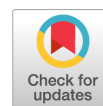


# ГАЛОТОЛЕРАНТНОСТЬ КИШЕЧНЫХ ДРОЖЖЕЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР ВИРУЛЕНТНОСТИ



В.В. Прокопьев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

<sup>2</sup> ООО КДЛ «Здоровье», г. Барнаул, Россия

**Резюме. Введение.** Несмотря на существенную значимость дрожжей в биотехнологии, биоинженерии и медицине, число детально изученных грибов не превышает нескольких десятков. Для оценки роли дрожжевых микроорганизмов в типе их взаимодействия с человеком необходимо всестороннее изучение их факторов патогенности и физиологических особенностей. Галотолерантность, будучи физиологической особенностью микроорганизмов, может рассматриваться как потенциальный фактор вирулентности, способствующий выживанию микробов в организме хозяина, где они противостоят осмотическому стрессу внутри фагосом и в воспалительной среде пораженных тканей. Она также способствует устойчивости к противогрибковым препаратам. Цель работы — исследовать и количественно сравнить галотолерантность наиболее распространенных дрожжевых микроорганизмов, ассоциированных с кишечником человека. **Материалы и методы.** Исследовали 78 штаммов шести видов дрожжей: *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii*, *Geotrichum candidum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon ovoides*, *Rhodotorula mucilaginosa*. Их рост оценивали в бульоне Сабуро с концентрацией NaCl от 0,5 до 20% при двух температурах (25 и 35°C). Оптическую плотность измеряли через 96 часов. Для анализа зависимости роста от концентрации соли при помощи языка программирования Python была создана математическая модель полиномиальной регрессии второй степени. **Результаты.** Выявлены значительные видоспецифические различия в галотолерантности. Все виды показали снижение скорости роста с увеличением концентрации соли и нелинейный характер ингибирования при высоких концентрациях NaCl. Наименьшую устойчивость показали *G. candidum* и *P. kudriavzevii*. *C. albicans* и *R. mucilaginosa* продемонстрировали среднюю толерантность. Наибольшей галотолерантностью обладали виды рода *Trichosporon*. Для большинства видов отмечался синергизм осмотического и температурного стресса. **Выводы.** Показано, что галотолерантность широко варьирует среди кишечных дрожжей. Высокая устойчивость к осмотическому стрессу, выявленная у *Trichosporon* spp. и *C. albicans*, позволяет рассматривать ее как важный фактор вирулентности, способствующий персистенции в организме хозяина и, возможно, обеспечивающий перекрестную устойчивость к антимикотикам.

**Ключевые слова:** галотолерантность, осмотический стресс, аскомицетные дрожжи, базидиомицетные дрожжи, полиномиальная регрессия, микобиота кишечника.

## HALOTOLERANCE OF GUT YEASTS AS A POTENTIAL VIRULENCE FACTOR

Prokopiev V.V.

<sup>a</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

<sup>b</sup> Clinical and Diagnostic Laboratory “Zdorovie”, Barnaul, Russian Federation

**Abstract.** Despite the substantial significance of yeasts in biotechnology and medicine, the number of well-described fungal species remains limited, with their ecological and pathogenic roles still being uncovered. Halotolerance, a key

### Адрес для переписки:

Прокопьев Василий Валерьевич  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, 40,  
Алтайский государственный медицинский университет.  
Тел.: 8 913 262-42-47. E-mail: prokopievvv@mail.ru

### Contacts:

Vasily V. Prokopiev  
656038, Russian Federation, Barnaul, Lenina pr., 40,  
Altai State Medical University.  
Phone: +7 913 262-42-47. E-mail: prokopievvv@mail.ru

### Для цитирования:

Прокопьев В.В. Галотолерантность кишечных дрожжей как потенциальный фактор вирулентности // Инфекция и иммунитет. 2026. Т. 16, № 1. С. 45–52. doi: 10.15789/2220-7619-HOG-18014

### Citation:

Prokopiev V.V. Halotolerance of gut yeasts as a potential virulence factor // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2026, vol. 16, no. 1, pp. 45–52. doi: 10.15789/2220-7619-HOG-18014

© Прокопьев В.В., 2026

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HOG-18014>

aspect of osmotolerance, is considered a potential virulence factor that promotes microbial survival in the environment and within the host, particularly by resisting phagocytic oxidative and ionic stress. This study aimed to investigate and quantitatively compare the halotolerance of the most common gut-associated yeasts. There were analyzed 78 clinical strains of six species: *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii*, *Geotrichum candidum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon ovoides*, and *Rhodotorula mucilaginosa*. Strains were cultivated in Sabouraud broth with NaCl concentrations ranging from 0.5% to 20% at two temperatures, 25°C and 35°C. Growth was measured spectrophotometrically at 450 nm after 96 hours of incubation. A second-degree polynomial regression model, implemented using Python programming language, was applied to analyze the non-linear growth response to salinity and to identify precise inflection points, indicating critical tolerance thresholds where growth inhibition dynamics shifted. The results revealed significant species-specific differences. *G. candidum* and *P. kudriavzevii* were the least tolerant (inflection points ~6.2% and ~8.5% NaCl at 25°C, respectively). *C. albicans* and *R. mucilaginosa* exhibited moderate tolerance, while *Trichosporon* spp. demonstrated exceptional halotolerance, maintaining growth potential at concentrations exceeding 15% NaCl. A notable synergistic effect of combined osmotic and temperature stress was observed for most species, with reduced tolerance at physiological temperature. These findings indicate that pronounced halotolerance may serve as an important virulence factor for opportunistic pathogens, likely enhancing their persistence in the host environment and potentially contributing to cross-resistance mechanisms against antifungal agents through shared adaptive responses to cellular stress.

**Keywords:** halotolerance, osmotic stress, ascomycetous yeasts, basidiomycetous yeasts, polynomial regression, gut mycobiota.

## Введение

Одной из первых попыток оценки видового разнообразия грибов была предпринята в 1991 г. Д.Л. Хоксвортом [13]. На основе методики стабильных соотношении таксонов хорошо изученных групп организмов, автором было выведено соотношение грибов и сосудистых растений как 6 к 1, вследствие чего было предположено существование 1,6 млн видов грибов. Появление нового молекулярно-биологического инструментария и новых методик расчета видового разнообразия привело к тому, что в статье 2017 г. тот же автор предполагает наличие 2,2–3,8 млн видов грибов [14]. Тем не менее, по данным <https://www.speciesfungorum.org>, на момент написания нашей работы обнаружено 20 3916 видов, из которых описано менее 10%.

Из всего количества существующих грибов подавляющее большинство составляют микромицеты, причем соотношение дрожжей и мицелиальных грибов смещено в сторону последних. Количество официально описанных дрожжей составляет 1500–2000 видов [8], хотя их истинное разнообразие может быть на порядок больше [3].

Дрожжи не являются таксономической единицей, а представляют собой морфо-экологическую группу одноклеточных микромицетов из разных таксонов (в основном отделов *Ascomycota* и *Basidiomycota*). Простота культивирования и значимость этих микроорганизмов в биотехнологии, биоинженерии и медицине обусловили то, что данная группа микромицетов изучена лучше, чем мицелиальные грибы. В то же время из всего количества описанных дрожжей к хорошо изученным можно отнести не более 30–50 видов, из которых 20–30 видов относятся к модельным организмам для промышленности и науки [2, 19, 22] и около 10–15 видов (при этом на 5–6 из них приходится

абсолютное большинство случаев) имеют первостепенное медицинское значение [18, 23, 26].

Несмотря на то что микобиом человека существенно меньше и менее разнообразен, чем бактериом [20], все больше работ показывают значимость микромицетов в норме и патологии человека [6, 30]. Широкое распространение масс-спектрометрической идентификации микроорганизмов в диагностике инфекционных заболеваний привело к расширению спектра выявляемых дрожжевых микромицетов, роль которых зачастую не совсем понятна клиницистам. Для оценки роли недостаточно изученных грибов необходима всесторонняя характеристика их физиологических особенностей и возможных факторов патогенности. Помимо изучения «классических» факторов патогенности, таких как ферменты агрессии и инвазии, адгезины, способность к продукции токсинов, большое значение в инфекционном процессе могут иметь физиологические особенности микроорганизмов, способствующие возникновению инфекционного заболевания.

Галотолерантность как частный случай осмотолерантности можно рассматривать как фактор, способствующий выживанию микроорганизмов во внешней среде, и как фактор персистенции микроорганизма в организме хозяина.

Если в окружающей среде галотолерантность способствует реализации стратегии патогенности «сиди и жди» (Sit-and-Wait) [9, 10, 12], то ее основная роль в организме хозяина связана со способностью микробов противостоять оксидативному стрессу. Это объясняется тем, что побочным продуктом генерации супероксид-аниона посредством НАДФН-оксидазного комплекса является резкое повышение осмотического давления внутри фагосомы, обусловленного накоплением катионов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ). В результате патоген подвергается не только оксидативному, но и ос-

мотическому (ионному) стрессу [24]. Благодаря этому галотолерантные виды обладают большей устойчивостью к фагоцитозу.

Галотолерантность или устойчивость к осмотическому стрессу тесно связана с устойчивостью к антимикробным препаратам у грибов и бактерий. Данная связь не является прямой и опосредована несколькими ключевыми механизмами, а именно: использование одних эффлюксных систем для вывода избытка ионов и антимикробных препаратов [4], увеличение прочности клеточной стенки, что приводит к физическому затруднению проникновения антимикотиков. Более того, адаптация к одному виду стресса зачастую наделяет клетку устойчивостью к другим типам стресса, поскольку сигнальные пути ответа на стресс координируют экспрессию сотен генов, обеспечивающих защиту клетки [25] в том числе и от противогрибковых препаратов.

В данной работе мы исследовали галотолерантность (как частный случай осмотической толерантности) наиболее часто встречающихся дрожжевых микромицетов кишечника человека: *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii*, *Geotrichum candidum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon ovoides*, *Rhodotorula mucilaginosa*.

## Материалы и методы

В данном исследовании были проанализированы базидиомицетные дрожжи: *Trichosporon asahii* (3 штамма), *Trichosporon ovoides* (3 штамма) *Rhodotorula mucilaginosa* (26 штаммов); и аскомицетные дрожжи: *Geotrichum candidum* (24 штамма), *Candida albicans* (12 штаммов), *Pichia kudriavzevii* (10 штаммов). Исследуемые штаммы были получены при анализе кала пациентов амбулаторного отделения многопрофильного медицинского центра.

Для выделения дрожжевых микромицетов патологический материал засевали на среде Сабуро (Оболенск, Россия) с 2% глюкозы и 0,4 г/л хлорамфениколом и инкубировали в течение 72 ч при температуре 35°C с последующей инкубацией при 25°C в течение недели.

Идентификацию дрожжей проводили на основании их культуральных, морфологических и биохимических свойств. Подтверждение видовой принадлежности выделенных микроорганизмов проводили при помощи масс-спектрометрии на приборе «Microflex» («Bruker Daltonik GmbH & Co. KG», Германия) с помощью программного обеспечения «MALDI Biotyper».

Для оценки галотолерантности микромицеты после 24 ч (*C. albicans*, *P. kudriavzevii*) или 48 ч (*R. mucilaginosa*, *Trichosporon spp.*, *G. candidum*) инкубации в бульоне Сабуро при помощи физиологического раствора на денситометре «Densi-

La-Meter II» (Erba Group, EU) доводили до оптической плотности, равной 1,0 МакФарланда для *R. mucilaginosa*, *C. albicans*, *P. kudriavzevii*, 1,5 — для *G. candidum* и 2,5 — для *T. asahii* и *T. ovoides*. Полученная плотность соответствовала  $10^7$  КОЕ/мл, что было установлено при помощи камеры Горяева.

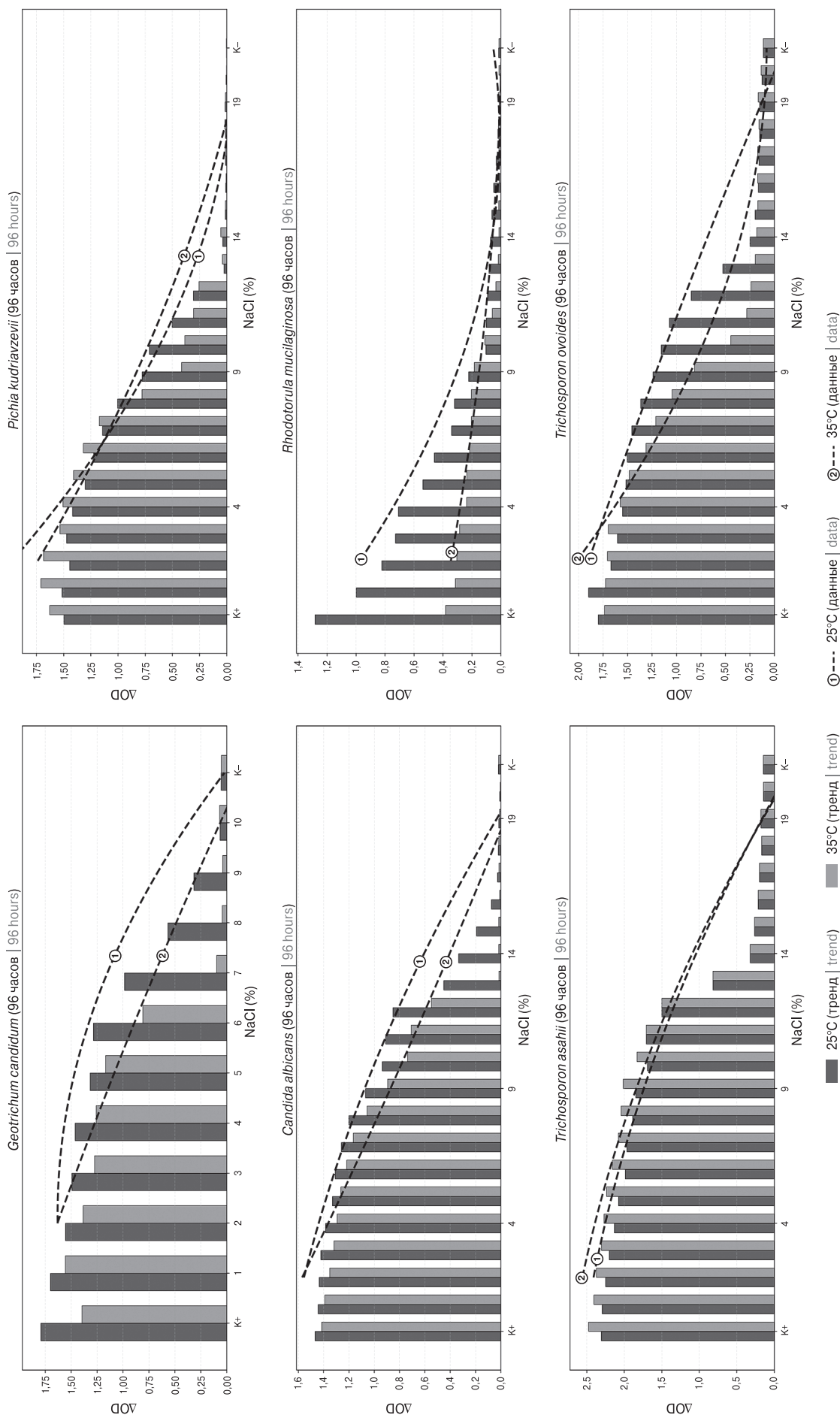
Для приготовления сред с различной концентрацией хлорида натрия в бульон Сабуро (концентрация NaCl в бульоне — 0.5%) вносили расчетное количество 30% раствора NaCl для получения сред с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10% соли. Для минимизации разбавления питательных сред для получения 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20% концентрации расчетное количество 30% раствора NaCl вносили в предварительно приготовленный бульон Сабуро с 10% или 15% NaCl. В качестве положительного контроля использовался рост на стандартном бульоне Сабуро, в качестве отрицательного контроля — незасеянные лунки с бульоном Сабуро.

Для оценки способности дрожжей к росту при различных концентрациях хлорида натрия в лунки полистирольных 96-луночных плоскодонных планшетов с 190 мкл бульона Сабуро (с различной концентрацией NaCl) вносили 10 мкл каждого штамма исследуемых микроорганизмов. Засеянные планшеты инкубировали при двух температурных режимах (25°C, 35°C) в аэробных условиях. Каждый штамм дрожжей исследовался в трех повторностях. Оптическую плотность измеряли при помощи 8-канального микропланшетного фотометра «Реал Р» (Вектор-Бест-Балтика, Россия) при длине волны 450 нм сразу после посева микроорганизмов, через 24, 48, 72 и 96 ч инкубации.

Оценка роста микроорганизмов при различных концентрациях хлорида натрия проводилась по разнице оптической плотности после 96 ч инкубации и сразу после посева исследуемых микромицетов  $\Delta OD$  (96 ч–0 ч).

Для исключения влияния на оптическую плотность микробной суспензии таких факторов, как погибшие клетки, продукты аутолиза, мы выборочно проводили оценку жизнеспособности культуры в лунках с высокими концентрациями NaCl при помощи их высева на плотную среду Сабуро, а также при помощи окраски трипановым синим [27], в которой 15 мкл 0,4% красителя смешивали с 15 мкл культуры исследуемых дрожжей и после 2 мин экспозиции проводили микроскопию в гемоцитометре (камера Горяева). Жизнеспособные клетки не окрашивались, нежизнеспособные окрашивались в синий цвет.

Для оценки основных характеристик выборок исследуемых микроорганизмов (стандартное отклонение, коэффициент вариации, дисперсия выборочная) был использован Microsoft Excel.



**Рисунок. Рост дрожжей при различных концентрациях хлорида натрия и температурах культивирования**

Figure. Growth of yeasts at different sodium chloride concentrations and cultivation temperatures

**Примечание.** Пунктирными линиями обозначены аппроксимации экспериментальных данных полиномиальной регрессии второго порядка. Note. Dashed lines indicate approximations of experimental data using second-order polynomial regression.

Для анализа нелинейной зависимости концентрации хлорида натрия и роста исследуемых дрожжей был применен метод полиномиальной регрессии. Анализ был выполнен с помощью языка программирования Python (версия 3.13.0) с использованием библиотек pandas, NumPy, scikit-learn, Scy-Py. Для визуализации результатов были использованы библиотеки Matplotlib и Seaborn. Качество модели было оценено при помощи коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и среднеквадратической ошибки (MSE).

## Результаты

Полученные результаты показали существенные различия в способностях к росту при различных концентрациях хлорида натрия у различных дрожжей, ассоциированных с кишечником человека. Выявлено сильное влияние температуры культивирования на рост микромицетов при высоких концентрациях NaCl (рис.).

На основе экспериментальных данных оценки оптической плотности роста культур микромицетов при различных концентрациях хлорида натрия при двух температурных режимах культивирования с использованием языка программирования Python была построена модель полиномиальной регрессии. Математически зависимость оптической плотности (OD) от концентрации NaCl описывается уравнением полиномиальной регрессии второй степени:

$$OD = \beta_0 + \beta_1[NaCl] + \beta_2[NaCl]^2 + \epsilon,$$

где:  $\beta_0$  — свободный член (пересечение с осью Y);  $\beta_1$  — линейный коэффициент;  $\beta_2$  — квадратичный коэффициент;  $\epsilon$  — ошибка модели.

Данные математической модели представлены в таблице.

Полученные в модели отрицательные значения линейного коэффициента  $\beta_1$  у всех исследованных микроорганизмов указывают на общую тенденцию снижения скорости роста с увеличением солености, тогда как положительный квадратичный коэффициент  $\beta_2$  отражает нелинейный характер, связанный с замедлением ингибирования при высоких концентрациях хлорида натрия. Фенотипически это проявляется в способности культур поддерживать «остаточный рост» даже при высоких концентрациях соли, что свидетельствует о переходе от стадии осмотического шока к стадии адаптации. Адекватность построенных моделей подтверждается высокими значениями коэффициента детерминации  $R^2$ .

Наименьшую устойчивость к высоким концентрациям хлорида натрия показал *G. candidum*. Точки перегиба в математической модели для данного микроорганизма, указывающие на концентрацию, при которой ско-

**Таблица. Параметры полиномиальной регрессии (второго порядка) экспериментальных данных устойчивости роста дрожжей при различных концентрациях хлорида натрия и температурах культивирования**

Table. Parameters of the second-order polynomial regression model for the experimental data on yeast growth tolerance at different sodium chloride concentrations and cultivation temperatures

Параметр Parameter	G. candidum		P. kudriavzevii		C. albicans		R. mucilaginosa		T. asahii		T. ovooides	
	25°C	35°C	25°C	35°C	25°C	35°C	25°C	35°C	25°C	35°C	25°C	35°C
$\beta_0$ (свободный член) $\beta_0$ (Intercept)	1,512	1,621	1,512	1,621	1,443	1,392	1,283	1,392	2,310	2,425	1,912	1,721
$\beta_1$ (линейный коэффициент) $\beta_1$ (Linear coefficient)	-0,102	-0,125	-0,102	-0,125	-0,134	-0,147	-0,101	-0,147	-0,122	-0,129	-0,145	-0,173
$\beta_2$ (квадратичный коэффициент) $\beta_2$ (Quadratic coefficient)	+0,003	+0,004	+0,003	+0,004	+0,004	0,005	+0,004	+0,005	+0,003	+0,003	+0,004	+0,005
Точка перегиба, % Inflection point, %	~6,2	~5,8	~8,5	~7,9	~10,2	~9,6	> 15	~12	> 15	> 15	> 15	> 15
$R^2$ (коэффициент детерминации) $R^2$ (Coefficient of determination)	0,927	0,942	0,927	0,942	0,973	0,962	0,968	0,961	0,978	0,976	0,934	0,921
Устойчивость Resistance level	Низкая Low	Низкая Low	Низкая Low	Низкая Low	Средняя Medium	Средняя Medium	Низкая Low	Низкая Low	Высокая High	Высокая High	Высокая High	Высокая High

рость ингибирования роста значительно возрастает, соответствуют концентрациям NaCl ~6,2% и ~5,8% при 25°C и 35°C соответственно. Полученная модель демонстрирует нелинейный характер зависимостей, соответствующий двухфазному механизму воздействия соли, при котором первоначальное осмотическое шоковое состояние (крутой спад) сменяется адаптационными процессами (пологий спад). При этом отмечается более выраженная устойчивость к солевому (осмотическому) стрессу при 25°C.

Рост *P. kudriavzevii* также характеризуется двухфазной кинетикой. Умеренные положительные значения квадратичного коэффициента и относительно ранние точки перегиба (~8,5% и ~7,9% при 25°C и 35°C) свидетельствуют об ограниченных адаптационных возможностях данного микроорганизма. Более высокое значение  $\beta_2$  при 35°C согласуется с повышенной экспрессией генов стресс-ответа в термотолерантном штамме, что фенотипически проявляется температурозависимой галотолерантностью.

При оценке математической модели для *S. albicans* более высокие абсолютные значения линейных коэффициентов (-0,147 при 35°C против -0,134 при 25°C) свидетельствуют о повышенной чувствительности к соли при температуре тела. Точки перегиба ~10,2% и ~9,6% могут свидетельствовать о достаточно широком диапазоне концентрации соли, где дрожжи активируют механизмы осмоадаптации, препятствующие солевому стрессу.

При оценке галотолерантности *Rh. mucilaginosa* обращают на себя внимание существенные различия в оптической плотности при разных температурных режимах, что характерно для роста психротолерантных дрожжей. Более крутой спад при 35°C ( $\beta_1 = -0,147$  против -0,101 при 25°C) свидетельствует о синергизме температурного и осмотического стресса. Значения квадратичного коэффициента  $\beta_2$  были аналогичны таковому у *S. albicans*, однако более поздние точки перегиба указывают на лучшую способность поддерживать рост при повышенных концентрациях соли, что позволяет отнести данный микроорганизм к группе со средней галотолерантностью.

Исследованные нами виды рода *Trichosporon* (*T. asahii* и *T. ovoides*) проявили наибольшую галотолерантность среди изученных видов. Низкие значения  $\beta_2$  и крайне поздние точки перегиба (> 15%) свидетельствуют об эффективных механизмах осмоадаптации и способности к росту при очень высоких концентрациях NaCl. Данная группа микроорганизмов также продемонстрировала синергизм температурного и осмотического стресса.

## Обсуждение

Проведенное исследование выявило существенные различия в реакции наиболее часто встречающихся штаммов дрожжей кишечника [1] на различные концентрации хлорида натрия. Полученные данные расширяют знания о физиологических особенностях изученных штаммов относительно их галотолерантности, что в свою очередь позволит предположить их экологическую значимость, а также уточнить влияние устойчивости к солевому (осмотическому) стрессу на патогенный потенциал изученных дрожжей.

Для описания зависимости роста дрожжей от концентрации хлорида натрия нами сознательно был выбран метод полиномиальной регрессии второй степени [5, 7], так как классические методы статистики (t-критерий Стьюдента, критерий знаковых рангов Уилкоксона и др.) позволяют эффективно выявлять статистически значимые различия между отдельными концентрациями, но не описывать поведение культур в непрерывном диапазоне стрессового воздействия. Полиномиальная регрессия лишена этого недостатка. Основным преимуществом данной модели является то, что на основе экспериментальных данных модель позволяет объективно и математически точно определить точку перегиба кривой роста — концентрацию, при которой скорость ингибирования роста максимальна, или где ингибирование перестает усиливаться линейно и начинает компенсироваться. Эта точка является интегральным показателем толерантности, которую трудно вывести классическими методами статистики. Более того, полученные значения  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и точка перегиба служат четкими числовыми показателями для прямого сравнения устойчивости различных штаммов и при различных условиях культивирования.

Исследованный нами аскомицетный микромикет *G. candidum* имеет большее биотехнологическое значение [16], но известен и как возбудитель спорадических заболеваний человека [15, 17]. Частота инфекций, вызванных *P. kudriavzevii*, также невысока и стабильна в течение 10 лет, но тем не менее данный микроорганизм включен в список приоритетных грибковых патогенов (fungal priority pathogen list (FPPL)) [21]. В нашем исследовании *G. candidum* и *P. kudriavzevii* показали самые ранние точки перегиба (~5,8–8,5%), что позволило отнести их к микроорганизмам, чьи механизмы адаптации перегружаются при относительно низких концентрациях соли, что приводит к быстрому и полному подавлению роста. Таким образом, осмотолерантность, вероятно, не играет значимой роли в патогенезе заболеваний, вызванных данными дрожжами.

*R. mucilaginosa* относится к редким оппортунистическим патогенам, чаще встречающимся у иммунокомпрометированных пациентов [28]. В нашем исследовании данный микроорганизм показал существенные отличия в оптической плотности при разных температурных режимах, что характерно для психротолерантных дрожжей. Цифры линейного коэффициента  $\beta_1$  свидетельствуют о синергетическом эффекте температурного и осмотического стрессов. Поздние точки перегиба указывают на хорошую способность поддерживать рост при повышенных концентрациях солей, что позволяет отнести данный микроорганизм к группе со средней галотолерантностью.

Основными возбудителем микозов человека являются грибы рода *Candida*. В нашем исследовании данные математической модели показали повышенную чувствительность к соли при 35°C, что говорит о том, что микроорганизм более адаптирован к температуре тела и его ресурсы больше направлены на термотолерантность, а не на осмоадаптацию. Точки перегиба на ~10% концентрации NaCl могут указывать на широкий диапазон концентрации солей, в котором дрожжи активизируют механизмы осмоадаптации, противодействующие солевому стрессу. Полученные данные дополняют широкий спектр факторов патогенности и физиологических особенностей данных дрожжей, способствующих персистенции и возможности вызывать патологию человека.

Дрожжи рода *Trichosporon* являются классическими возбудителями поверхностных микозов и занимают I–II место среди базидиомицетовых дрожжей, способных вызывать инвазивные инфекции [11]. Исследованные виды рода *Trichosporon* (*T. asahii* и *T. ovoides*) прояви-

ли наибольшую толерантность среди изученных штаммов. Крайне поздние точки перегиба (> 15%) свидетельствуют об эффективных механизмах осмоадаптации и способности к росту при очень высоких концентрациях хлорида натрия, что делает их «экстремофилами» среди дрожжей кишечника. Данная группа также продемонстрировала синергизм температурного и осмотического стресса. Можно предположить, что высокая устойчивость к осмотическому стрессу может играть существенную роль в патогенезе заболеваний, вызванных данными грибами.

Данные проведенного исследования позволяют предположить роль галотолерантности в качестве фактора вирулентности, способствующего выживанию галотолерантных штаммов внутри фагосом или в воспалительной среде пораженных тканей. Также можно предположить, что механизмы осмоадаптации, связанные с накоплением осмолитов, таких как глицерол в HOG (high osmolarity glycerol) пути [29], могут перекрестно защищать дрожжи от действия некоторых антимикотиков.

Таким образом, применение метода полиномиальной регрессии позволило количественно оценить галотолерантность клинически значимых дрожжей, выявив их видоспецифические особенности в условиях осмотического стресса. Полученные данные позволяют предположить, что высокая галотолерантность может выступать важным фактором вирулентности оппортунистических патогенов, способствуя их выживанию внутри организма хозяина и, возможно, обеспечивая перекрестную устойчивость к антимикотическим препаратам. Это расширяет понимание экологии и патогенного потенциала дрожжей — симбионтов человека.

## Список литературы/References

1. Прокопьев В.В., Куклина Н.В., Емельянова И.В., Звездкина Г.С. Анализ культивируемых грибов кишечника у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и клинически здоровых людей // Проблемы медицинской микологии. 2023. Т. 25, № 1. С. 19–24. [Prokopiev V.V., Kuklina N.V., Emelyanova I.V., Zvezdkina G.S. Analysis of cultivated intestinal fungi in patients with pathology of the gastrointestinal tract and clinically healthy people. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2023, vol. 25, no. 1, pp. 19–25. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2023-1-19-24
2. Ahmad M., Hirz M., Pichler H., Schwab H. Protein expression in *Pichia pastoris*: recent achievements and perspectives for heterologous protein production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2014, vol. 98, no. 12, pp. 5301–5317. doi: 10.1007/s00253-014-5732-5
3. Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3 . 5.1 million species? *Am. J. Bot.*, 2011, vol. 98, no. 3, pp. 426–438. doi: 10.3732/ajb.1000298
4. Cannon R.D., Lamping E., Holmes A.R., Niimi K., Baret P.V., Keniya M.V., Tanabe K., Niimi M., Goffeau A., Monk B.C. Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 291–321. doi: 10.1128/CMR.00051-08
5. Chandra M., Oro I., Ferreira-Dias S., Malfeito-Ferreira M. Effect of Ethanol, Sulfur Dioxide and Glucose on the Growth of Wine Spoilage Yeasts Using Response Surface Methodology. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 6: e0128702. doi: 10.1371/journal.pone.0128702
6. Chin V.K., Yong V.C., Chong P.P., Amin Nordin S., Basir R., Abdullah M. Mycobioome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm.*, 2020, vol. 2020: 9560684. doi: 10.1155/2020/9560684
7. Dang T.D., Yong C.C., Rheem S., Oh S. Optimizing the composition of the medium for the viable cells of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* JNU306 using response surface methodology. *J. Anim. Sci. Technol.*, 2021, vol. 63, no. 3, pp. 603–613. doi: 10.5187/jast.2021.e43
8. Daniel H.M., Lachance M.A., Kurtzman C.P. On the reclassification of species assigned to *Candida* and other anamorphic ascomycetous yeast genera based on phylogenetic circumscription. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2014, vol. 106, no. 1, pp. 67–84. doi: 10.1007/s10482-014-0170-z

9. Ewald P.W. Evolution of virulence. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2004, vol. 18, no. 1, pp. 1–15. doi: 10.1016/S0891-5520(03)00099-0
10. Ewald P.W. Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious disease. *J. Theor. Biol.*, 1980, vol. 86, no. 1, pp. 169–176. doi: 10.1016/0022-5193(80)90073-9
11. Francisco E.C., Hagen F. JMM Profile: Trichosporon yeasts: from superficial pathogen to threat for haematological-neutropenic patients. *J. Med. Microbiol.*, 2022, vol. 71, no. 12. doi: 10.1099/jmm.0.001621
12. Green R.F., Schoener T.W. Time and energy and the sit-and-wait predator. *Am. Nat.*, 1974, vol. 108, no. 964, pp. 783–785.
13. Hawksworth D.L. The fungal dimension of biodiversity: magnitude, significance, and conservation. *Mycol. Res.*, 1991, vol. 95, no. 6, pp. 641–655. doi: 10.1016/S0953-7562(09)80810-1
14. Hawksworth D.L., Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiol. Spectr.*, 2017, vol. 5, no. 4. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016
15. Henrich T.J., Marty F.M., Milner D.A. Jr., Thorner A.R. Disseminated Geotrichum candidum infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature. *Transpl. Infect. Dis.*, 2009, vol. 11, no. 5, pp. 458–462. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00418.x
16. Kamilari E., Stanton C., Reen F.J., Ross R.P. Uncovering the Biotechnological Importance of Geotrichum candidum. *Foods*, 2023, vol. 12, no. 6: 1124. doi: 10.3390/foods12061124
17. Kasantikul V., Chamsuwan A. Brain abscesses due to Geotrichum candidum. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1995, vol. 26, no. 4, pp. 805–807.
18. Kwon-Chung K.J., Fraser J.A., Doering T.L., Wang Z., Janbon G., Idnurm A., Bahn Y.S. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2014, vol. 4, no. 7: a019760. doi: 10.1101/cshperspect.a019760
19. Madzak C. Yarrowia lipolytica Strains and Their Biotechnological Applications: How Natural Biodiversity and Metabolic Engineering Could Contribute to Cell Factories Improvement. *J. Fungi (Basel)*, 2021, vol. 7, no. 7: 548. doi: 10.3390/jof7070548
20. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C., Smith D.P., Gesell J.R., Ross M.C., Stewart C.J., Metcalf G.A., Muzny D.M., Gibbs R.A., Ajami N.J., Petrosino J.F. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*, 2017, vol. 5, no. 1: 153. doi: 10.1186/s40168-017-0373-4
21. Nguyen T.A., Kim H.Y., Stocker S., Kidd S., Alastruey-Izquierdo A., Dao A., Harrison T., Wahyuningsih R., Rickerts V., Perfect J., Denning D.W., Nucci M., Cassini A., Beardsley J., Gigante V., Sati H., Morrissey C.O., Alffenaar J.W. Pichia kudriavzevii (Candida krusei): A systematic review to inform the World Health Organisation priority list of fungal pathogens. *Med. Mycol.*, 2024, vol. 62, no. 6: myad132. doi: 10.1093/mmy/myad132
22. Ozcan S., Johnston M. Function and regulation of yeast hexose transporters. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1999, vol. 63, no. 3, pp. 554–569. doi: 10.1128/MMBR.63.3.554-569.1999
23. Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 133–163. doi: 10.1128/CMR.00029-06
24. Reeves E.P., Lu H., Jacobs H.L., Messina C.G., Bolsover S., Gabella G., Potma E.O., Warley A., Roes J., Segal A.W. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K<sup>+</sup> flux. *Nature*, 2002, vol. 416, no. 6878, pp. 291–297. doi: 10.1038/416291a
25. Robbins N., Uppuluri P., Nett J., Rajendran R., Ramage G., Lopez-Ribot J.L., Andes D., Cowen L.E. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 9: e1002257. doi: 10.1371/journal.ppat.1002257
26. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K., Yamaguchi H. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 53, no. 1, pp. 41–44. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x
27. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Curr. Protoc. Immunol.*, 2015, vol. 111, pp. A3.B.1–A3.B.3. doi: 10.1002/0471142735.ima03bs111
28. Tuon F.F., Costa S.F. Rhodotorula infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev. Iberoam. Micol.*, 2008, vol. 25, no. 3, pp. 135–140. doi: 10.1016/s1130-1406(08)70032-9
29. Yaakoub H., Sanchez N.S., Ongay-Larios L., Courdavault V., Calenda A., Bouchara J.P., Coria R., Papon N. The high osmolarity glycerol (HOG) pathway in fungi. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2022, vol. 48, no. 6, pp. 657–695. doi: 10.1080/1040841X.2021.2011834
30. Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe*, 2022, vol. 3, no. 12, pp. e969–e983. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8

**Автор:**

**Прокопьев В.В.**, к.б.н., доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия; врач — медицинский микробиолог ООО КДЛ «Здоровье», г. Барнаул, Россия.

**Author:**

**Prokopiev V.V.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical Microbiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Medical Microbiologist, Clinical and Diagnostic Laboratory “Zdorovie”, Barnaul, Russian Federation.

Поступила в редакцию 19.09.2025  
Принята к печати 17.01.2026

Received 19.09.2025  
Accepted 17.01.2026