часа после обработки слоя дермальных клеток фунгальными метаболитами наблюдалась гибель фибробластов, которая происходила в равной мере как путем апоптоза, так и некроза. При этом продукты секреции разных представителей кандид отличались по способности индуцировать гибель

**Таблица. Влияние метаболитов *Candida* spp. на жизнеспособность дермальных фибробластов человека**  
 Table. *Candida* spp. metabolites influence on dermal human fibroblasts viability

Штаммы кандид <i>Candida</i> strains	Процент жизнеспособных фибробластов после 1- и 3-часовой инкубации с метаболитами кандид Percentage of viable fibroblasts 1- and 3-hour after incubation with <i>Candida</i> metabolites		Кратность снижения жизнеспособности фибробластов относительно контроля Fold decrease in fibroblast viability compared to control	
	1 ч/1 h	3 ч/3 h	1 ч/1 h	3 ч/3 h
Контроль/Control	98,67±0,58	96,67±0,57	–	–
<i>C. albicans</i> 195	96,67±1,53	96,00±2,00	1,02±0,02	1,01±0,02
<i>C. albicans</i> 258	95,33±1,66	93,26±1,71	1,04±0,03	1,06±0,02
<i>C. albicans</i> 290	92,00±1,00	92,00±1,20	1,07±0,01	1,05±0,01
<i>C. albicans</i> 601	87,25±2,36*	41,50±5,25*	1,12±0,01*	2,27±0,26*
<i>C. auris</i> 70	92,75±0,58*	80,00±1,53*	1,05±0,01	1,19±0,02*
<i>C. auris</i> 78	97,82±0,79	96,22±2,03	1,02±0,02	1,04±0,02
<i>C. auris</i> 84	98,00±1,00	97,67±0,58	1,01±0,01	0,98±0,01
<i>C. auris</i> 95	97,33±0,57	96,33±2,08	1,01±0,01	1,01±0,03
<i>C. glabrata</i> 44-1	65,67±1,53*	7,50±5,57*	1,50±0,03*	14,24±9,10*
<i>C. glabrata</i> 294	89,00±6,56*	40,25±11,24*	1,11±0,08*	2,31±0,56*
<i>C. glabrata</i> 584	91,14±4,22*	56,71±7,35*	1,07±0,04	1,78±0,23*
<i>C. krusei</i> 489	93,35±2,33*	87,29±3,13*	1,04±0,03	1,12±0,04*
<i>C. krusei</i> 583	94,00±2,01*	84,67±3,21*	1,05±0,03	1,14±0,05*
<i>C. krusei</i> 780	90,67±4,04*	50,33±6,80*	1,09±0,04	1,94±0,25*

Примечание. \* — статистически значимые различия с контролем ( $p < 0,05$ ).

Note. \* — significant differences with control group ( $p < 0,05$ ).

клеток в монослое: наибольший биоцидный эффект в культуре фибробластов проявляли метаболиты штаммов *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. albicans*, в меньшей степени — *C. auris* (рис., Б, В).

Наши эксперименты выявили высокую биологическую активность продуктов секреции исследуемых видов кандид. Метаболиты ряда штаммов *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans* и *C. auris* были способны вызывать гибель фибробластов (биоцидный эффект). Кроме того, метаболиты *C. auris* и в меньшей степени — *C. albicans* могли разрушать межклеточные связи в монослое дермальных клеток. Исследование вариантов гибели фибробластов показало, что продукты метаболизма кандид не только способны вызывать деструкцию клеток, ведущую к некрозу, но и обладают более сложным контакт-зависимым механизмом, способным запускать апоптоз. Примечательно, что биоцидная активность была наиболее выражена у метаболитов *C. glabrata* и *C. krusei*, а не у наиболее патогенного вида кандид — *C. albicans*. По-видимому, это связано с тем, что *C. albicans*, кроме деструктивных ферментов, широко использует дополнительные стратегии и факторы патогенности, позволяющие данному виду до сих пор удерживать лидирующие позиции в списке основных возбудителей оппортунистических микозов [10, 13, 15].

Обнаружение у метаболитов *C. auris* сильно выраженной способности к расщеплению межклеточных контактов в монослое фибробластов указывало на более развитые инвазивные способности данного вида по сравнению с другими кандидами [1]. При анализе данных по биоцидной активности метаболитов *C. auris* было установлено, что большинство исследуемых штам-

мов не оказывали прямого повреждающего (биоцидного) действия на клетки человека. Это согласуется с исследованием J.L. Brown и соавт. [8], где было показано, что *C. auris* не вызывают воспаление в неповрежденной коже, хотя и способны индуцировать воспалительные реакции при раневых инфекциях и в кровотоке, что подчеркивает опасность этих микроорганизмов в условиях интенсивной терапии.

## Заключение

Таким образом, эксперименты показали, что метаболиты кандид могут непосредственно вызывать гибель фибробластов кожи человека, при этом биоцидная активность является штамм-зависимым признаком. Прямая биоцидность в отношении дермальных клеток была наиболее характерна для штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, менее выражена у *C. albicans* и очень слабо — у штаммов *C. auris*. Длительное воздействие метаболитов кандид на клетки человека приводило к гибели фибробластов как через активацию апоптоза, так и путем некроза. Метаболиты некоторых кандид могли расщеплять монослой фибробластов на фрагменты, при этом не была отмечена корреляция между способностью штамма индуцировать гибель отдельных клеток и способностью к разрушению межклеточных связей в культуре. Наибольший деструктивный эффект в отношении монослоя дермальных клеток показали штаммы *C. auris*. Возможно, именно это качество *C. auris*, позволяющее данному виду эффективнее прочих кандид разрушать плотную структуру тканей в организме человека, может служить объяснением их высокой инвазивности.

## Список литературы/References

1. Brown J.L., Delaney C., Short B., Butcher M.C., McKlound E., Williams C., Kean R., Ramage G. *Candida auris* phenotypic heterogeneity determines pathogenicity in vitro. *mSphere*, 2020, vol. 5, no. 3: E00371-20. doi: 10.1128/mSphere.00371-20
2. Calderone R.A., Fonzi W.A. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.*, 2001, vol. 9, no. 7, pp. 327–335. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02094-7
3. Du H., Bing J., Hu T., Ennis C.L., Nobile C.J., Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 10: e1008921. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921
4. Eliakim-Raz N., Babaoff R., Yahav D., Yanai S., Shaked H., Bishara J. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards — a retrospective study. *Int. J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 52, pp. 49–54. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.018
5. Galocha M., Pais P., Cavalheiro M., Pereira D., Viana R., Teixeira M.C. Divergent approaches to virulence in *C. albicans* and *C. glabrata*: two sides of the same coin. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 9: 2345. doi: 10.3390/ijms20092345
6. Gómez-Gaviria M., Mora-Montes H.M. Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. *Infect. Drug Resist.*, 2020, vol. 13, pp. 1673–1689. doi: 10.2147/IDR.S247944
7. Larkin E., Hager C., Chandra J., Mukherjee P.K., Retuerto M., Salem I., Long L., Isham N., Kovanda L., Borroto-Esoda K., Wring S., Angulo D., Ghannoum M. The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61: 02396-16. doi: 10.1128/AAC.02396-16
8. Lockhart S.R., Etienne K.A., Vallabhaneni S., Farooqi J., Chowdhary A., Govender N.P., Colombo A.L., Calvo B., Cuomo C.A., Desjardins C.A., Berkow E.L., Castanheira M., Magobo R.E., Jabeen K., Asghar R.J., Meis J.F., Jackson B., Chiller T., Litvintseva A.P. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, no. 2, pp. 134–140. doi: 10.1093/cid/ciw691
9. Nett J.E. *Candida auris*: an emerging pathogen “incognito”? *PLoS Pathog.*, 2019, vol. 15, no. 4: e1007638. doi: 10.1371/journal.ppat.1007638
10. Pereira R., dos Santos Fontenelle R.O., de Brito E.H.S., de Moraes S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J. Appl. Microbiol.*, 2021, vol. 131, no. 1, pp. 11–22. doi: 10.1111/jam.14949
11. Rossato L., Colombo A.L. *Candida auris*: what have we learned about its mechanisms of pathogenicity? *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 9: 3081. doi: 10.3389/fmicb.2018.03081
12. Schelenz S., Hagen F., Rhodes J.L., Abdolrasouli A., Chowdhary A., Hall A., Ryan L., Shackleton J., Trimlett R., Meis J.F., Armstrong-James D., Fisher M.C. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.*, 2016, vol. 5: 35. doi: 10.1186/s13756-016-0132-5
13. Staniszewska M. Virulence factors in *Candida* species. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 3, pp. 313–323. doi: 10.2174/1389203720666190722152415
14. Staniszewska M., Bondaryk M., Zbigniew O. Contribution of aspartic proteases in *Candida* virulence. Protease inhibitors against *Candida* infections. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 10, pp. 1050–1062. doi: 10.2174/1389203717666160809155749
15. Talapko J., Juzbašić M., Matijević T., Pustijanac E., Bekić S., Kotris I., Škrlec I. *Candida albicans* — the virulence factors and clinical manifestations of infection. *J. Fungi (Basel)*, vol. 7, no. 2: 79. doi: 10.3390/jof7020079

**Авторы:**

**Игнатова Н.И.**, к.б.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Заславская М.И.**, д.б.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Александрова Н.А.**, к.б.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Орлова О.Е.**, к.б.н., руководитель лаборатории микробиологии ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Россия;

**Мельников В.Г.**, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия.

**Authors:**

**Ignatova N.I.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Zaslavskaya M.I.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

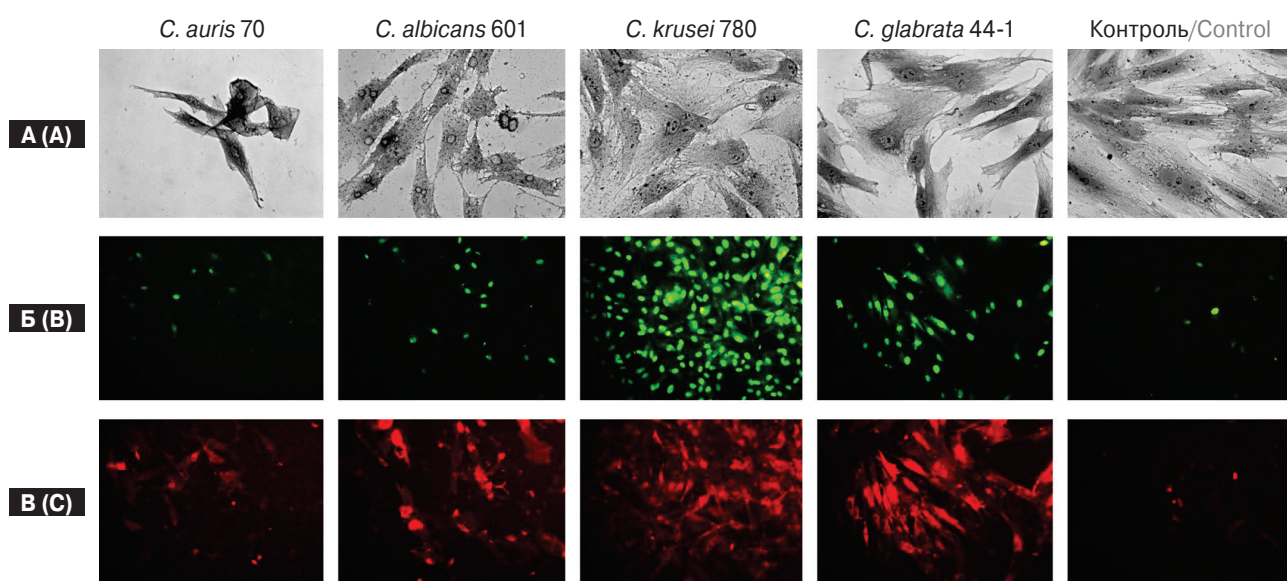
**Alexandrova N.A.**, PhD (Biology), Senior Lecturer, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Orlova O.E.**, PhD (Biology), Head of the Laboratory of Microbiology, City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russian Federation;

**Melnikov V.G.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky of Rosпотребнадзор, Moscow, Russian Federation.

**Иллюстрация к статье «Влияние метаболитов *Candida* spp. на фибробласты кожи человека» (авторы: Н.И. Игнатова, М.И. Заславская, Н.А. Александрова, О.Е. Орлова, В.Г. Мельников) (с. 381–385)**

Illustrations for the article “Impact of *Candida* spp. metabolites on human skin fibroblasts” (authors: Ignatova N.I., Zaslavskaya M.I., Alexandrova N.A., Orlova O.E., Melnikov V.G.) (pp. 381–385)



**Рисунок. Результаты инкубации монослы дермальных фибробластов человека с метаболитами кандид. Контроль — монослы фибробластов после инкубации в среде Сабуро**

Figure. *Candida* metabolites affect human dermal fibroblast monolayer. Control — fibroblast monolayer incubated in Saburo medium

**Примечания.** А — морфология монослы фибробластов после 24 часов воздействия метаболитов кандид (×400); Б — фибробласты монослы в состоянии некроза/позднего апоптоза (флуоресценция зеленым светом) после 3 часов воздействия метаболитов кандид (×200); В — фибробласты монослы в состоянии апоптоза (флуоресценция красным светом) после 3 часов воздействия метаболитов кандид (×200).

Notes. A — morphology of fibroblast monolayer 24 hours after exposure to *Candida* metabolites (×400); B — fibroblast monolayer in necrosis/late apoptosis (green fluorescence) 3 hours after exposure to *Candida* metabolites (×200); C — fibroblast monolayer in apoptosis (red fluorescence) 3 hours after exposure to *Candida* metabolites (×200).